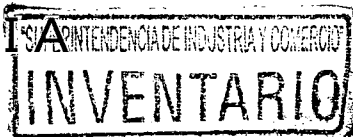




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

10-24579

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

(2S,3R)-N-((3-PIRIDINIL)METIL)-AZABICICLO(2,2,2)OCT-3-IL)

BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, FORMAS DE SAL NOVEDOSAS, Y

MÉTODOS DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TARGACEPT, INC.

DOMICILIO

WINSTON-SALEM, NORTH CAROLINA, U.S.A.

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **TARGACEPT, INC.**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de America.

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

Domicilio: Winston-Salem,
North Carolina,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Merouane BENCHARIF**
104 Brampton Court,
Winston-Salem,
North Carolina 27106,
Estados Unidos de América

2. **Lisa BENSON**
688 Pecan Ridge Circle,
Kernersville,
North Carolina 27284,
Estados Unidos de América

3. **Gary Maurice DULL**
6025 Shallowford Road,
Lewisville,
North Carolina 27023,
Estados Unidos de América

4. **Nikolai FEDOROV**
3950 Tonbridge Lane,
Winston-salem,
North Carolina 27106,
Estados Unidos de América

5. **Gregory J. GATTO**
1148 S. Hawthorne Road,
Winston-salem,
North Carolina 27103,
Estados Unidos de América

6. **John GENUS**
313 Tollesbury Court,
Winston-salem,
North Carolina 27127,
Estados Unidos de América

7. **Kristen G. JORDAN**
1869 Curraghmore Road,
Clemmons,
North Carolina 27012,
Estados Unidos de América

8. **Jacob MATHEW**
3830 Stillmere Drive,
Winston-salem,
North Carolina 27101,
Estados Unidos de América

9. **Anatoly A. MAZUROV**
3704 Timberoak Drive,
Greensboro,
North Carolina 27410,
Estados Unidos de América

10. **Lan MIAO**
226 March Ferry Road,
Advance,
North Carolina 27006,
Estados Unidos de América

	11. Julio A. MUÑOZ 214 Lakeside Drive, Walnut Cove, North Carolina 27052, Estados Unidos de América 12. Inigo PFEIFFER 2616 Antler Trail, Kernersville, North Carolina 27284, Estados Unidos de América				
	13. Sondra PFEIFFER 2616 Antler Trail, Kernersville, North Carolina 27284, Estados Unidos de América 14. Teresa Y. PHILLIPS 4713 Whitby Place, Greensboro, North Carolina 27406, Estados Unidos de América				
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2008/071872</u> Fecha: <u>01 de agosto de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/018505 A1</u> Fecha: <u>05 de febrero de 2009</u>				
6	Título (54) <u>(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</u>				
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/4545</u> <u>A61P 43/00</u> <u>A61P 25/22</u> <u>A61P 35/00</u>				
8	<table><tr><td> Prioridad SI ☒ NO ☐ </td><td> (33) País de Origen <u>US</u> <u>US</u> <u>US</u> <u>US</u> </td><td> (32) Fecha <u>02 de agosto de 2007</u> <u>02 de agosto de 2007</u> <u>02 de agosto de 2007</u> <u>12 de septiembre de 2007</u> </td><td> (31) Número de Solicitud <u>60/953,610</u> <u>60/953,613</u> <u>60/953,614</u> <u>60/971,654</u> </td></tr></table>	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u> <u>US</u> <u>US</u> <u>US</u>	(32) Fecha <u>02 de agosto de 2007</u> <u>02 de agosto de 2007</u> <u>02 de agosto de 2007</u> <u>12 de septiembre de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/953,610</u> <u>60/953,613</u> <u>60/953,614</u> <u>60/971,654</u>
Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u> <u>US</u> <u>US</u> <u>US</u>	(32) Fecha <u>02 de agosto de 2007</u> <u>02 de agosto de 2007</u> <u>02 de agosto de 2007</u> <u>12 de septiembre de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/953,610</u> <u>60/953,613</u> <u>60/953,614</u> <u>60/971,654</u>		
9	Comprobante de pago No.: <u>10-14,426</u> Fecha: <u>22 de febrero de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-9,734</u> Fecha: <u>08 de febrero de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-12,243</u> Fecha: <u>15 de febrero de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-12,244</u> Fecha: <u>15 de febrero de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-12,245</u> Fecha: <u>15 de febrero de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-12,246</u> Fecha: <u>15 de febrero de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-12,247</u> Fecha: <u>15 de febrero de 2010</u>				

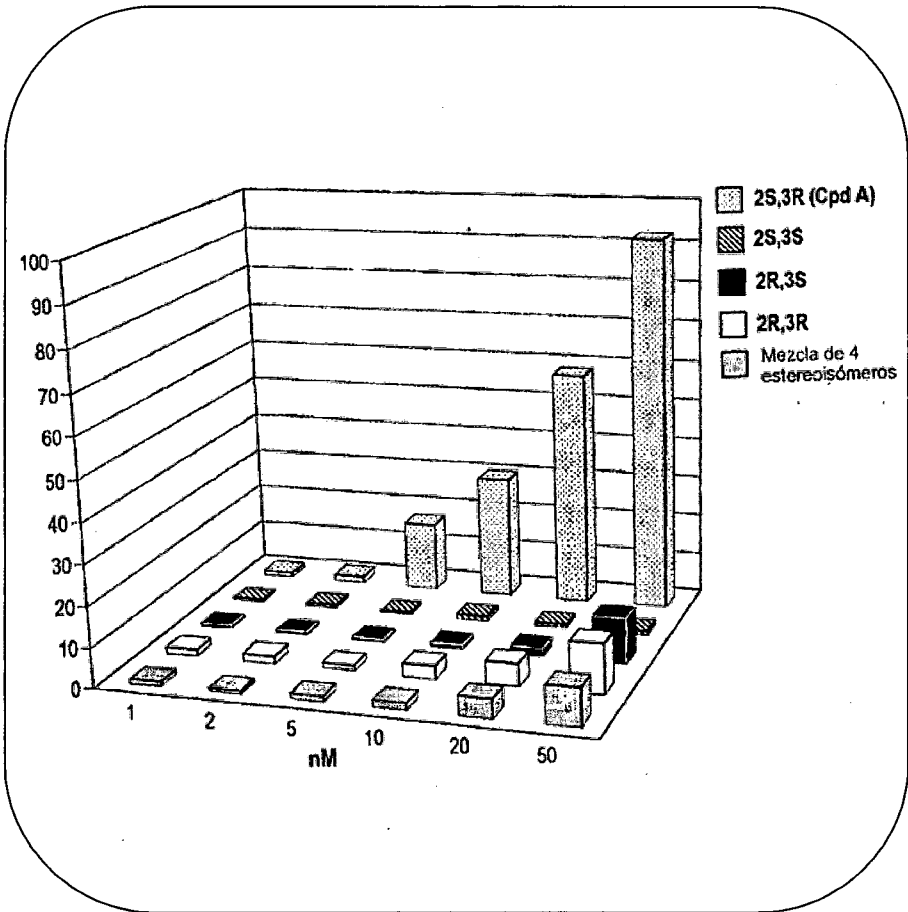
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 16 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$416.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

LuZ Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

5

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/018505 A1

Descripción:

Páginas 54 en el idioma original

Páginas 90 en español

Reivindicaciones: Número (s) 26

Figuras: Número (s) 14

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

STATE OF NORTH CAROLINA



Department of The
Secretary of State

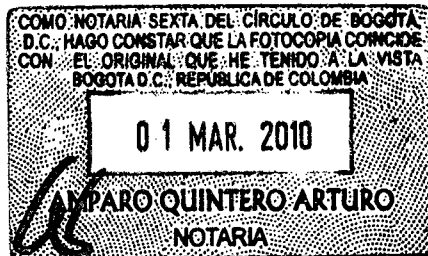
APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by JULIE P. CRAYNE
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
COMMISSION EXPIRES 6/21/2012
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF FORSYTH, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 5TH DAY OF AUGUST, 2009
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 19632
9. Seal/Stamp
10. Signature



Elaine J. Marshall
Elaine J. Marshall

Secretary of State

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

181 Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TARGACEPT, INC.

domiciliado (s) en/of 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101-4165, United States of America

Hereby ratify the patent application No. 09.056.352 filed by Emilio Ferrero on June 1, 2009, and,

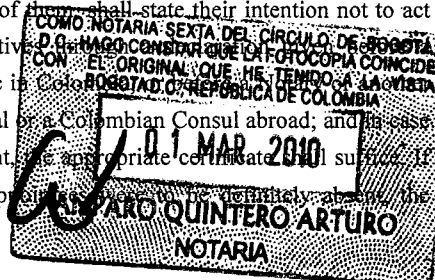
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 DANIEL PEÑA, tpa.65620 y GERMAN

MARIN tpa. 64239 ; domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento

© CAVELIER ABOGADOS
WPC15769 / ID.149642

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 DANIEL PEÑA, tpa.65620 y GERMAN MARIN tpa. 64239

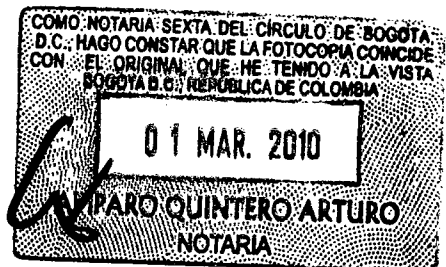
domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representative. I do hereby certify that the photocopy coincides with the original that I have, and in case of impediment, I will provide the appropriate certificate. If any of the appointed persons is definitively absent, the



del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las orden administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.



Dado y firmado hoy/Given and signed this
[ENTER DATE:] 3 August 2009
en/in: Winston-Salem, North Carolina
por/by: Targacept, Inc.
Firma/Signature: William S. Caldwell
William S. Caldwell, Ph.D
Vice President, Drug Discovery & Development

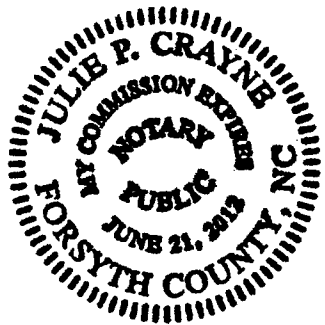
STATE OF NORTH CAROLINA

COUNTY OF Forsyth

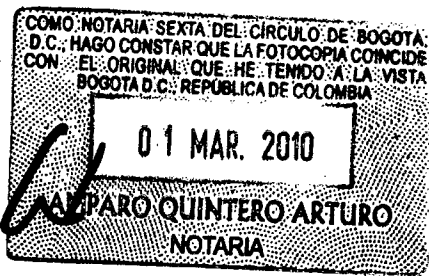
I, the undersigned Notary Public for the aforesaid jurisdiction, do hereby certify that William S. Caldwell personally appeared before me this day as Vice President, Drug Discovery & Development, of Targacept, Inc., duly authorized, and acknowledged the due execution of the foregoing document.

Date: 3 day of August, 2009

(Official Seal)



Julie P. Crayne
Official Signature of Notary
Julie P. Crayne, Notary Public
Notary's printed name
My commission expires: June 21, 2012



Delaware

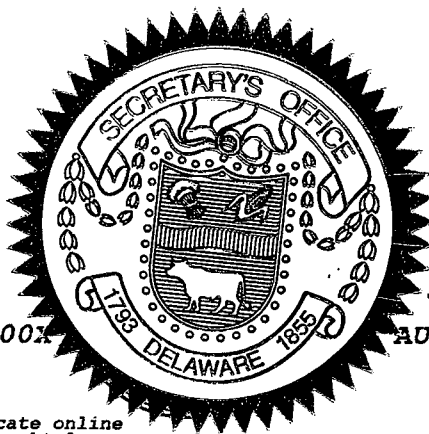
PAGE 1

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED ARE TRUE AND CORRECT COPIES OF ALL DOCUMENTS FILED FROM AND INCLUDING THE RESTATED CERTIFICATE OR A MERGER WITH A RESTATED CERTIFICATE ATTACHED OF "TARGACEPT, INC." AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE.

THE FOLLOWING DOCUMENTS HAVE BEEN CERTIFIED:

RESTATED CERTIFICATE, FILED THE EIGHTEENTH DAY OF APRIL, A.D. 2006, AT 11:43 O'CLOCK A.M.

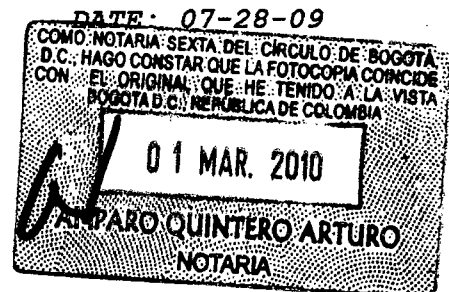


2725940 8100X

090733780

You may verify this certificate online
at corp.delaware.gov/authver.shtml

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7443551



71

**FOURTH AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
TARGACEPT, INC.**

Pursuant to Section 242 and Section 245 of the General Corporation Law of Delaware (the "DGCL"), the undersigned corporation hereby submits the following for the purpose of amending and restating its Certificate of Incorporation, as amended, and does hereby certify as follows.

1. The name of the corporation is Targacept, Inc. The corporation's original Certificate of Incorporation was filed on March 7, 1997.

2. The corporation's Certificate of Incorporation is hereby amended and restated in its entirety as set forth in the text of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation attached hereto as Exhibit A.

3. This Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation was duly adopted in accordance with Sections 245(c), 242 and 228 of the DGCL and will be effective upon filing.

IN WITNESS WHEREOF, said Targacept, Inc. has caused this Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer, this 18 day of April 2006.

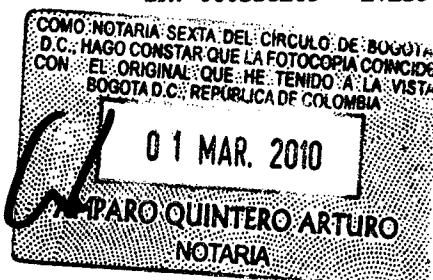
TARGACEPT, INC.

By: 

J. Donald deBethizy

President and Chief Executive Officer

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 11:47 AM 04/18/2006
FILED 11:43 AM 04/18/2006
SRV 060358269 - 2725940 FILE



) 2

EXHIBIT A

FOURTH AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
TARGACEPT, INC.

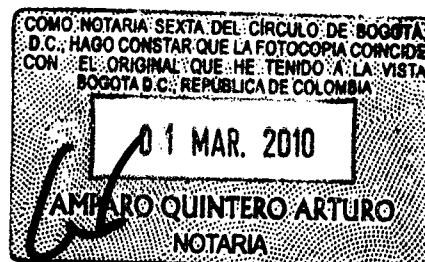
FIRST: The name of the corporation (hereinafter called the "corporation") is Targacept, Inc.

SECOND: The address, including street, number, city and county of the registered office of the corporation in the State of Delaware, is 2711 Centerville Road, Suite 400, City of Wilmington 19808, County of New Castle; and the name of the registered agent of the corporation in the State of Delaware at such address is Corporation Service Company.

THIRD: The purpose of the corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware, as the same now exists or may hereafter be amended.

FOURTH:

1. The total number of shares that the corporation is authorized to issue is One Hundred Five Million (105,000,000), of which: (1) One Hundred Million (100,000,000) shares shall be designated as Common Stock, \$0.001 par value per share ("Common Stock"); and (2) Five Million (5,000,000) shares shall be designated as Preferred Stock, \$0.001 par value per share ("Preferred Stock").
2. The board of directors of the corporation (the "Board") is authorized, subject to any limitations prescribed by law, to provide for the issuance of shares of Preferred Stock in one or more series, to establish from time to time the number of shares to be included in each such series, to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number or shares of such series then outstanding, and to fix the designation, powers, preferences, relative, participating optional or other special rights, and any qualifications, limitations and restrictions of the shares of each such series. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.
3. Each outstanding share of Common Stock shall entitle the holder thereof to one vote on each matter properly submitted to the stockholders of the corporation for a vote; provided, however, that, except as otherwise required by law, holders of Common Stock shall not be entitled to vote on any amendment (including any certificate of designation relating to any series of Preferred Stock) to this certificate of incorporation that relates solely to the terms of one or more outstanding series of Preferred Stock if the holders of such affected series are entitled, either separately or together as a class with the holders of one or more other such series, to vote thereon by law or pursuant to this certificate of



13
incorporation (including any certificate of designation relating to any series of Preferred Stock).

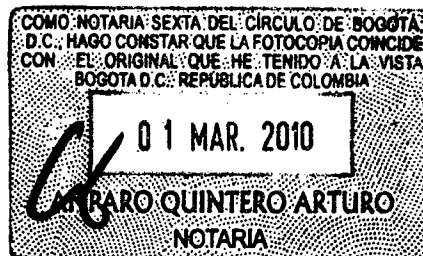
FIFTH: The corporation is to have perpetual existence.

SIXTH: For the management of the business and for the conduct of the affairs of the corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the corporation and of its directors and of its stockholders or any class thereof, it is further provided:

1. The business and the conduct of the affairs of the corporation shall be managed by or under the direction of the Board.
2. Any action required or permitted to be taken by the stockholders of the corporation must be effected at a duly called annual or special meeting of stockholders of the corporation and may not be effected by any written consent by such stockholders.
3. Special meetings of stockholders of the corporation may be called only by the Chairman of the Board, the Chief Executive Officer, the President or the Board acting pursuant to a resolution adopted by a majority of the Whole Board and any power of stockholders to call a special meeting of stockholders is specifically denied. Only such business as shall have been stated in the notice of a special meeting of stockholders shall be considered at such special meeting. For purposes of this certificate of incorporation, the "Whole Board" shall mean the total number of directors then fixed in accordance with this certificate of incorporation, whether or not there are any vacancies.

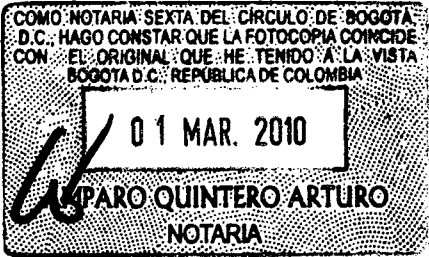
SEVENTH:

1. Subject to any rights of the holders of any series of Preferred Stock to elect additional directors under specified circumstances, the number of directors shall be fixed from time to time exclusively by the Board. The directors, other than those who may be elected by the holders of any series of Preferred Stock under specified circumstances, shall be divided into three classes, as nearly equal in number as possible, with the term of office of the first class to expire at the corporation's first annual meeting of stockholders following the initial classification of the Board upon the effectiveness of this certificate of incorporation, with the term of office of the second class to expire at the corporation's second annual meeting of stockholders following the initial classification of the Board upon the effectiveness of this certificate of incorporation and with the term of office of the third class to expire at the corporation's third annual meeting of stockholders following the initial classification of the Board upon the effectiveness of this certificate of incorporation, and thereafter for each such term to expire at each third succeeding annual meeting of stockholders after such election and with each director to hold office until



his or her successor shall have been duly elected and qualified. At each annual meeting of stockholders, directors elected to succeed those directors whose terms expire shall be elected for a term of office to expire at the third succeeding annual meeting of stockholders after their election, with each director to hold office until his or her successor shall have been duly elected and qualified or until his or her death, retirement, resignation or removal.

- 2. Newly created directorships resulting from any increase in the authorized number of directors or any vacancies in the Board resulting from death, retirement, resignation, removal from office or other cause may be filled only by a majority vote of the directors then in office even though less than a quorum, or by a sole remaining director, and not by the stockholders. In the event of any increase or decrease in the authorized number of directors, (a) each director then serving as such shall nevertheless continue as a director of the class of which he or she is a member until the expiration of his or her current term or his or her prior death, retirement, resignation or removal and (b) the newly created or eliminated directorships resulting from such increase or decrease shall if reasonably possible be apportioned by the Board among the three classes of directors so as to ensure that no one class has more than one director more than any other class. To the extent reasonably possible, consistent with the foregoing rule, any newly created directorships shall be added to those classes whose terms of office are to expire at the latest dates following such allocation and newly eliminated directorships shall be subtracted from those classes whose terms of office are to expire at the earliest dates following such allocation, unless otherwise provided for from time to time by resolution adopted by a majority of the directors then in office, although less than a quorum. In the event of a vacancy in the Board, the remaining directors, except as otherwise provided by law or this certificate of incorporation, may exercise the powers of the full Board until the vacancy is filled. No decrease in the number of directors constituting the Board shall shorten the term of any incumbent director.
- 3. No election of directors need be by written ballot unless the Bylaws of the corporation so provide.
- 4. No stockholder will be permitted to cumulate votes at any election of directors.
- 5. Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the corporation.

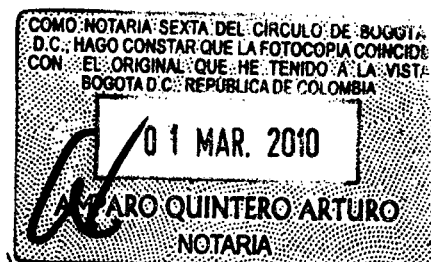


6. Subject to the rights of the holders of any series of Preferred Stock then outstanding and except as otherwise provided in this certificate of incorporation or required by law, any director, or all of the directors, may be removed from the Board with or without cause, but only by the affirmative vote of the holders of at least 66 2/3% of the aggregate voting power of the then-outstanding shares of capital stock of the corporation entitled to vote in the election of directors, voting together as a single class.

EIGHTH: The power to adopt, amend or repeal the Bylaws of the corporation may be exercised by the Board. The stockholders shall also have the power to adopt, amend or repeal the Bylaws; provided, however, that, in addition to any vote of the holders of any class or series of stock of the corporation required by law or this certificate of incorporation, the affirmative vote of the holders of at least 66 2/3% of the aggregate voting power of the then-outstanding voting shares of voting stock entitled to vote generally in the election of directors, voting together as a single class, shall be required to adopt, amend or repeal all or any portion of Sections 13 or 14 of Article II, Section 2 of Article III, Article VIII and Section 6 of Article IX of the Bylaws.

NINTH: A director of the corporation shall not be personally liable to the corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director, except for liability (a) for any breach of the director's duty of loyalty to the corporation or its stockholders, (b) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (c) under Section 174 of the General Corporation Law of Delaware, or (d) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the General Corporation Law of Delaware is amended to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director of the corporation shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the General Corporation Law of Delaware as so amended. Neither any amendment, repeal or modification of this article nor the adoption of any provision of this certificate of incorporation or the Bylaws of the corporation inconsistent with this article shall adversely affect any right or protection of a director of the corporation existing at the time of such amendment, repeal, modification or adoption.

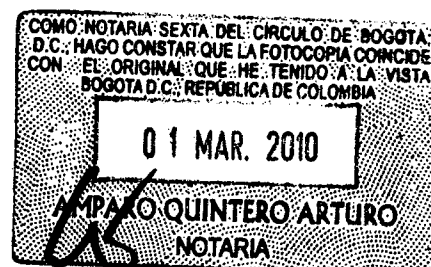
TENTH: The corporation shall, to the fullest extent permitted by the provisions of Section 145 of the General Corporation Law of the State of Delaware, as the same may be amended and supplemented, indemnify any person who is or was a director or officer of the corporation, or is or was serving at the request of the corporation as a director, officer or trustee of another corporation, partnership, joint venture, trust, employee benefit plan or other enterprise, from and against any and all of the expenses, liabilities, or other matters referred to in or covered by said section, and the indemnification provided for herein shall not be deemed exclusive of any other rights to which such persons may be entitled under any Bylaw, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, both as to action in his or her official capacity and as to action in another capacity while holding such office, and shall continue as to a person who has ceased to be a director or officer and shall inure to the benefit of the heirs, executors, and administrators of such a person. In addition, the corporation may, to the extent



24

authorized from time to time by the Board, grant indemnification rights to other employees or agents of the corporation or other persons serving the corporation and such rights may be equivalent to, or greater or less than, those indemnification rights of directors and officers set forth in this article or the Bylaws. Neither any amendment, repeal or modification of this article nor the adoption of any provision of this certificate of incorporation or the Bylaws of the corporation inconsistent with this article shall adversely affect any right or protection of a director or officer of the corporation existing at the time of such amendment, repeal, modification or adoption.

ELEVENTH: From time to time any of the provisions of this certificate of incorporation may be amended, altered or repealed and other provisions authorized by the laws of the State of Delaware at the time in force may be added or inserted in the manner and at the time prescribed by said laws; provided, however, that, notwithstanding any other provision of this certificate of incorporation, or any provision of law that might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any vote of the holders of any class or series of the stock of this corporation required by law or by this certificate of incorporation, the affirmative vote of the holders of at least 66 2/3% of the voting power of the then-outstanding shares of voting stock entitled to vote generally in the election of directors, voting together as a single class, shall be required to amend or repeal Article SIXTH, Article SEVENTH, Article EIGHTH, Article NINTH, Article TENTH or this Article ELEVENTH. All rights conferred upon stockholders of the corporation by this certificate of incorporation are granted subject to the provisions of this Article ELEVENTH.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-eighth day of July, A.D. 2009

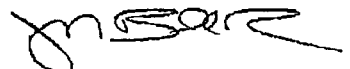
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

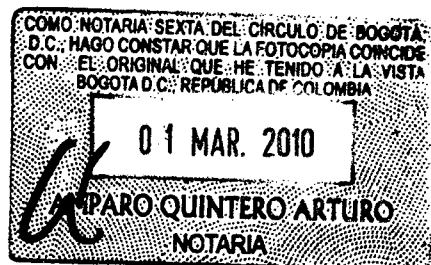
8. No. 0391739

9. Seal/Stamp:



10. Signature:


Secretary of State



58

TRADUCCION OFICIAL NO.782/2009.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES Y LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACION Y PODER OTORGADO POR **TARGACEPT, INC.**, DOMICILIADA EN 200 EAST FIRST STREET, SUITE 300 WNSTON-SALEM, NORTH CAROLINA 27101-4165, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, PARA LA RATIFICACION DE LA SOLICITUD DE PATENTE NO. 09.056.352 RADICADA POR EMILIO FERRERO EL 1° DE JUNIO DE 2009, A LOS DOCTORES LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, DANIEL PEÑA Y GERMAN MARIN

DADO Y FIRMADO EL 3 DE AGOSTO DE 2009

FIRMADO: WILLIAM S. CALDWELL, PH.D.

VICEPRESIDENTE, DESARROLLO Y DESCUBRIMIENTO DE MEDICAMENTOS

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

CONDADO DE FORSYTH

YO, EL SUSCRITO, NOTARIO PÚBLICO PARA LA MENCIONADA JURISDICCION, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE **WILLIAM S. DALDWELL**, QUIEN PERSONALMENTE COMPARECIÓ ANTE MÍ ESTE DIA EN SU CALIDAD DE VICEPRESIDENTE, DESARROLLO Y DESCUBRIMIENTO DE MEDICAMENTOS, DE **TARGACEPT INC.**, DEBIDAMENTE AUTORIZADO Y RECONOCIO LA DEBIDA EJECUCION DEL ANTERIOR DOCUMENTO.

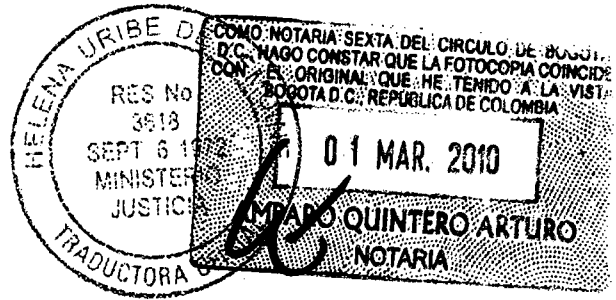
FECHA: 3 DE AGOSTO DE 2009

FIRMADO: JULIE P. CRAYNE, NOTARIO

NOTARIO PUBLICO

CON COMISIÓN HASTA EL 21 DE JUNIO DE 2012.

HAY SELLO DE NOTARIO



ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **JULIE P. CRAYNE**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO CON
COMISION HSTA EL 6/21/2012
4. LLEVA EL SELLO DE: CONDADO DE FORSYTH, CAROLINA DEL
NORTE.

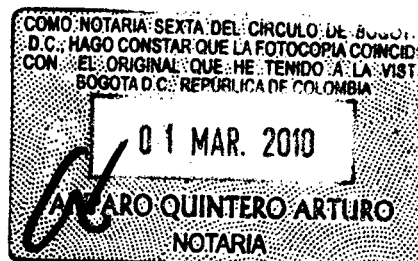
CERTIFICADO

5. EN: RALEIGH, CAROLINA DEL NORTE
6. EL: 5 DE AGOSTO DE 2009
7. POR: EL SECRETARIO DE ESTADO O EL SECRETARIO DE ESTADO
DELEGADO, DEL ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
8. BAJO EL NO.: **19632**
9. SELLO: SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE CAROLINA DEL
NORTE
10. FIRMADO: ELAINE Z. MARSHALL, SECRETARIO DE ESTADO

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



DELAWARE
EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE LAS COPIAS DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS SON COPIAS VERDADERAS Y CORRECTAS DE TODOS LOS DOCUMENTOS RADICADOS, INCLUYENDO **CERTIFICADO DE CONSTITUCION RECONFIRMADO O UNA CESIÓN CON EL CERTIFICADO RECONFIRMADO ADJUNTO DE TARGACEPT, INC.,** TAL COMO FUE RECIBIDO Y RADICADO EN ESTE DESPACHO.

LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS HAN SIDO CERTIFICADOS:

CERTIFICADO RECONFIRMADO, RADICADO EL 18 DE ABRIL DE 2006 A LAS 11:43 A.M.

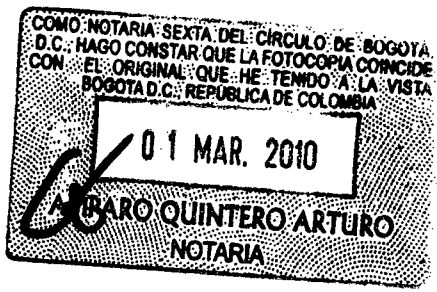
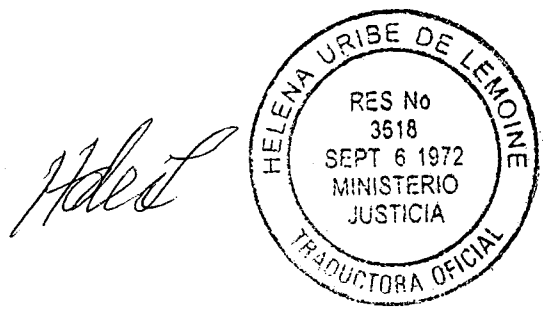
FIRMADO: JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO

AUTENTICACION NUMERO: 7443551

FECHA: 07/28/09

HAY SELLO EN RELIEVE DEL SECRETARIO DE ESTADO -

2725940 8100X 090733780



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

- 1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

- 2. HA SIDO FIRMADO POR: JEFFREY W. BULLOCK
- 3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE DELAWARE
- 4. LLEVA EL SELLO DE: SECRETARIO DE ESTADO

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
28 03 10
HELENA URIBE DE LEMOINE

CERTIFICADO

- 5. EN: DOVER, DELAWARE
- 6. EL: 28 DE JULIO DE 2009
- 7. POR: SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE DELAWARE
- 8. BAJO EL NO.: 0391739
- 9. SELLO: ESTADO DE DELAWARE
- 10. FIRMADO: ILEGIBLE.

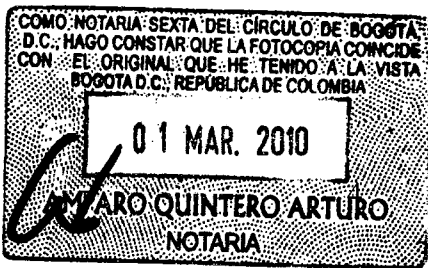
2009 SEP 24 A 10:32
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
HELENA URIBE DE LEMOINE

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIO DE ESTADO
DIVISION DE SOCIEDADES
ENTREGADO A LAS 11:47 AM 04/18/2006
RADICADO 11:43 AM 04/18/2006
SRV 060358269 -ARCHIVO 2725940

**CUARTO CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO Y
RECONFIRMADO DE TARGACEPT, INC.**

De conformidad con la Sección 242 y la Sección 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware ("DGCL") la sociedad suscrita se permite someter el siguiente texto con el fin de modificar y confirmar su Certificado de Constitución, tal como el mismo ha sido enmendado y por medio del presente certifica lo siguiente.

1. El nombre de la sociedad es **Targacept, Inc.** El Certificado de Constitución Original de la Sociedad fue radicado el 7 de Marzo de 1997.
2. El Certificado de Constitución de la Sociedad se modifica y confirma en su totalidad tal como se estipula en el texto del Cuarto Certificado de Constitución Modificado y Reconfirmado adjunto al presente como Anexo A.
3. Este Cuarto Certificado de Constitución Modificado y Reconfirmado adjunto fue debidamente adoptado de conformidad con las Secciones 245(c), 242 y 228 de la DGCL y será efectivo desde el momento de su radicación.

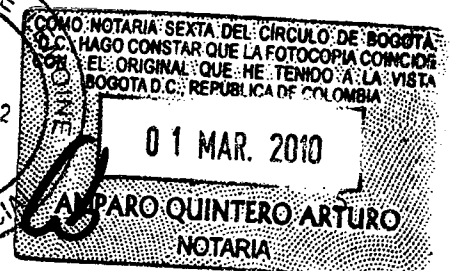
En testimonio de lo anterior la sociedad **Targacept, Inc.**, ordena que el presente Cuarto Certificado de Constitución Modificado y Reconfirmado sea firmado por su Presidente y Director Ejecutivo a los 18 días del mes de Abril de 2006.

TARGACEPT, INC.

FIRMADO: J. DONALD DE BETHIZY

PRESIDENTE Y DIRECTOR EJECUTIVO

J. Donald de Bethizy



ANEXO A
CUARTO CERTIFICADO DE CONSTITUCIÓN MODIFICADO Y
RECONFIRMADO
DE TARGACEPT, INC.

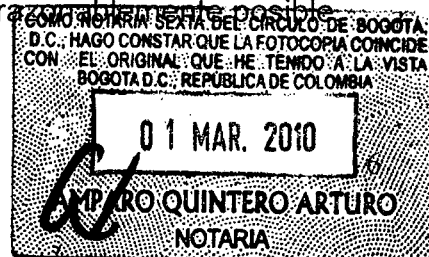
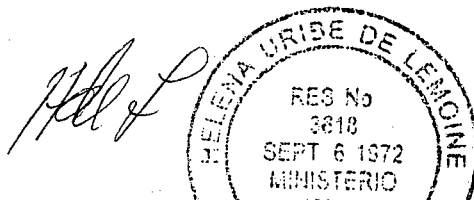
PRIMERO: El nombre de sociedad (de aquí en adelante llamada la "Sociedad") es Targacept, Inc.

SEGUNDO: la dirección, incluyendo la calle, el número, la ciudad y el Condado de la oficina registrada de la sociedad en el Estado de Delaware, es 2711 Centerville Road, Suite 400, Ciudad de Wilmington 19808, Condado de New Castle, y el nombre del Agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es Corporation Service Company.

TERCERO: El objeto de la sociedad es comprometerse en cualquier actividad legal para la cual puedan constituirse las sociedades bajo la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware, tal como las mismas existen en la actualidad o puedan ser modificadas en el futuro.

Los cargos directivos recién creados resultantes de cualquier aumento en el número de directores autorizados o de una vacante en la Junta que resulte por concepto de muerte, retiro, renuncia, remoción de un funcionario o por cualquier otra causa, puede llenarse únicamente mediante el voto mayoritario de los directores que se encuentren en ejercicio del cargo, aun si son menos de un quórum, o por el único director restante pero no por los accionistas. En caso de cualquier aumento o disminución en el número de directores autorizados:

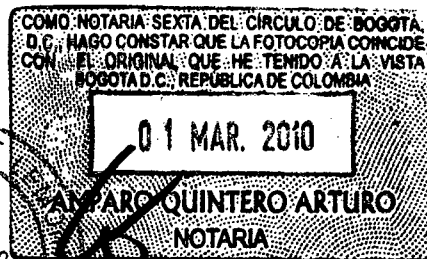
(a) cada director que preste sus servicios como tal deberá continuar como director de la clase de la cual es miembro hasta la expiración de su cargo actual, o su muerte, retiro, renuncia o remoción; y (b) el recién creado o eliminado director que resulte de dicho aumento o disminución deberá, si fuere razonablemente posible, ser nombrado por la junta de entre las tres clases de directores de tal manera que se garantice que ninguna de las clases tendrá un director más que cualquier otra clase. En la medida ~~razonablemente posible~~



TRADUCCION OFICIAL NO.782/2009.-

consistente con la norma anterior, cualquier cargo directivo recién creado será agregado a aquellas clases cuyos términos del cargo expirarán en las últimas fechas siguientes a dicha asignación, y los cargos directivos recién eliminados se restarán de aquellas clases cuyos términos del cargo expirarán en las fechas más tempranas después de dicha asignación, a menos que se disponga en forma distinta periódicamente mediante resolución debidamente aprobada por una mayoría de los directores que se encuentren en ejercicio del cargo, aunque haya menos del quórum. En caso de una vacante en la junta, los directores restantes, salvo que se dispone en forma distinta por ley o en el certificado de constitución, podrán ejercer los poderes de la junta en pleno, hasta que la vacante sea llenada. La disminución del número de directores que constituyen la Junta, no disminuye la vigencia de un director titular.

Helena



25

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2009 (05.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/018505 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4545 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/071872

(22) International Filing Date: 1 August 2008 (01.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/953,610 2 August 2007 (02.08.2007) US
60/953,613 2 August 2007 (02.08.2007) US
60/953,614 2 August 2007 (02.08.2007) US
60/971,654 12 September 2007 (12.09.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): TARGACEPT, INC. [US/US]; 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BENCHERIF, Merouane [US/US]; 104 Brampton Court, Winston-Salem, North Carolina 27106 (US). BENSON, Lisa [US/US];

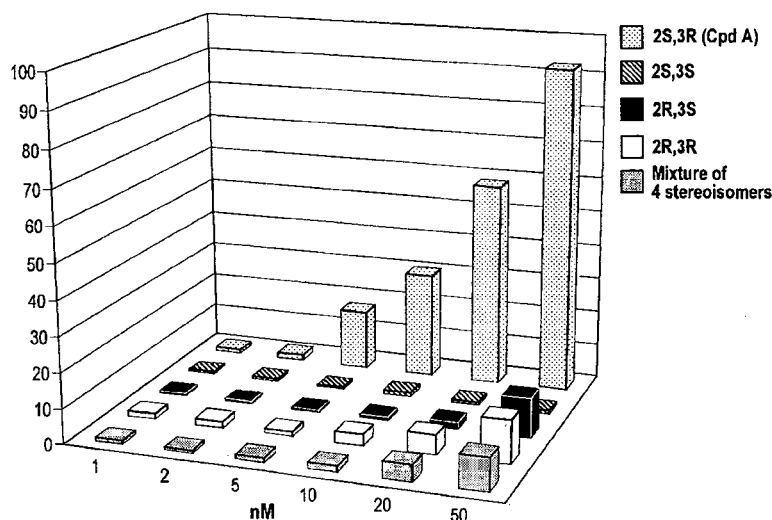
688 Pecan Ridge Circle, Kernersville, North Carolina 27284 (US). DULL, Gary Maurice [US/US]; 6025 Shallowford Road, Lewisville, North Carolina 27023 (US). FEDOROV, Nikolai [RU/US]; 3950 Tonbridge Lane, Winston-salem, North Carolina 27106 (US). GATTO, Gregory J. [US/US]; 1148 S. Hawthorne Road, Winston-salem, North Carolina 27103 (US). GENUS, John [US/US]; 313 Tollesbury Court, Winston-salem, North Carolina 27127 (US). JORDAN, Kristen G. [US/US]; 1869 Curraghmore Road, Clemmons, North Carolina 27012 (US). MATHEW, Jacob [US/US]; 3830 Stillmere Drive, Winston-salem, North Carolina 27101 (US). MAZUROV, Anatoly A. [US/US]; 3704 Timberoak Drive, Greensboro, North Carolina 27410 (US). MIAO, Lan [US/US]; 226 March Ferry Road, Advance, North Carolina 27006 (US). MUNOZ, Julio A. [GT/US]; 214 Lakeside Drive, Walnut Cove, North Carolina 27052 (US). PFEIFFER, Inigo [ES/US]; 2616 Antler Trail, Kernersville, North Carolina 27284 (US). PFEIFFER, Sondra [US/US]; 2616 Antler Trail, Kernersville, North Carolina 27284 (US). PHILLIPS, Teresa Y. [US/US]; 4713 Whitby Place, Greensboro, North Carolina 27406 (US).

(74) Agent: MASSEY, Carl B., Jr.; Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC, Patent Docketing, P. O. Box 7037, Atlanta, Georgia 30357 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: (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

FIG. 1B



(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.

WO 2009/018505 A1



(81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(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

Cross Relation to Prior Applications

The present invention claims benefit to U.S. Provisional Application Nos. 60/971,654, filed September 12, 2007; 60/953,610, filed August 2, 2007; 60/953,613, filed August 2, 2007; and 60/953,614 filed August 2, 2007, each of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Field of the Invention

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.

Background of the Invention

The neuronal nicotinic receptors (NNRs) characteristic of the central nervous system (CNS) have been shown to occur in several subtypes, the most common of which are the $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ subtypes. See, for example, Schmitt, *Current Med. Chem.* 7: 749 (2000), herein incorporated by reference. Ligands that interact with the $\alpha 7$ NNR subtype have been proposed to be useful in the treatment of a variety of conditions and disorders. See Mazurov et al., *Curr. Med. Chem.* 13: 1567-1584 (2006) and references therein herein incorporated by reference with regard to background understanding of the $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptor subtype. Prominent among those conditions and disorders are cognitive impairment, schizophrenia, inflammation, angiogenesis, neuropathic pain, and fibromyalgia.

There are a decreased number of hippocampal NNRs in postmortem brain tissue of schizophrenic patients. Also, there is improved psychological effect in smoking versus non-smoking schizophrenic patients. Nicotine improves sensory gating deficits in animals and schizophrenics. Blockade of the $\alpha 7$ NNR subtype induces a gating deficit similar to that seen in schizophrenia. See, for example, Leonard et al., *Schizophrenia Bulletin* 22(3): 431 (1996), herein incorporated by reference. Biochemical, molecular, and genetic studies of sensory processing in patients with the P50 auditory-evoked potential gating deficit suggest that the $\alpha 7$ NNR subtype may function in an inhibitory neuronal pathway. See, for example, Freedman et al., *Biological Psychiatry* 38(1): 22 (1995), incorporated by reference.

More recently, $\alpha 7$ NNRs have been proposed to be mediators of angiogenesis, as described by Heeschen et al., *J. Clin. Invest.* **100**: 527 (2002), incorporated by reference. In these studies, inhibition of the $\alpha 7$ subtype was shown to decrease inflammatory angiogenesis. Also, $\alpha 7$ NNRs have been proposed as targets for controlling neurogenesis and tumor growth (Utsugisawa et al., *Molecular Brain Research* **106**(1-2): 88 (2002) and U.S. Patent Application 2002/0016371, each incorporated by reference). Finally, the role of the $\alpha 7$ subtype in cognition (Levin and Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1**(4): 423 (2002)), neuroprotection (O'Neill et al., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1**(4): 399 (2002) and Jeyarasasingam et al., *Neuroscience* **109**(2): 275 (2002)), and neuropathic pain (Xiao et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. (US)* **99**(12): 8360 (2002)) has recently been recognized, each citation herein incorporated by reference.

Various compounds have been reported to interact with $\alpha 7$ NNRs and have been proposed as therapies on that basis. See, for instance, PCT WO 99/62505, PCT WO 99/03859, PCT WO 97/30998, PCT WO 01/36417, PCT WO 02/15662, PCT WO 02/16355, PCT WO 02/16356, PCT WO 02/16357, PCT WO 02/16358, PCT WO 02/17358, Stevens et al., *Psychopharm.* **136**: 320 (1998), Dolle et al., *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **44**: 785 (2001) and Macor et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**: 319 (2001) and references therein, such references incorporated by reference with regard to background teaching of $\alpha 7$ NNRs and proposed therapies. Among these compounds, a common structural theme is that of the substituted tertiary bicyclic amine (e.g., quinuclidine). Similar substituted quinuclidine compounds have also been reported to bind at muscarinic receptors. See, for instance, U.S. Patent Nos. 5,712,270 to Sabb and PCTs, WO 02/00652 and WO 02/051841, each of which is incorporated by reference with regard to such compounds.

A limitation of some nicotinic compounds is that they are associated with various undesirable side effects, for example, by stimulating muscle and ganglionic receptors. There continues to be a need for compounds, compositions, and methods for preventing or treating various conditions or disorders, such as CNS disorders, including alleviating the symptoms of these disorders, where the compounds exhibit nicotinic pharmacology with a beneficial effect, namely upon the functioning of the CNS, but without significant associated side effects. There is a need for compounds, compositions, and methods that affect CNS function without significantly affecting those nicotinic receptor subtypes which have the potential to induce undesirable side effects, such as appreciable activity at cardiovascular and skeletal muscle sites. The present invention provides such compounds, compositions, and methods.

Summary of the Invention

One aspect of the present invention is (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Another aspect is (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, in substantially pure form, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A further aspect is (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, substantially free of (2S,3S), (2R,3S), or (2R,3R) isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Further, another aspect is 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. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 90% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 95% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 98% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 99% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 99.5% or greater.

Another aspect of the present invention is an acid salt of (2S,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, p-toluenesulfonic acid, galactaric (mucic) acid, D-mandellic acid, D-tartaric acid, methanesulfonic acid, R- and S-10-camphorsulfonic acids, ketoglutaric acid, or hippuric acid. In one embodiment, 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. In one embodiment, the stoichiometry is 1:1. One embodiment of the present invention is (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, including partial hydrates or solvates. A further embodiment is (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, including partial hydrates or solvates.

The present invention also provides a scalable syntheses of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide and novel intermediates.

The scope of the present invention includes all combinations of aspects, embodiments, and preferences herein described.

Brief Description of the Figures

Figures 1A1 – 1A4 illustrate responses of rat $\alpha 7$ receptors expressed in mammalian GH4C1 cells to (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide; the racemate, namely a mixture of (2S,3R), (2R,3S), (2R,3R), and (2S,3S); the individual stereoisomers; and acetylcholine (ACh).

Figure 1B illustrates a comparison of the functional responses of rat $\alpha 7$ receptors expressed in mammalian GH4C1 cells to (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide; the racemate, namely a mixture of (2S,3R), (2R,3S), (2R,3R), and (2S,3S); and the individual stereoisomers within the effective plasma concentration range.

Figure 2A illustrates responses of human $\alpha 7$ receptors expressed in *Xenopus* oocytes to (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide.

Figure 2B illustrates control responses of human $\alpha 7$ receptors following the application of the compound at the indicated concentrations. Data were normalized to the net charge of control 300 μ M ACh responses obtained 5 min before the experimental agonist-evoked responses. Each point represents the average $\pm$ SEM of the normalized responses of at least 4 oocytes.

Figure 3 illustrates an assessment of cognitive effects in an object recognition (OR) paradigm, demonstrating that (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide has positive effects at 0.3 and 1 mg/kg administered i.p., * $p < 0.05$.

Figure 4 illustrates an assessment of cognitive effects in an OR paradigm, demonstrating that (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide administered p.o. has positive effects over a wide dose range (0.3 – 10 mg/kg), * $p < 0.05$.

Figure 5 illustrates effects of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide administered i.p. in preventing cognitive deficits induced by MK-801, also known as dizocilpine, a commercially available non-competitive antagonist of the NMDA receptor, in the OR task.

Figure 6 illustrates that an average time spent on object A versus object B, in OR task, by the vehicle-treated group at 30 min, 6 h, or 24 h after the final sub-acute administration (p.o.) trial was not significantly different ($p = 0.17$, $p = 0.35$ and $p = 0.12$, respectively). Alternatively, at 30 min, 2 h, 6h, and 18 h after the final sub-acute administration of 0.3 mg/kg (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide, subjects spend significantly ($P < 0.05$) more time investigating object B (novel) than object A (familiar). Moreover, at 2h (75%) and 6 h

(71%) the recognition index was significantly improved in animals treated with 0.3 mg/kg (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide compared to the recognition index (54%) of the vehicle-treated group at 30 minutes after final administration.

Figure 7 illustrates an assessment of cognitive effects in a radial arm maze (RAM) paradigm. (2S,3R)-N-(2-((3-Pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide (0.1, 0.3 and 1.0 mg/kg) was administered p.o. 30 minutes prior to the daily session. An improvement in performance on the task was evident in the group treated with 0.3 mg/kg (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide during the second week of administration.

Figure 8 illustrates a study of antipsychotic effects, measured as hyperactivity behavior induced by dopamine over-stimulation, showing that (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide (0.3 and 1.0 mg/kg; s.c.) attenuates locomotor hyperactivity induced by apomorphine (1.0 mg/kg) following subcutaneous administration in rats.

Figure 9 illustrates an antipsychotic assessment, prepulse inhibition, indicating that apomorphine-induced deficits are reversed with pretreatment of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide following subcutaneous administration.

Figure 10A illustrates the results of the x-ray crystallographic analysis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride, establishing the absolute stereochemistry of this material. The depicted compound is the partially hydrated hydrochloride salt, as shown with the fully ordered chloride anion and partially occupied molecule of water in the asymmetric unit.

Figure 10B illustrates the results of the x-ray crystallographic analysis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride, establishing the absolute stereochemistry of this material, depicted with a numbering scheme for reference. The view is looking down the crystallographic *b*-axis of the unit cell. The inter-molecular hydrogen bonds are shown as dashed lines.

Figure 11A illustrates the results of the x-ray crystallographic analysis of (2R,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide p-chlorobenzoate, establishing the absolute stereochemistry of this material.

Figure 11B illustrates the results of the x-ray crystallographic analysis of (2R,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-

carboxamide p-chlorobenzoate, establishing the absolute stereochemistry of this material, depicted with a numbering scheme for reference.

Figure 12 illustrates a full chromatogram characterizing four stereoisomers of N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide, where the 2S,3R demonstrates a peak at retention time of 5.3 minutes, the 2R,3S demonstrates a peak at retention time of 7.3 minutes, the 2R,3R demonstrates a peak at retention time of 8.2 minutes, and the 2S,3S demonstrates a retention time of 12.4 minutes. As described herein, the mobile phase required analysis to provide adequate resolution, resulting in a composition of 60:40:0.2 hexanes:ethanol:di-n-butylamine at 1.0 ml/min, with a column temperature of 20°C, and UV detection at 270 nm.

Figure 13 is an XRPD of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride illustrating both observed (lighter) and calculated (darker) patterns. Both patterns are in agreement in respect of 2 θ values and minor difference in intensities and peak widths may be attributed to instrument resolution and preferred orientation effects. As described herein, further minor differences may be attributed to a temperature shift due to the observed data being collected at room temperature and calculated data from a structure at 120K.

Figure 14 is an XRPD of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide monotosylate.

Detailed Description of the Invention

A specific compound, (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, with affinity (≤ 1 nM K_i value) and selective for the $\alpha 7$ NNR subtype demonstrates efficacy in animal models of cognition (cognitive enhancement) and psychosis (anti-psychotic effects).

One aspect of the present invention is (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Another aspect is (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, in substantially pure form, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A further aspect is (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, substantially free of (2S,3S), (2R,3S), or (2R,3R) isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Further, another aspect is 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. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 90% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 95% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or

diastereomeric excess is 98% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 99% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 99.5% or greater.

Another aspect of the present invention is an acid salt of (2S,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, p-toluenesulfonic acid, galactaric (mucic) acid, D-mandelic acid, D-tartaric acid, methanesulfonic acid, R- and S-10-camphorsulfonic acids, ketoglutaric acid, or hippuric acid. In one embodiment, 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. In one embodiment, the stoichiometry is 1:1. One embodiment of the present invention is (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, including partial hydrates or solvates. A further embodiment is (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, including partial hydrates or solvates.

Another aspect of the present invention is (2S,3R)-(2-((3-pyridinyl)methyl)-3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octane.

Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and one or more pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the present invention is a method for treating or preventing a central nervous system disorder, inflammation, pain, or neovascularization comprising administering a compound of the present invention. In one embodiment, the central nervous system disorder is characterized by an alteration in normal neurotransmitter release. In one embodiment, 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, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome. In one embodiment, the central nervous system disorder is selected from Alzheimer's disease, mania, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, dyslexia,

schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

Another aspect of the present invention includes use of a compound of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain, or neovascularization. In one embodiment, the central nervous system disorder is characterized by an alteration in normal neurotransmitter release. In one embodiment, 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, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome. In one embodiment, the central nervous system disorder is selected from Alzheimer's disease, mania, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

Another aspect of the present invention is a compound of the present invention for use in the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain, or neovascularization. In one embodiment, the central nervous system disorder is characterized by an alteration in normal neurotransmitter release. In one embodiment, 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, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome. In one embodiment, the central nervous system disorder is selected from Alzheimer's disease, mania, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

25

In the above-mentioned methods and uses, in one embodiment of the invention the effective dose is between about 1 mg and 10 mg per 24-hour period.

Another aspect of the present invention is a method for manufacturing (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof by sequential dynamic resolution and stereoselective reductive amination of (2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-one.

The scope of the present invention includes all combinations of aspects, embodiments, and preferences herein described.

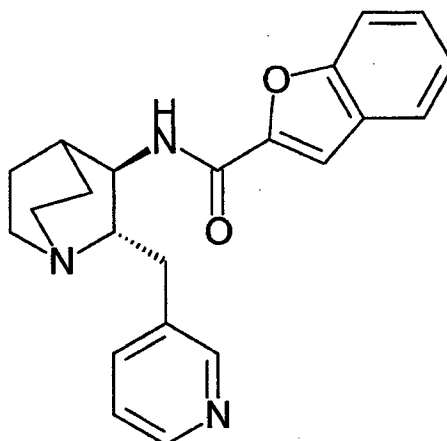
The commercial development of drug candidates involves many steps, including scaling up the chemical synthesis and purification, finding optimal salt forms, and the like. In the formulation of drug compositions, the drug substance is preferably in a form in which it can be conveniently handled and processed. Considerations include commercial viability as well as consistency in manufacturing. Further, in the manufacture of drug compositions, it is important that a reliable, reproducible and constant plasma concentration profile of drug is provided following administration to a patient.

Chemical stability, solid state stability, and "shelf life" of the active ingredients are also very important factors. The drug substance, and compositions containing it, should preferably be capable of being effectively stored over appreciable periods of time, without exhibiting a significant change in the active component's physico-chemical characteristics (e.g. its chemical composition, density, hygroscopicity and solubility). Moreover, it is also important to be able to provide drug in a form which is as chemically pure as possible. These features of the invention are discussed in more detail below.

I. Compounds

The compound of the present invention is (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, represented as Compound A below, or a pharmaceutically acceptable salt forms of Compound A.

36



Compound A

The racemic compound N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, a synthesis, and utility in medical treatment, is described in US Patent No. 6,953,855 to Mazurov et al, herein incorporated by reference.

Racemic N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide is a high affinity ligand for the $\alpha 7$ subtype of the neuronal nicotinic receptor (NNR). Racemic N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide contains two asymmetrically substituted carbon atoms. Thus, racemic N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide occurs in four stereoisomer forms, namely (S,S), (S,R), (R,R), and (R,S). The (S,R), namely (2S,3R), is Compound A.

Previously, it was believed that the predominant stereoisomeric forms produced in the reported synthesis, including US Patent 6,953,855, were characterized by the *cis* relative configuration at the 2 and 3 positions of the 1-azabicyclo[2.2.2]octane (quinuclidine) ring. In other words, there was an understanding that the *cis* diastereomer (the (2R,3R) and the (2S,3S) pair of enantiomers), were the predominant forms that resulted when prepared by the reported methods. This determination, of predominantly *cis* synthesis, was based on: (i) the comparison of ^1H coupling constants of the 2 and 3 position hydrogen nuclei of the quinuclidine ring and of the isolated diastereomeric (*cis* and *trans*) intermediates to the coupling constants reported in the literature; and on (ii) the expected stereochemical outcome of the synthetic chemistry used to produce the compound mixture, by analogy to the literature, with reference to Warawa et al., *J. Med. Chem.* **18**(6): 587-593 (1975) and Viti et al., *Tetrahedron Lett.* **35**(32): 5939-5942 (1994), both of which are incorporated by reference. Thus, there was an expectation that the *cis* configuration would be formed. As such, the biological

testing with the racemate produced results that were presumed attributable to the predominant *cis* configuration.

It has now been discovered, via x-ray diffraction analysis of crystalline salt forms and analogs, that the predominant diastereomer produced in the original synthesis was, in fact, the *trans* diastereomer. Furthermore, it has been discovered that the two enantiomers with the *trans* relative stereochemistry, namely the (2S,3R) and the (2R,3S), differ substantially from one another in their ability to interact with the $\alpha 7$ NNR subtype. The (2S,3R) configuration, Compound A, has greater activity.

With further analysis, it has been discovered that Compound A has pharmacological properties that distinguish it from: i) each of the other three stereoisomers, taken individually; ii) the mixture of all four stereoisomers, namely the racemate; and iii) other $\alpha 7$ NNR ligands reported in the literature.

(2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (Compound A) is a highly selective, full agonist at the $\alpha 7$ NNR receptor with a remarkably low EC₅₀ (for activation) value and a good separation between EC₅₀ and the IC₅₀ (for residual inhibition), providing functional agonism over a broad range of therapeutically useful concentrations.

II. Scalable synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide

Particular synthetic steps vary in their amenability to scale-up. Reactions are found lacking in their ability to be scaled-up for a variety of reasons, including safety concerns, reagent expense, difficult work-up or purification, reaction energetics (thermodynamics or kinetics), and reaction yield.

The synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide described herein has been used to produce kilogram quantities of material, and the component reactions have been carried out on multi-kilogram scale in high yield.

The scalable synthesis utilizes both the dynamic resolution of a racemizable ketone (2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one) and the stereoselective reduction of the (R)- α -methylbenzylamine imine derivative (reductive amination) of the resolved ketone. The synthetic sequences reported herein are readily scalable and avoid chromatographic purifications.

III. Preparation of novel salt forms of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide

(2S,3R)-N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide as a free base is an amorphous powder with very limited water solubility. The free base will react with both inorganic and organic acids to make certain acid addition salts that have physical and chemical properties that are advantageous for the preparation of pharmaceutical compositions, including but not limited to crystallinity, water solubility, and stability. The stoichiometry of the salts of the present invention can vary.

Depending upon the manner by which the salts described herein are formed, the salts can have crystal structures that occlude solvents that are present during salt formation. Thus, the salts can occur as hydrates and other solvates of varying stoichiometry of solvent relative to the (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide.

The method for preparing the salt forms can vary. The preparation of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide salt forms generally involves:

- (i) mixing the free base or a solution of the free base, namely (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide in a suitable solvent with an acid neat, or as a solution of an acids in a suitable solvent;
- (iia) cooling the resulting salt solution, if necessary to cause precipitation; or
- (iib) adding a suitable anti-solvent to cause precipitation; or
- (iic) evaporating the first solvent and adding a new solvent and repeating either steps (iia) or step (iib); and
- (iii) filtering and collecting the resulting salt.

In one embodiment, the (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide is stereoisomerically enriched. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 90% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 95% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 98% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 99% or greater. In one embodiment, the enantiomeric and/or diastereomeric excess is 99.5% or greater.

The stoichiometry, solvent mix, solute concentration, and temperature employed can vary. Representative solvents that can be used to prepare or recrystallize the salt forms include, without limitation, ethanol, methanol, isopropyl alcohol, acetone, ethyl acetate, and acetonitrile.

Examples of suitable pharmaceutically acceptable salts include inorganic acid addition salts such as chloride, bromide, sulfate, phosphate, and nitrate; organic acid addition salts such as acetate, galactarate, propionate, succinate, lactate, glycolate,

malate, tartrate, citrate, maleate, fumarate, methanesulfonate, p-toluenesulfonate, and ascorbate; and salts with amino acids such as aspartate and glutamate. The salts may be in some cases hydrates or ethanol solvates. Representative salts are provided as described in U.S. Patent Nos. 5,597,919 to Dull et al., 5,616,716 to Dull et al. and 5,663,356 to Ruecroft et al, each of which is incorporated by reference.

Salt screening for the free base (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide revealed that, while many salts of pharmaceutically acceptable acids could be formed, only a few of these salts had acceptable properties for commercial manufacture. The ability to predict the characteristics exemplified by a commercially viable salt, therefore, does not exist. Acids that provided salts that were crystalline, namely salts that demonstrate some degree of crystallinity, dependent upon the method by which they are prepared, include hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, p-toluenesulfonic acid, galactaric (mucic) acid, D-mandelic acid, D-tartaric acid, methanesulfonic acid, R- and S-10-camphorsulfonic acids, maleic acid, ketoglutaric acid and hippuric acid. Of these salts, the hydrochloric acid, phosphoric acid, maleic acid and p-toluenesulfonic acid salts each exhibited additional desirable properties, including high melting points, good water solubility, and low hygroscopicity. These characteristics in these salts were unexpected.

IV. Pharmaceutical Compositions

The pharmaceutical compositions of the present invention include the salts described herein, in the pure state or in the form of a composition in which the compounds are combined with any other pharmaceutically compatible product, which can be inert or physiologically active. The resulting pharmaceutical compositions can be used to prevent a condition or disorder in a subject susceptible to such a condition or disorder, and/or to treat a subject suffering from the condition or disorder. The pharmaceutical compositions described herein include the compound of the present invention and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The manner in which the compounds are administered can vary. The compositions are preferably administered orally (e.g., in liquid form within a solvent such as an aqueous or non-aqueous liquid, or within a solid carrier). Preferred compositions for oral administration include pills, tablets, capsules, caplets, syrups, and solutions, including hard gelatin capsules and time-release capsules. Standard excipients include binders, fillers, colorants, solubilizers, and the like. Compositions can be formulated in unit dose form, or in multiple or subunit doses. Preferred compositions are in liquid or semisolid form. Compositions including a liquid pharmaceutically inert carrier such as

water or other pharmaceutically compatible liquids or semisolids can be used. The use of such liquids and semisolids is well known to those of skill in the art.

The compositions can also be administered via injection, i.e., intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intraperitoneally, intraarterially, intrathecally; and intracerebroventricularly. Intravenous administration is the preferred method of injection. Suitable carriers for injection are well known to those of skill in the art and include 5% dextrose solutions, saline, and phosphate-buffered saline. The drug product can also be administered as an infusion or injection (e.g., as a suspension or as an emulsion in a pharmaceutically acceptable liquid or mixture of liquids).

The formulations can also be administered using other means, for example, rectal administration. Formulations useful for rectal administration, such as suppositories, are well known to those of skill in the art. The drug product can also be administered by inhalation (e.g., in the form of an aerosol either nasally or using delivery articles of the type set forth in U.S. Patent No. 4,922,901 to Brooks et al., the disclosure of which is incorporated herein in its entirety); topically (e.g., in lotion form); transdermally (e.g., using a transdermal patch) or iontophoretically; or by sublingual or buccal administration. Although it is possible to administer a compound in the form of a bulk active chemical, it is preferred to present a drug product in the form of a pharmaceutical composition or formulation for efficient and effective administration.

Exemplary methods for administering compounds will be apparent to the skilled artisan. The usefulness of these formulations can depend on the particular composition used and the particular subject receiving the treatment. These formulations can contain a liquid carrier that can be oily, aqueous, emulsified or contain certain solvents suitable to the mode of administration.

The compositions can be administered intermittently or at a gradual, continuous, constant or controlled rate to a warm-blooded animal (e.g., a mammal such as a mouse, rat, cat, rabbit, dog, pig, cow, or monkey), but advantageously are administered to a human being. In addition, the time of day and the number of times per day that the pharmaceutical formulation is administered can vary.

Other suitable methods for administering the compounds of the present invention are described in U.S. Patent No. 5,604,231 to Smith et al., the contents of which are hereby incorporated by reference.

In an embodiment of the present invention and as will be appreciated by those skilled in the art, the compound of the present invention may be administered in combination with other therapeutic compounds. For example, a compound of this invention can be used in combination with other NNR ligands (such as varenicline), antioxidants (such as free radical scavenging agents), antibacterial agents (such as

penicillin antibiotics), antiviral agents (such as nucleoside analogs, like zidovudine and acyclovir), anticoagulants (such as warfarin), anti-inflammatory agents (such as NSAIDs), anti-pyretics, analgesics, anesthetics (such as used in surgery), acetylcholinesterase inhibitors (such as donepezil and galantamine), antipsychotics (such as haloperidol, clozapine, olanzapine, and quetiapine), immuno-suppressants (such as cyclosporin and methotrexate), neuroprotective agents, steroids (such as steroid hormones), corticosteroids (such as dexamethasone, prednisone, and hydrocortisone), vitamins, minerals, nutraceuticals, anti-depressants (such as imipramine, fluoxetine, paroxetine, escitalopram, sertraline, venlafaxine, and duloxetine), anxiolytics (such as alprazolam and buspirone), anticonvulsants (such as phenytoin and gabapentin), vasodilators (such as prazosin and sildenafil), mood stabilizers (such as valproate and aripiprazole), anti-cancer drugs (such as anti-proliferatives), antihypertensive agents (such as atenolol, clonidine, amlodipine, verapamil, and olmesartan), laxatives, stool softeners, diuretics (such as furosemide), anti-spasmodics (such as dicyclomine), anti-dyskinetic agents, and anti-ulcer medications (such as esomeprazole).

The compounds of the present invention may be employed alone or in combination with other therapeutic agents. Such a combination of pharmaceutically active agents may be administered together or separately and, when administered separately, administration may occur simultaneously or sequentially, in any order. The amounts of the compounds or agents and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired therapeutic effect. The administration in combination may be by administration concomitantly in: (1) a unitary pharmaceutical composition including multiple compounds; or (2) separate pharmaceutical compositions each including one of the compounds. Alternatively, the combination may be administered separately in a sequential manner wherein one treatment agent is administered first and the other second or vice versa. Such sequential administration may be close in time or remote in time. The compounds of the present invention may be used in the treatment of a variety of disorders and conditions and, as such, the compounds of the present invention may be used in combination with a variety of other suitable therapeutic agents useful in the treatment or prophylaxis of those disorders or conditions.

The appropriate dose of the compound is that amount effective to prevent occurrence of the symptoms of the disorder or to treat some symptoms of the disorder from which the patient suffers. As noted, by "effective amount", "therapeutic amount" or "effective dose" is meant that amount sufficient to elicit the desired pharmacological or therapeutic effects, thus resulting in effective prevention or treatment of the disorder.

When treating a CNS disorder, an effective amount of compound is an amount sufficient to pass across the blood-brain barrier of the subject, to bind to relevant receptor sites in the brain of the subject and to modulate the activity of relevant NNR subtypes (e.g., provide neurotransmitter secretion, thus resulting in effective prevention or treatment of the disorder). An example of prevention of a disorder is manifested by delaying the onset of the symptoms of the disorder. An example of treatment of a disorder is manifested by a decrease in the symptoms associated with the disorder or an amelioration of the recurrence of the symptoms of the disorder. Preferably, the effective amount is sufficient to obtain the desired result, but insufficient to cause appreciable side effects.

The effective dose can vary, depending upon factors such as the condition of the patient, the severity of the symptoms of the disorder, and the manner in which the pharmaceutical composition is administered. For human patients, the effective dose of typical compounds generally requires administering the compound in an amount sufficient to modulate the activity of relevant NNRs, but the amount should be insufficient to induce effects on skeletal muscles and ganglia to any significant degree. The effective dose of compounds will of course differ from patient to patient, but in general includes amounts starting where CNS effects or other desired therapeutic effects occur but below the amount where muscular effects are observed.

The compounds described herein, when employed in effective amounts in accordance with the methods described herein, can provide some degree of prevention of the progression of, ameliorate symptoms of, or ameliorate, to some degree, the recurrence of CNS or other disorders. The effective amounts of those compounds are typically below the threshold concentration required to elicit any appreciable side effects, for example those effects relating to skeletal muscle or ganglia. The compounds can be administered in a therapeutic window in which certain CNS and other disorders are treated and certain side effects are avoided. Ideally, the effective dose of the compounds described herein is sufficient to provide the desired effects upon the disorder but is insufficient (i.e., is not at a high enough level) to provide undesirable side effects. Preferably, the compounds are administered at a dosage effective for treating the CNS or other disorders but less than, often less than 1/5, and often less than 1/10, the amount required to elicit certain side effects to any significant degree.

Most preferably, effective doses are at very low concentrations, where maximal effects are observed to occur, with a minimum of side effects. Typically, the effective dose of such compounds generally requires administering the compound in an amount of less than 5 mg/kg of patient weight. Often, the compounds of the present invention are administered in an amount from less than about 1 mg/kg patient weight and usually

less than about 100 $\mu\text{g/kg}$ of patient weight, but frequently between about 10 μg to less than 100 $\mu\text{g/kg}$ of patient weight. The foregoing effective doses typically represent that amount administered as a single dose, or as one or more doses administered over a 24-hour period.

For human patients, the effective dose of typical compounds generally requires administering the compound in an amount of at least about 1, often at least about 10, and frequently at least about 100 mg/ 24 hr/ patient. For human patients, the effective dose of typical compounds requires administering the compound which generally does not exceed about 500, often does not exceed about 400, and frequently does not exceed about 300 mg/ 24 hr/ patient. In addition, the compositions are advantageously administered at an effective dose such that the concentration of the compound within the plasma of the patient normally does not exceed 50 ng/mL, often does not exceed 30 ng/mL, and frequently does not exceed 10 ng/mL. In one embodiment of the present invention, an effective dose is between about 1 mg and 10 mg in a 24-hour period.

IV. Method of Using Pharmaceutical Compositions

As used herein, an "agonist" is a substance that stimulates its binding partner, typically a receptor. Stimulation is defined in the context of the particular assay, or may be apparent in the literature from a discussion herein that makes a comparison to a factor or substance that is accepted as an "agonist" or an "antagonist" of the particular binding partner under substantially similar circumstances as appreciated by those of skill in the art. Stimulation may be defined with respect to an increase in a particular effect or function that is induced by interaction of the agonist or partial agonist with a binding partner and can include allosteric effects.

As used herein, an "antagonist" is a substance that inhibits its binding partner, typically a receptor. Inhibition is defined in the context of the particular assay, or may be apparent in the literature from a discussion herein that makes a comparison to a factor or substance that is accepted as an "agonist" or an "antagonist" of the particular binding partner under substantially similar circumstances as appreciated by those of skill in the art. Inhibition may be defined with respect to a decrease in a particular effect or function that is induced by interaction of the antagonist with a binding partner, and can include allosteric effects.

As used herein, a "partial agonist" or a "partial antagonist" is a substance that provides a level of stimulation or inhibition, respectively, to its binding partner that is not fully or completely agonistic or antagonistic, respectively. It will be recognized that stimulation, and hence, inhibition is defined intrinsically for any substance or category of substances to be defined as agonists, antagonists, or partial agonists.

As used herein, "intrinsic activity" or "efficacy" relates to some measure of biological effectiveness of the binding partner complex. With regard to receptor pharmacology, the context in which intrinsic activity or efficacy should be defined will depend on the context of the binding partner (*e.g.*, receptor/ligand) complex and the consideration of an activity relevant to a particular biological outcome. For example, in some circumstances, intrinsic activity may vary depending on the particular second messenger system involved. See Hoyer, D. and Boddeke, H., *Trends Pharmacol. Sci.* **14(7)**: 270-5 (1993), herein incorporated by reference with regard to such teaching. Where such contextually specific evaluations are relevant, and how they might be relevant in the context of the present invention, will be apparent to one of ordinary skill in the art.

As used herein, modulation of a receptor includes agonism, partial agonism, antagonism, partial antagonism, or inverse agonism of a receptor.

As used herein, neurotransmitters whose release is mediated by the compounds described herein include, but are not limited to, acetylcholine, dopamine, norepinephrine, serotonin, and glutamate, and the compounds described herein function as modulators at the $\alpha 7$ subtype of the CNS NNRs.

As used herein, the terms "prevention" or "prophylaxis" include any degree of reducing the progression of or delaying the onset of a disease, disorder, or condition. The term includes providing protective effects against a particular disease, disorder, or condition as well as amelioration of the recurrence of the disease, disorder, or condition. Thus, in another aspect, the invention provides a method for treating a subject having or at risk of developing or experiencing a recurrence of a NNR or nAChR mediated disorder. The compounds and pharmaceutical compositions of the invention may be used to achieve a beneficial therapeutic or prophylactic effect, for example, in a subject with a CNS dysfunction.

As noted above, the free base and salt compounds of the present invention modulates the $\alpha 7$ NNR subtype, characteristic of the CNS, and can be used for preventing or treating various conditions or disorders, including those of the CNS, in subjects which have or are susceptible to such conditions or disorders, by modulation of the $\alpha 7$ NNR. The compounds have the ability to selectively bind to the $\alpha 7$ NNR and express nicotinic pharmacology, for example, to act as agonists, partial agonists, antagonists, as described. For example, compounds of the present invention, when administered in effective amounts to patients in need thereof, provide some degree of prevention of the progression of the CNS disorder, namely, providing protective effects, amelioration of the symptoms of the CNS disorder, or amelioration of the reoccurrence of the CNS disorder, or a combination thereof.

The compounds of the present invention can be used to treat or prevent those types of conditions and disorders for which other types of nicotinic compounds have been proposed or are shown to be useful as therapeutics. See, for example, the references previously listed hereinabove, as well as Williams et al., *Drug News Perspec.* **7(4)**: 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1)**: 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1)**: 79-100 (1996), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291**: 390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91**: 1447 (1999), Lavand'homme and Eisenbach, *Anesthesiology* **91**: 1455 (1999), Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40(28)**: 4169-94 (1997), Bannon et al., *Science* **279**: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, and U.S. Patent Nos. 5,583,140 to Bencherif et al., 5,597,919 to Dull et al., 5,604,231 to Smith et al. and 5,852,041 to Cosford et al., the disclosures of which are incorporated herein by reference with regard to such therapeutic teaching.

The compounds and their pharmaceutical compositions are useful in the treatment or prevention of a variety of CNS disorders, including neurodegenerative disorders, neuropsychiatric disorders, neurologic disorders, and addictions. The compounds and their pharmaceutical compositions can be used to treat or prevent cognitive deficits and dysfunctions, age-related and otherwise; attentional disorders and dementias, including those due to infectious agents or metabolic disturbances; to provide neuroprotection; to treat convulsions and multiple cerebral infarcts; to treat mood disorders, compulsions and addictive behaviors; to provide analgesia; to control inflammation, such as mediated by cytokines and nuclear factor kappa B; to treat inflammatory disorders; to provide pain relief; to treat metabolic disorders such as diabetes or metabolic syndrome; and to treat infections, as anti-infectious agents for treating bacterial, fungal, and viral infections.

CNS Disorders

Among the disorders, diseases and conditions that the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention can be used to treat or prevent are: age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in

schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia such as memory, including working memory, executive function, attention, vigilance, information processing, and learning, dementia (whether mild, moderate or severe) associated with schizophrenia, dementia (whether mild, moderate or severe) associated with schizophrenia, Parkinsonism including Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, obesity, cachexia, psoriasis, lupus, acute cholangitis, aphthous stomatitis, ulcers, asthma, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, post operative ileus, spastic dystonia, diarrhea, constipation, pouchitis, pancreatitis, viral pneumonitis, arthritis, including, rheumatoid arthritis and osteoarthritis, endotoxaemia, sepsis, atherosclerosis, idiopathic pulmonary fibrosis, acute pain, chronic pain, neuropathies, urinary incontinence, diabetes, and neoplasias.

Cognitive impairments or dysfunctions may be associated with psychiatric disorders or conditions, such as schizophrenia and other psychotic disorders, including but not limited to psychotic disorder, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, and psychotic disorders due to one or more general medical conditions, dementias, and other cognitive disorders, including but not limited to mild cognitive impairment, pre-senile dementia, Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, age-related memory impairment, Lewy body dementia, vascular dementia, AIDS dementia complex, dyslexia, Parkinsonism including Parkinson's disease, cognitive impairment and dementia of Parkinson's Disease, cognitive impairment of multiple sclerosis, cognitive impairment caused by traumatic brain injury, dementias due to other general medical conditions, anxiety disorders, including but not limited to panic disorder without agoraphobia, panic disorder with agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder and generalized

anxiety disorder due to a general medical condition, mood disorders, including but not limited to major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar depression, bipolar mania, bipolar I disorder, depression associated with manic, depressive or mixed episodes, bipolar II disorder, cyclothymic disorder, and mood disorders due to general medical conditions, sleep disorders, including but not limited to dyssomnia disorders, primary insomnia, primary hypersomnia, narcolepsy, parasomnia disorders, nightmare disorder, sleep terror disorder and sleepwalking disorder, mental retardation, learning disorders, motor skills disorders, communication disorders, pervasive developmental disorders, attention-deficit and disruptive behavior disorders, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, feeding and eating disorders of infancy, childhood, or adults, tic disorders, elimination disorders, substance-related disorders, including but not limited to substance dependence, substance abuse, substance intoxication, substance withdrawal, alcohol-related disorders, amphetamine or amphetamine-like-related disorders, caffeine-related disorders, cannabis-related disorders, cocaine-related disorders, hallucinogen-related disorders, inhalant-related disorders, nicotine-related disorders, opioid-related disorders, phencyclidine or phencyclidine-like-related disorders, and sedative-, hypnotic- or anxiolytic-related disorders, personality disorders, including but not limited to obsessive-compulsive personality disorder and impulse-control disorders.

The symptoms of schizophrenia are generally divided into three categories: Positive, Negative, and Cognitive. Positive Symptoms, may also be referred to as "psychotic" symptoms, and include delusions and hallucinations. "Positive" refers to having overt symptoms. Negative Symptoms include emotional flatness or lack of expression, an inability to start and follow through with activities, speech that is brief and devoid of content, and a lack of pleasure or interest in activities. "Negative" refers to a lack of certain characteristics that would otherwise be present in a healthy individual. Cognitive Symptoms pertain to thinking processes. Cognitive symptoms include cognitive deficits such as memory, including working memory, executive function, attention, vigilance, information processing, and learning, with reference to Sharma et al., *Cognitive Function in Schizophrenia: Deficits, Functional Consequences, and Future Treatment*, Psychiatr. Clin. N. Am. 26 (2003) 25-40, herein incorporated by reference. Schizophrenia also affects mood. While many individuals affected with schizophrenia become depressed, some also have apparent mood swings and even bipolar-like states.

The above conditions and disorders are discussed in further detail, for example, in the American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric

Association, 2000; incorporated herein by reference with regard to defining such conditions and disorders. This Manual may also be referred to for greater detail on the symptoms and diagnostic features associated with substance use, abuse, and dependence.

Preferably, the treatment or prevention of diseases, disorders, and conditions occurs without appreciable adverse side effects, including, for example, significant increases in blood pressure and heart rate, significant negative effects upon the gastrointestinal tract, and significant effects upon skeletal muscle.

The compounds of the present invention, when employed in effective amounts, are believed to modulate the activity of the $\alpha 7$ NNR without appreciable interaction with the nicotinic subtypes that characterize the human ganglia, as demonstrated by a lack of the ability to elicit nicotinic function in adrenal chromaffin tissue, or skeletal muscle, further demonstrated by a lack of the ability to elicit nicotinic function in cell preparations expressing muscle-type nicotinic receptors. Thus, these compounds are believed capable of treating or preventing diseases, disorders, and conditions without eliciting significant side effects associated activity at ganglionic and neuromuscular sites. Thus, administration of the compounds is believed to provide a therapeutic window in which treatment of certain diseases, disorders, and conditions is provided, and certain side effects are avoided. That is, an effective dose of the compound is believed sufficient to provide the desired effects upon the disease, disorder, or condition, but is believed insufficient, namely is not at a high enough level, to provide undesirable side effects.

Thus, the present invention provides the use of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy, such as a therapy described above.

In yet another aspect the present invention provides the use of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a CNS disorder, such as a disorder, disease or condition described hereinabove.

Inflammation

The nervous system, primarily through the vagus nerve, is known to regulate the magnitude of the innate immune response by inhibiting the release of macrophage tumor necrosis factor (TNF). This physiological mechanism is known as the "cholinergic anti-inflammatory pathway" (see, for example, Tracey, "The inflammatory reflex," *Nature* 420: 853-9 (2002), herein incorporated by reference). Excessive inflammation and tumor necrosis factor synthesis cause morbidity and even mortality in a variety of diseases. These diseases include, but are not limited to, endotoxemia, rheumatoid

arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma, atherosclerosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and inflammatory bowel disease.

Inflammatory conditions that can be treated or prevented by administering the compounds described herein include, but are not limited to, chronic and acute inflammation, psoriasis, endotoxemia, gout, acute pseudogout, acute gouty arthritis, arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, polymyositis, dermatomyositis, ankylosing spondylitis, Still's disease, adult onset Still's disease, allograft rejection, chronic transplant rejection, asthma, atherosclerosis, mononuclear-phagocyte dependent lung injury, idiopathic pulmonary fibrosis, atopic dermatitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome, acute chest syndrome in sickle cell disease, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, acute cholangitis, aphtheous stomatitis, pouchitis, glomerulonephritis, lupus nephritis, thrombosis, and graft vs. host reaction.

Inflammatory Response Associated with Bacterial and/or Viral Infection

Many bacterial and/or viral infections (e.g., meningitis, hepatitis and nephritis) are associated with side effects brought on by the formation of toxins, and the body's natural response to the bacteria or virus and/or the toxins. As discussed above, the body's response to infection often involves generating a significant amount of TNF and/or other cytokines. The over-expression of these cytokines can result in significant injury, such as septic shock (when the bacteria is sepsis), endotoxic shock, urosepsis, and toxic shock syndrome.

Cytokine expression is mediated by NNRs, and can be inhibited by administering agonists or partial agonists of these receptors. Those compounds described herein that are agonists or partial agonists of these receptors can therefore be used to minimize the inflammatory response associated with bacterial infection, as well as viral and fungal infections. Examples of such bacterial infections include anthrax, botulism, and sepsis. Some of these compounds may also have antimicrobial properties.

These compounds can also be used as adjunct therapy in combination with existing therapies to manage bacterial, viral, and fungal infections, such as antibiotics, antivirals, and antifungals. Antitoxins can also be used to bind to toxins produced by the infectious agents and allow the bound toxins to pass through the body without generating an inflammatory response. Examples of antitoxins are disclosed, for example, in U.S. Patent No. 6,310,043 to Bundle *et al.*, incorporated herein by reference. Other agents effective against bacterial and other toxins can be effective and their therapeutic effect can be complemented by co-administration with the compounds described herein.

50.

Pain

The compounds can be administered to treat and/or prevent pain, including acute, neurologic, inflammatory, neuropathic, and chronic pain. The analgesic activity of compounds described herein can be demonstrated in models of persistent inflammatory pain and of neuropathic pain, performed as described in U.S. Published Patent Application No. 20010056084 A1 (Allgeier *et al.*), incorporated by reference, wherein is demonstrated hyperalgesia in the complete Freund's adjuvant rat model of inflammatory pain and mechanical hyperalgesia in the mouse partial sciatic nerve ligation model of neuropathic pain.

The analgesic effect is suitable for treating pain of various genesis or etiology, in particular in treating inflammatory pain and associated hyperalgesia, neuropathic pain, and associated hyperalgesia, chronic pain (e.g., severe chronic pain, post-operative pain, and pain associated with various conditions including cancer, angina, renal or biliary colic, menstruation, migraine, and gout). Inflammatory pain may be of diverse genesis, including arthritis and rheumatoid disease, teno-synovitis, and vasculitis. Neuropathic pain includes trigeminal or herpetic neuralgia, diabetic neuropathy pain, causalgia, low back pain, and deafferentation syndromes such as brachial plexus avulsion.

Neovascularization

The $\alpha 7$ NNR is associated with neovascularization. Inhibition of neovascularization, for example, by administering antagonists (or at certain dosages, partial agonists) of the $\alpha 7$ NNR can treat or prevent conditions characterized by undesirable neovascularization or angiogenesis. Such conditions can include those characterized by inflammatory angiogenesis and/or ischemia-induced angiogenesis. Neovascularization associated with tumor growth can also be inhibited by administering those compounds described herein that function as antagonists or partial agonists of $\alpha 7$ NNR.

Specific antagonism of $\alpha 7$ NNR-specific activity reduces the angiogenic response to inflammation, ischemia, and neoplasia. Guidance regarding appropriate animal model systems for evaluating the compounds described herein can be found, for example, in Heeschen, C. *et al.*, "A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors," *J. Clin. Invest.* **110**(4):527-36 (2002), incorporated herein by reference regarding disclosure of $\alpha 7$ -specific inhibition of angiogenesis and cellular (*in vitro*) and animal modeling of angiogenic activity relevant

S1

to human disease, especially the Lewis lung tumor model (*in vivo*, in mice – see, in particular, pages 529, and 532-533).

Representative tumor types that can be treated using the compounds described herein include NSCLC, ovarian cancer, pancreatic cancer, breast carcinoma, colon carcinoma, rectum carcinoma, lung carcinoma, oropharynx carcinoma, hypopharynx carcinoma, esophagus carcinoma, stomach carcinoma, pancreas carcinoma, liver carcinoma, gallbladder carcinoma, bile duct carcinoma, small intestine carcinoma, urinary tract carcinoma, kidney carcinoma, bladder carcinoma, urothelium carcinoma, female genital tract carcinoma, cervix carcinoma, uterus carcinoma, ovarian carcinoma, choriocarcinoma, gestational trophoblastic disease, male genital tract carcinoma, prostate carcinoma, seminal vesicles carcinoma, testes carcinoma, germ cell tumors, endocrine gland carcinoma, thyroid carcinoma, adrenal carcinoma, pituitary gland carcinoma, skin carcinoma, hemangiomas, melanomas, sarcomas, bone and soft tissue sarcoma, Kaposi's sarcoma, tumors of the brain, tumors of the nerves, tumors of the eyes, tumors of the meninges, astrocytomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas, meningiomas, solid tumors arising from hematopoietic malignancies (such as leukemias, chloromas, plasmacytomas, and the plaques and tumors of mycosis fungoides and cutaneous T-cell lymphoma/leukemia), and solid tumors arising from lymphomas.

The compounds can also be administered in conjunction with other forms of anti-cancer treatment, including co-administration with antineoplastic antitumor agents such as cis-platin, adriamycin, daunomycin, and the like, and/or anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) agents, as such are known in the art.

The compounds can be administered in such a manner that they are targeted to the tumor site. For example, the compounds can be administered in microspheres, microparticles or liposomes conjugated to various antibodies that direct the microparticles to the tumor. Additionally, the compounds can be present in microspheres, microparticles or liposomes that are appropriately sized to pass through the arteries and veins, but lodge in capillary beds surrounding tumors and administer the compounds locally to the tumor. Such drug delivery devices are known in the art.

Other Disorders

In addition to treating CNS disorders, inflammation, neovascularization, and pain, the compounds of the present invention can be also used to prevent or treat certain other conditions, diseases, and disorders in which NNRs play a role. Examples include autoimmune disorders such as Lupus, disorders associated with cytokine release, cachexia secondary to infection (*e.g.*, as occurs in AIDS, AIDS related complex

52

and neoplasia), metabolic disorders, including type I diabetes, type II diabetes, metabolic syndrome, obesity, or hyperglycemia, pemphitis, urinary incontinence, retinal diseases, infectious diseases, myasthenia, Eaton-Lambert syndrome, hypertension, osteoporosis, vasoconstriction, vasodilatation, cardiac arrhythmias, bulimia, anorexia as well as those indications set forth in published PCT application WO 98/25619, herein incorporated by reference with regard to such disorders. The compounds of this invention can also be administered to treat convulsions such as those that are symptomatic of epilepsy, and to treat conditions such as syphilis and Creutzfeld-Jakob disease.

Diagnostic Uses

The compounds can be used in diagnostic compositions, such as probes, particularly when they are modified to include appropriate labels. The probes can be used, for example, to determine the relative number and/or function of specific receptors, particularly the $\alpha 7$ receptor subtype. For this purpose the compounds of the present invention most preferably are labeled with a radioactive isotopic moiety such as ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I or ^{125}I .

The administered compounds can be detected using known detection methods appropriate for the label used. Examples of detection methods include position emission topography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT). The radiolabels described above are useful in PET (e.g., ^{11}C , ^{18}F or ^{76}Br) and SPECT (e.g., ^{123}I) imaging, with half-lives of about 20.4 minutes for ^{11}C , about 109 minutes for ^{18}F , about 13 hours for ^{123}I , and about 16 hours for ^{76}Br . A high specific activity is desired to visualize the selected receptor subtypes at non-saturating concentrations. The administered doses typically are below the toxic range and provide high contrast images. The compounds are expected to be capable of administration in non-toxic levels. Determination of dose is carried out in a manner known to one skilled in the art of radiolabel imaging. See, for example, U.S. Patent No. 5,969,144 to London *et al.*, incorporated herein by reference with regard to administration of such compounds.

The compounds can be administered using known techniques. See, for example, U.S. Patent No. 5,969,144 to London *et al.*, as noted, incorporated by reference with regard to such administration. The compounds can be administered in formulation compositions that incorporate other ingredients, such as those types of ingredients that are useful in formulating a diagnostic composition. Compounds useful in accordance with carrying out the present invention most preferably are employed in

53

forms of high purity. See, U.S. Patent No. 5,853,696 to Elmalch *et al.*, herein incorporated by reference with regard to such analysis.

After the compounds are administered to a subject (*e.g.*, a human subject), the presence of that compound within the subject can be imaged and quantified by appropriate techniques in order to indicate the presence, quantity, and functionality of selected NNR subtypes. In addition to humans, the compounds can also be administered to animals, such as mice, rats, dogs, and monkeys. SPECT and PET imaging can be carried out using any appropriate technique and apparatus. See Villemagne *et al.*, In: Arneric *et al.* (Eds.) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) and U.S. Patent No. 5,853,696 to Elmalch *et al.*, each herein incorporated by reference, for a disclosure of representative imaging techniques.

The radiolabeled compounds bind with high affinity to selective NNR subtypes (*e.g.*, $\alpha 7$) and preferably exhibit negligible non-specific binding to other nicotinic cholinergic receptor subtypes (*e.g.*, those receptor subtypes associated with muscle and ganglia). As such, the compounds can be used as agents for noninvasive imaging of nicotinic cholinergic receptor subtypes within the body of a subject, particularly within the brain for diagnosis associated with a variety of CNS diseases and disorders.

In one aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to diagnose disease in a subject, such as a human patient. The method involves administering to that patient a detectably labeled compound as described herein, and detecting the binding of that compound to selected NNR subtypes (*e.g.*, $\alpha 7$ receptor subtype). Those skilled in the art of using diagnostic tools, such as PET and SPECT, can use the radiolabeled compounds described herein to diagnose a wide variety of conditions and disorders, including conditions and disorders associated with dysfunction of the central and autonomic nervous systems. Such disorders include a wide variety of CNS diseases and disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia. These and other representative diseases and disorders that can be evaluated include those that are set forth in U.S. Patent No. 5,952,339 to Bencherif *et al.*, herein incorporated by reference.

In another aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to monitor selective nicotinic receptor subtypes of a subject, such as a human patient. The method involves administering a detectably labeled compound as described herein to that patient and detecting the binding of that compound to selected nicotinic receptor subtypes namely, the $\alpha 7$ receptor subtype.

Receptor Binding

The compounds of this invention can be used as reference ligands in binding assays for compounds which bind to NNR subtypes, particularly the $\alpha 7$ receptor subtype. For this purpose the compounds of this invention are preferably labeled with a radioactive isotopic moiety such as ^3H , or ^{14}C .

V. Synthetic Examples

The following synthetic examples are provided to illustrate the present invention and should not be construed as limiting the scope thereof. In these examples, all parts and percentages are by weight, unless otherwise noted. All solutions are aqueous unless otherwise noted.

Example 1: Small scale synthesis of (2S, 3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (Compound A) and its enantiomer, (2R, 3S)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide

2-((3-Pyridinyl)methylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one

Potassium hydroxide (56 g, 0.54 mole) was dissolved in methanol (420 mL). 3-Quinuclidinone hydrochloride (75 g, 0.49 mole) was added and the mixture was stirred for 30 min at ambient temperature. 3-Pyridinecarboxaldehyde (58 g, 0.54 mole) was added and the mixture stirred for 16 h at ambient temperature. The reaction mixture became yellow during this period, with solids caking on the walls of the flask. The solids were scraped from the walls and the chunks broken up. With rapid stirring, water (390 mL) was added. When the solids dissolved, the mixture was cooled at 4°C overnight. The crystals were collected by filtration, washed with water, and air dried to obtain 80 g of yellow solid. A second crop (8 g) was obtained by concentration of the filtrate to ~10% of its former volume and cooling at 4°C overnight. Both crops were sufficiently pure for further transformation (88 g, 82% yield).

2-((3-Pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one

2-((3-Pyridinyl)methylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one (20 g, 93 mmol) was suspended in methanol (200 mL) and treated with 46 mL of 6 M hydrochloric acid. 10% Palladium on carbon (1.6 g) was added and the mixture was shaken under 25 psi hydrogen for 16 h. The mixture was filtered through diatomaceous earth, and the solvent was removed from the filtrate by rotary evaporation. This provided crude 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one hydrochloride, as a white gum (20 g), which was subsequently treated with 2 M sodium hydroxide (50 mL) and chloroform (50 mL) and stirred for an hour. The chloroform layer was separated, and the aqueous phase was treated with 2 M sodium hydroxide (~5 mL, enough to raise the pH to 10)

SS

and saturated aqueous Sodium chloride (25 mL). This aqueous mixture was extracted with chloroform (3 x 10 mL), and the combined chloroform extracts were dried (anhydrous magnesium sulfate) and concentrated by rotary evaporation. The residue (18 g) was dissolved in warm ether (320 mL) and cooled to 4°C. The white solid was filtered off, washed with a small portion of cold ether and air dried. Concentration of the filtrate to ~10% of its former volume and cooling at 4°C produced a second crop. A combined yield 16 g (79%) was obtained.

3-Amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane

To a stirred solution of 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one (3.00 g, 13.9 mmol) in dry methanol (20 mL), under nitrogen, was added a 1 M solution of zinc chloride in ether (2.78 mL, 2.78 mmol). After stirring at ambient temperature for 30 min, this mixture was treated with solid ammonium formate (10.4 g, 167 mmol). After stirring another hour at ambient temperature, solid sodium cyanoborohydride (1.75 g, 27.8 mmol) was added in portions. The reaction was then stirred at ambient temperature overnight and terminated by addition of water (~ 5 mL). The quenched reaction was partitioned between 5 M sodium hydroxide (10 mL) and chloroform (20 mL). The aqueous layer was extracted with chloroform (20 mL), and combined organic layers were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. This left 2.97 g of yellow gum. GCMS analysis indicated that the product was a 1:9 mixture of the *cis* and *trans* amines, along with a trace of the corresponding alcohol (98% total mass recovery).

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

Di-p-toluoyl-D-tartaric acid (5.33 g, 13.8 mmol) was added to a stirred solution of crude 3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane (6.00 g, 27.6 mmol of 1:9 *cis/trans*) in methanol (20 mL). After complete dissolution, the clear solution was then concentrated to a solid mass by rotary evaporation. The solid was dissolved in a minimum amount of boiling methanol (~5 mL). The solution was cooled slowly, first to ambient temperature (1 h), then for ~ 4 h at 5°C and finally at -5°C overnight. The precipitated salt was collected by suction filtration and recrystallized from 5 mL of methanol. Air drying left 1.4 g of white solid, which was partitioned between chloroform (5 mL) and 2 M sodium hydroxide (5 mL). The chloroform layer and a 5 mL chloroform extract of the aqueous layer were combined, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated to give a colorless oil (0.434 g). The enantiomeric purity of this free base was determined by conversion of a portion into its N-(tert-butoxycarbonyl)-L-prolinamide, which was then analyzed for diastereomeric purity (98%) using LCMS.

The mother liquor from the initial crystallization was made basic (~ pH 11) with 2 M sodium hydroxide and extracted twice with chloroform (10 mL). The chloroform extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated to give an oil. This

amine (3.00 g, 13.8 mmol) was dissolved in methanol (10 mL) and treated with di-p-toluoyl-L-tartaric acid (2.76 g, 6.90 mmol). The mixture was warmed to aid dissolution and then cooled slowly to -5°C, where it remained overnight. The precipitate was collected by suction filtration, recrystallized from methanol and dried. This left 1.05 g of white solid. The salt was converted into the free base (yield = 0.364 g), and the enantiomeric purity (97%) was assessed using the prolinamide method, as described above for the other enantiomer.

Trans enantiomer A of N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide

Diphenylchlorophosphate (0.35 mL, 0.46 g, 1.7 mmol) was added drop-wise to a solution of benzofuran-2-carboxylic acid (0.28 g, 1.7 mmol) and triethylamine (0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) in dry dichloromethane (5 mL). After stirring at ambient temperature for 30 min, a solution of (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane (0.337 g, 1.55 mmol) (that derived from the di-p-toluoyl-D-tartaric acid salt) and triethylamine (0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature, and then treated with 10% sodium hydroxide (1 mL). The biphasic mixture was separated, and the organic layer was concentrated on a Genevac centrifugal evaporator. The residue was dissolved in methanol (6 mL) and purified by HPLC on a C18 silica gel column, using an acetonitrile/water gradient, containing 0.05% trifluoroacetic acid, as eluent. Concentration of selected fractions, partitioning of the resulting residue between chloroform and saturated aqueous sodium bicarbonate, and evaporation of the chloroform gave 0.310 g (42% yield) of white powder (95% pure by GCMS). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.52 (m, 1H).

This material (trans enantiomer A) was later determined to be identical, by chiral chromatographic analysis, to material whose absolute configuration is 2S,3R (established by x-ray crystallographic analysis).

Trans enantiomer B of N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide

Diphenylchlorophosphate (96 µL, 124 mg, 0.46 mmol) was added drop-wise to a solution of the benzofuran-2-carboxylic acid (75 mg, 0.46 mmol) and triethylamine (64 µL, 46 mg, 0.46 mmol) in dry dichloromethane (1 mL). After stirring at ambient

St

temperature for 45 min, a solution of (2R,3S)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane (0.10 g, 0.46 mmol) (that derived from the di-*p*-toluoyl-L-tartaric acid salt) and triethylamine (64 μ L, 46 mg, 0.46 mmol) in dry dichloromethane (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature, and then treated with 10% sodium hydroxide (1 mL). The biphasic mixture was separated, and the organic layer and a chloroform extract (2 mL) of the aqueous layer was concentrated by rotary evaporation. The residue was dissolved in methanol and purified by HPLC on a C18 silica gel column, using an acetonitrile/water gradient, containing 0.05% trifluoroacetic acid, as eluent. Concentration of selected fractions, partitioning of the resulting residue between chloroform and saturated aqueous sodium bicarbonate, and evaporation of the chloroform gave 82.5 mg (50% yield) of a white powder. The NMR spectrum was identical to that obtained for the 2S,3R isomer. Since the immediate precursor of this material (trans enantiomer B) is enantiomeric to the immediate precursor of 2S,3R compound (trans enantiomer A), the absolute configuration of trans enantiomer B is presumed to be 2R,3S.

Example 2: Large scale synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide and (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-benzofuran-2-carboxamide *p*-toluenesulfonate salt

2-((3-Pyridinyl)methylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one

3-Quinuclidinone hydrochloride (8.25 kg, 51.0 mol) and methanol (49.5 L) were added to a 100 L glass reaction flask, under a nitrogen atmosphere, equipped with a mechanical stirrer, temperature probe, and condenser. Potassium hydroxide (5.55 kg, 99.0 mol) was added via a powder funnel over an approximately 30 min period, resulting in a rise in reaction temperature from 50°C to 56°C. Over an approximately 2 h period, 3-pyridinecarboxaldehyde (4.80 kg, 44.9 mol) was added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at 20°C $\pm$ 5°C for a minimum of 12 h, as the reaction was monitored by thin layer chromatography (TLC). Upon completion of the reaction, the reaction mixture was filtered through a sintered glass funnel and the filter cake was washed with methanol (74.2 L). The filtrate was concentrated, transferred to a reaction flask, and water (66.0 L) was added. The suspension was stirred for a minimum of 30 min, filtered, and the filter cake was washed with water (90.0 L) until the pH of the rinse was 7-9. The solid was dried under vacuum at 50°C $\pm$ 5°C for a minimum of 12 h to give 8.58 kg (89.3%) of 2-((3-pyridinyl)methylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one.

(2S)-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt

2-((3-Pyridinyl)methylene)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one (5.40 kg, 25.2 mol) and methanol (40.5 L) were added to a 72 L reaction vessel under an inert atmosphere equipped with a mechanical stirrer, temperature probe, low-pressure gas regulator system, and pressure gauge. The headspace was filled with nitrogen, and the mixture was stirred to obtain a clear yellow solution. To the flask was added 10% palladium on carbon (50% wet) (270 g). The atmosphere of the reactor was evacuated using a vacuum pump, and the headspace was replaced with hydrogen to 10 to 20 inches water pressure. The evacuation and pressurization with hydrogen were repeated 2 more times, leaving the reactor under 20 inches water pressure of hydrogen gas after the third pressurization. The reaction mixture was stirred at $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ for a minimum of 12 h, and the reaction was monitored via TLC. Upon completion of the reaction, the suspension was filtered through a bed of Celite[®]545 (1.9 kg) on a sintered glass funnel, and the filter cake was washed with methanol (10.1 L). The filtrate was concentrated to obtain a semi-solid which was transferred, under an nitrogen atmosphere, to a 200 L reaction flask fitted with a mechanical stirrer, condenser, and temperature probe. The semi-solid was dissolved in ethanol (57.2 L), and di-*p*-toluoyl-D-tartaric acid (DTTA) (9.74 kg, 25.2 mol) was added. The stirring reaction mixture was heated at reflux for a minimum of 1 h, and for an additional minimum of 12 h while the reaction was cooled to between 15°C and 30°C . The suspension was filtered using a tabletop filter, and the filter cake was washed with ethanol (11.4 L). The product was dried under vacuum at ambient temperature to obtain 11.6 kg (76.2% yield, 59.5% factored for purity) of (2S)-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt. (2S,3R)-3-Amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt

Water (46.25 L) and sodium bicarbonate (4.35 kg, 51.8 mol) were added to a 200 L flask. Upon complete dissolution, dichloromethane (69.4 L) was added. (2S)-2-((3-Pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt (11.56 kg, 19.19 mol) was added, and the reaction mixture was stirred for between 2 min and 10 min. The layers were allowed to separate for a minimum of 2 min (additional water (20 L) was added when necessary to partition the layers). The organic phase was removed and dried over anhydrous sodium sulfate. Dichloromethane (34.7 L) was added to the remaining aqueous phase, and the suspension was stirred for between 2 min and 10 min. The layers were allowed to separate for between 2 min and 10 min. Again, the organic phase was removed and dried over anhydrous sodium sulfate. The extraction of the aqueous phase with dichloromethane (34.7 L) was repeated one more time, as above. Samples of each extraction were submitted for chiral HPLC analysis.

The sodium sulfate was removed by filtration, and the filtrates were concentrated to obtain (2S)-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one (4.0 kg) as a solid.

The (2S)-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one (3.8 kg) was transferred to a clean 100 L glass reaction flask, under a nitrogen atmosphere, fitted with a mechanical stirrer and temperature probe. Anhydrous tetrahydrofuran (7.24 L) and (+)-(R)- α -methylbenzylamine (2.55 L, 20.1 mol) were added. Titanium(IV) isopropoxide (6.47 L, 21.8 mol) was added to the stirred reaction mixture over a 1 h period. The reaction was stirred under a nitrogen atmosphere for a minimum of 12 h. Ethanol (36.17 L) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was cooled to below -5°C, and sodium borohydride (1.53 kg, 40.5 mol) was added in portions, keeping the reaction temperature below 15°C (this addition took several hours). The reaction mixture was then stirred at 15°C $\pm$ 10°C for a minimum of 1 h. The reaction was monitored by HPLC, and upon completion of the reaction (as indicated by less than 0.5% of (2S)-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one remaining), 2 M sodium hydroxide (15.99 L) was added and the mixture was stirred for a minimum of 10 min. The reaction mixture was filtered through a bed of Celite®545 in a tabletop funnel. The filter cake was washed with ethanol (15.23 L), and the filtrate was concentrated to obtain an oil.

The concentrate was transferred to a clean 100 L glass reaction flask equipped with a mechanical stirrer and temperature probe under an inert atmosphere. Water (1 L) was added, and the mixture was cooled to 0°C $\pm$ 5°C. 2 M Hydrochloric acid (24 L) was added to the mixture to adjust the pH of the mixture to pH 1. The mixture was then stirred for a minimum of 10 min, and 2 M sodium hydroxide (24 L) was slowly added to adjust the pH of the mixture to pH 14. The mixture was stirred for a minimum of 10 min, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 15.23 L). The organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate (2.0 kg), filtered, and concentrated to give (2S,3R)-N-((1R)-phenylethyl)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane (4.80 kg, 84.7% yield).

The (2S,3R)-N-((1R)-phenylethyl)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane was transferred to a 22 L glass flask equipped with a mechanical stirrer and temperature probe under an inert atmosphere. Water (4.8 L) was added, and the stirring mixture was cooled to 5°C $\pm$ 5°C. Concentrated hydrochloric acid (2.97 L) was slowly added to the reaction flask, keeping the temperature of the mixture below 25°C. The resulting solution was transferred to a 72 L reaction flask containing ethanol (18 L), equipped with a mechanical stirrer, temperature probe, and condenser under an inert atmosphere. To the flask was added 10% palladium on carbon (50% wet) (311.1 g) and cyclohexene (14.36 L). The reaction mixture was

heated at near-reflux for a minimum of 12 h, and the reaction was monitored by TLC. Upon completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to below 45°C, and it was filtered through a bed of Celite®545 (1.2 kg) on a sintered glass funnel. The filter cake was rinsed with ethanol (3 L) and the filtrate was concentrated to obtain an aqueous phase. Water (500 mL) was added to the concentrated filtrate, and this combined aqueous layer was washed with methyl tert-butyl ether (MTBE) (2 x 4.79 L). 2 M Sodium hydroxide (19.5 L) was added to the aqueous phase to adjust the pH of the mixture to pH 14. The mixture was then stirred for a minimum of 10 min. The aqueous phase was extracted with chloroform (4 x 11.96 L), and the combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate (2.34 kg). The filtrate was filtered and concentrated to obtain (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane (3.49 kg, > quantitative yield) as an oil.

The (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane was transferred to a clean 100 L reaction flask equipped with a mechanical stirrer, condenser, and temperature probe under an inert atmosphere. Ethanol (38.4 L) and di-*p*-toluoyl-D-tartaric acid (3.58 kg, 9.27 mol) were added. The reaction mixture was heated at gentle reflux for a minimum of 1 h. The reaction mixture was then stirred for a minimum of 12 h while it was cooled to between 15°C and 30°C. The resulting suspension was filtered, and the filter cake was washed with ethanol (5.76 L). The filter cake was transferred to a clean 100 L glass reaction flask equipped with a mechanical stirrer, temperature probe, and condenser under an inert atmosphere. A 9:1 ethanol/water solution (30.7 L) was added, and the resulting slurry was heated at gentle reflux for a minimum of 1 h. The reaction mixture was then stirred for a minimum of 12 h while cooling to between 15°C and 30°C. The mixture was filtered and the filter cake was washed with ethanol (5.76 L). The product was collected and dried under vacuum at 50°C ± 5°C for a minimum of 12 h to give 5.63 kg (58.1% yield) of (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt.

(2S,3R)-N-(2-((3-Pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide

(2S,3R)-3-Amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt (3.64 kg, 5.96 mol) and 10% aqueous sodium chloride solution (14.4 L, 46.4 mol) were added to a 72 L glass reaction flask equipped with a mechanical stirrer under an inert atmosphere. 5 M Sodium hydroxide (5.09 L) was added to the stirring mixture to adjust the pH of the mixture to pH 14. The mixture was then stirred for a minimum of 10 min. The aqueous solution was extracted with chloroform (4 x 12.0 L), and the combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate (1.72 kg). The

combined organic layers were filtered, and the filtrate was concentrated to obtain (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane (1.27 kg) as an oil.

The (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane was transferred to a 50 L glass reaction flask equipped with a mechanical stirrer under an inert atmosphere. Dichloromethane (16.5 L), triethylamine (847 mL, 6.08 mol), benzofuran-2-carboxylic acid (948 g, 5.85 mol) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,1-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) (2.17 kg, 5.85 mol) were added to the reaction mixture. The mixture was stirred for a minimum of 4 h at ambient temperature, and the reaction was monitored by HPLC. Upon completion of the reaction, 10% aqueous potassium carbonate (12.7 L, 17.1 mol) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred for a minimum of 5 min. The layers were separated and the organic phase was washed with 10% brine (12.7 L). The layers were separated and the organic phase was cooled to $15^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$. 3 M Hydrochloric acid (8.0 L) was slowly added to the reaction mixture to adjust the pH of the mixture to pH 1. The mixture was then stirred for a minimum of 5 min, and the layers were allowed to partition for a minimum of 5 min. The solids were filtered using a table top filter. The layers of the filtrate were separated, and the aqueous phase and the solids from the funnel were transferred to the reaction flask. 3 M Sodium hydroxide (9.0 L) was slowly added to the flask in portions to adjust the pH of the mixture to pH 14. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 16.5 L). The combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate (1.71 kg). The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated to give (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (1.63 kg, 77.0% yield) as a yellow solid.

(2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide p-toluenesulfonate

(2S,3R)-N-(2-((3-Pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (1.62 kg, 4.48 mol) and dichloromethane (8.60 kg) were added into a carboy. The weight/weight percent of the material in solution was determined through HPLC analysis. The solution was concentrated to an oil, acetone (4 L) was added, and the mixture was concentrated to an oily solid. Additional acetone (12 L) was added to the oily solid in the rotary evaporator bulb, and the resulting slurry was transferred to a 50 L glass reaction flask with a mechanical stirrer, condenser, temperature probe, and condenser under an inert atmosphere. The reaction mixture was heated to $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Water (80.7 g) was added to the solution, and it was stirred for a minimum of 10 min. p-Toluenesulfonic acid (853 g, 4.44 mol) was added to the reaction mixture in portions over approximately 15 min. The reaction mixture was heated to reflux and held at that temperature for a minimum of 30 min to obtain a solution. The reaction was cooled to

40°C ± 5°C over approximately 2 h. Isopropyl acetate (14.1 L) was added over approximately 1.5 h. The reaction mixture was slowly cooled to ambient temperature over a minimum of 10 h. The mixture was filtered and the filter cake was washed with isopropyl acetate (3.5 L). The isolated product was dried under vacuum at 105°C ± 5°C for between 2 h and 9 h to give 2.19 kg (88.5% yield) of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide *p*-toluenesulfonate, mp 226-228°C. ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (m, *J* = 5.1, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.37 (m, *J* = 8.3, 1H), 7.33 (m, *J* = 8.3, 6.9, 1.0, 1H), 7.18 (m, *J* = 7.8, 6.9, 1.0, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.9, 5.1, 1H), 4.05 (m, *J* = 7.7, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 13.2, 4.7, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.2, 11.5, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 157.2, 154.1, 150.1, 148.2, 146.4, 145.2, 138.0, 137.0, 130.9, 128.2 (2), 126.9, 126.8, 125.5 (2), 123.7, 123.3, 122.7, 111.7, 100.7, 61.3, 50.2, 48.0, 40.9, 33.1, 26.9, 21.5, 20.8, 17.0.

Samples of this material were converted into Compound A free base (for use in salt selection studies) by treatment with aqueous sodium hydroxide and extraction with chloroform. Thorough evaporation of the chloroform left an off-white powder, mp 167-170°C, with the following spectral characteristics: Positive ion electrospray MS [M+H]⁺ ion *m/z* = 362. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 1.6, 4.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (m, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (m, *J* = 7.7, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 4.7, 7.7 Hz, 1H), 3.71 (m, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.26 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.1, 154.1, 150.1, 149.1, 146.8, 136.4, 135.4, 127.1, 126.7, 123.6, 122.9, 122.6, 111.8, 109.3, 61.9, 53.4, 49.9, 40.3, 35.0, 28.1, 26.1, 19.6.

The monohydrochloride salt of Compound A (see Example 5) was submitted for x-ray crystallographic analysis. The resulting crystal structure (shown in Figures 10A and 10B, respectively) established the 2S,3R absolute configuration of Compound A.

Example 3: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide phosphate salt

To a round bottom flask was added (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (8.18 g, 22.6 mmol) and 2-propanol (180 mL). The mixture was stirred and heated at 65-70°C until all solids had dissolved. The solution was vigorously stirred at 65-70°C, and phosphoric acid (1.65 mL, 24.3

63

mmol) was added drop-wise by pipette. Immediately, a white, granular solid formed. The mixture was stirred at 65-70°C for 30 minutes, cooled to ambient temperature (23°C) and stirred for an additional 24 h. The white solids were collected by suction filtration, the filter cake was washed with 2-propanol (20 mL) and the solid was air-dried for at least 1 h. The solid was dried further in a vacuum oven at 75°C overnight (16 h) to give 10.7 g of the product (>quantitative yield), mp 265-273°C with decomposition, with crystallinity changes observed at ~180°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) indicated the presence of 2-propanol (strong solvate), which may explain the greater than quantitative yield. Chiral LC analysis gave a purity of 97.1% (270 nm).

Example 4: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide maleate salt

Maleic acid (0.067 g, 0.630 mmol) was added to a hot slurry of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (0.203 g, 0.560 mmol) in isopropyl acetate (2 mL), depositing fine, white solids, along with a gummy residue. Additional isopropyl acetate (3 mL) and maleic acid (0.006 g) were added, and the mixture was heated to reflux. Isopropanol (5 mL) was added at reflux. The resulting mixture of white solids was cooled to ambient temperature, filtered, and the solids were washed with isopropyl acetate (2 mL). The product was dried under vacuum at 60°C for 18 h to give 0.228 g of an off-white, flaky solid (84.7% yield), mp 180-182°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) indicated a mono-salt stoichiometry. Calc'd for C₂₂H₂₃N₃O₂ · C₄H₄O₄ · C, 65.40; H, 5.70; N, 8.80; Found: C, 65.35, 65.29; H, 5.86, 5.68; N, 8.69, 8.78.

Example 5: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride salts

Monohydrochloride: A hydrochloric acid/THF solution was prepared by adding of concentrated hydrochloric acid (1.93 mL of 12M, 23.2 mmol) drop-wise to 8.5 mL of chilled THF. The solution was warmed to ambient temperature. To a round bottom flask was added (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (8.49 g, 23.5 mmol) and acetone (85 mL). The mixture was stirred and heated at 45-50°C until a complete solution was obtained. The hydrochloric acid/THF solution prepared above was added drop-wise over a 5 min period, with additional THF (1.5 mL) used in the transfer. Granular, white solids began to form during the addition of the acid solution. The mixture was cooled to ambient temperature, and stirred overnight (16 h). The solids were collected by suction filtration, the filter cake was washed with acetone (10 mL), and the solid was air-dried with suction

for 30 min. The solid was further dried in a vacuum oven at 75°C for 2 h to give 8.79 g of the fine white crystals (94% yield), mp 255-262°C. Chiral LC analysis gave a purity of 98.8% (270 nm). ¹H-NMR (DMSO-d₆) shows no residual solvents and confirms mono stoichiometry. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (broad s, 1H – quaternary ammonium), 8.80 (broad s, 1H – amide H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.05-3.55 (m, 6H), 2.00-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). An x-ray crystallographic analysis of this salt established stereochemical assignment and stoichiometry (see Figures 10A and 10B).

Dihydrochloride: Hydrogen chloride gas was slowly bubbled into a ice cooled solution of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (1.9 g, 5.3 mmol) in anhydrous ether (25 mL). The volatiles were removed, first in a nitrogen stream and then with high vacuum (sodium hydroxide scrubber in high vacuum line). The residue was triturated several times with small volumes of anhydrous ether (discarded), and the remaining solid was dried under high vacuum. This gave 2.17 g (94% yield) of off-white powder, mp 210-212 °C (hygroscopic). Chiral LC analysis gave a purity of 93.7% (270 nm). Positive ion electrospray MS [M+H]⁺ ion m/z = 362. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.40-3.85 (m, 6H), 1.95-2.40 (m, 5H).

Example 6: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hemigalactarate salt

Galactaric (mucic) acid (36.3 mg, 0.173 mmol) was added to a solution of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (125 mg, 0.346 mmol) in hot ethanol (1 mL). The mixture was refluxed as water (8 drops) was added; then the hot mixture was filtered through a cotton plug, which was subsequently rinsed with ethanol (1 mL). Cooling failed to give a precipitate. The volatiles were removed by rotary evaporation, and the residue (white foam) was triturated with isopropanol (discarded), and the remaining solid dissolved in refluxing acetone/water (4 mL of 7:1). Slow cooling to 5°C produced a white solid, which was filtered off, washed with isopropanol (3 x 1 mL), and dried under high vacuum. This left 118 mg (73% yield) fine white plates, mp 134-139°C. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.08 (s, 1H, galactaric acid), 3.98 (d, 1H), 3.77 (s, 1H, galactaric acid), 3.66 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.95-3.30 (m, 4H), 1.65-2.05 (m, 5H).

65

Example 7: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide D-tartrate salt

Tartaric acid (25.6 mg, 0.173 mmol) was added to a solution of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (125 mg, 0.346 mmol) in hot ethanol (1 mL). The resulting solution was slowly cooled to ambient temperature. No solids precipitated, so the solution was concentrated to give a white foam. Attempts to crystallize in isopropanol failed. The foam was dissolved in methanol and another half-equivalent of tartaric acid (25.6 mg, 0.173 mmol) was added. The mixture was concentrated to give a white foam, which would not crystallize from mixtures of methanol and isopropanol. The concentrated material (mixture of solid and gummy liquid) was then slurried in ethyl acetate (1 mL), producing a white solid. This was isolated by filtration (ethyl acetate wash) and drying in a vacuum oven (18 h at 40°C), to give 141 mg (79.7% yield) of the mono stoichiometry salt (NMR), mp 136-140°C. Chiral LC analysis gave a purity of 98.1% (270 nm). ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.34 (s, 2H, tartaric acid), 4.26 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.15-3.55 (m, 4H), 1.90-2.30 (m, 5H).

Example 8: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide methanesulfonate salt

Methanesulfonic acid (33.2 mg, 0.346 mmol) was added to a solution of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (125 mg, 0.346 mmol) in hot ethanol (1 mL). Cooling failed to produce a precipitate. The mixture was refluxed, and the hot mixture was filtered through a cotton plug, which was subsequently rinsed with methanol (1 mL). The volatiles were removed by rotary evaporation, and the residue (light yellow foam) was dissolved in hot isopropanol (1 mL). Again, cooling failed to give a precipitate. The isopropanol was evaporated, and the residue was slurried in acetone (1 mL). Filtration and vacuum oven drying (18 h at 50°C) gave 146 mg (92.5% yield) of light beige solid, mp 240-243°C. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 2.67 (s, 3H, methanesulfonic acid), 1.75-2.15 (m, 5H).

Example 9: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide D-mandelate salt

D-Mandelic acid (52.6 mg, 0.346 mmol) was added to a solution of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (125 mg,

0.346 mmol) in hot ethanol (1 mL). Dilution with ethyl acetate (4 mL) and cooling failed to produce a precipitate. The volatiles were removed by rotary evaporation, and the residue (white foam) was dissolved in hot isopropanol (0.5 mL). Cooling to 5°C produced white crystals which were collected by suction filtration. Vacuum oven drying (18 h at 45°C) gave 111 mg (62.4% yield) of light beige solid, mp 188.5-193°C. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.27 (m, 8H, includes mandelic acid), 7.12 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.85 (s, 1H, mandelic acid), 4.10 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 1.75-2.15 (m, 5H).

Example 10: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide R-camphorsulfonate salt

R-10-Camphorsulfonic acid (80.3 mg, 0.346 mmol) was added to a solution of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (125 mg, 0.346 mmol) in hot ethanol (1 mL). Cooling failed to deposit any precipitate. The volatiles were removed by rotary evaporation, and the residue (white foam) was dissolved in hot isopropanol (0.5 mL). Cooling to 5°C produced a few white crystals and a milky suspension. Scratching the sides of the flask with a spatula eventually transformed the mixture into a thick mass of fine white crystals. Another 0.5 mL of isopropanol was added, and the crystals were collected by suction filtration. Vacuum oven drying (5 h at 70°C, followed by 2 h at 110°C) gave 193 mg (93.8% yield) of white solid, mp 149.5-156°C. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.30 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.95-3.35 (m, 5H, includes camphorsulfonic acid), 2.64 (d, 1H, camphorsulfonic acid), 2.22 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 8H, includes camphorsulfonic acid), 1.45 (m, 1H, camphorsulfonic acid), 1.25 (m, 1H, camphorsulfonic acid), 0.85 (s, 3H, camphorsulfonic acid), 0.68 (s, 3H, camphorsulfonic acid).

Example 11: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide S-camphorsulfonate salt

S-10-Camphorsulfonic acid (80.3 mg, 0.346 mmol) was added to a solution of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (125 mg, 0.346 mmol) in hot ethanol (1 mL). Dilution with ethyl acetate (4 mL) and cooling failed to deposit any precipitate. The volatiles were removed by rotary evaporation, and the residue (white foam) was dissolved in hot isopropanol (1.5 mL). Cooling to 5°C produced white crystals. The mixture was concentrated to ~0.5 mL and cooled again to 5°C. The solid was then collected by suction filtration and vacuum

dried, initially 18 h at 45°C, but then at successively higher temperatures (finally at 110°C) to remove residual isopropanol. This provided 143 mg (69.7% yield) of white solid, mp 153.5-157°C. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.95-3.35 (m, 5H, includes camphorsulfonic acid), 2.67 (d, 1H, camphorsulfonic acid), 2.23 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 8H, includes camphorsulfonic acid), 1.46 (m, 1H, camphorsulfonic acid), 1.25 (m, 1H, camphorsulfonic acid), 0.84 (s, 3H, camphorsulfonic acid), 0.64 (s, 3H, camphorsulfonic acid).

Using procedures similar to those reported above (examples 3-11), several other salt forms were characterized. The results of these preparations are reported in examples 12-14.

Example 12: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide sulfate salt

A sulfate salt was precipitated from a mixture of isopropyl acetate and water. MP 278°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (broad s, 1H, amide), 8.56 (dd, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.10-3.60 (m, 5H), 2.05 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 1H).

Example 13: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide ketoglutarate salt

An α-ketoglutarate salt was precipitated from isopropyl acetate. MP 177°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H, amide), 8.50 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.00-3.45 (m, 5H), 2.81 (m, 2H, ketoglutaric acid), 2.41 (m, 2H, ketoglutaric acid), 1.96 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

Example 14: Synthesis of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hippurate salt

A hippurate salt was precipitated from acetone (too hygroscopic to obtain melting point). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H, amide), 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H, hippuric acid), 8.29 (m, 1H), 7.87 (m, 2H, hippuric acid), 7.76 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.49 (m, 4H, includes hippuric acid), 7.34 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 5H), 2.80 (m, 2H, hippuric acid), 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 1H).

Example 15: Isolation of (2R,3R)- and (2S,3S)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide and conversion to galactaric acid salts

A sample of the supernatant from the isolation of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide *p*-toluenesulfonate (Example 2) was concentrated by rotary evaporation, adjusted pH 10 with 10% aqueous sodium hydroxide and extracted with dichloromethane. The dichloromethane extract was evaporated, and the residue (1.8 g) was dissolved in absolute ethanol (55 mL) containing 0.5% di-*n*-butylamine. This solution was injected, in 0.25 mL portions, onto a 25 cm x 2.1 cm Chiralpak® AD chiral HPLC column, eluting with 60:40:0.2 hexane/ethanol/di-*n*-butylamine (flow rate = 30 mL/min), monitored at 270 nm. Isolation of the effluent eluting at ~7.5 min and that eluting at ~13.5 min gave, after evaporation of the solvent, 0.48 g (98% chiral purity) and 0.47 g (99% chiral purity) respectively of colorless oil. The two NMR spectra were identical. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.55 (dt, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.90 (m, 5H), 2.09 (m, 1H), 1.88 (m, 4H).

A warm solution of each free base samples in absolute ethanol (10 mL) was treated with one equivalent of galactaric acid. The resulting mixtures were heated at 75°C for 5 min and cooled, with stirring, to ambient temperature. The resulting solids were collected by suction filtration and vacuum dried, giving 0.65 g (87% yield) and 0.62 g (85% yield) respectively of white granular solid (mp 200-205°C in each case). ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.35 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.02 (m, 3H).

Example 16: Synthesis of (2R,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide *p*-chlorobenzoate salt

Solid *p*-chlorobenzoic acid (46.8 mg, 0.299 mmol) was added in one portion to a solution of the earlier eluting isomer of N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide from Example 15 (108 mg, 0.299 mmol) in acetone (10 mL). This mixture was warmed to near reflux for 30 min and cooled to ambient temperature. No precipitate formed, so the solution was concentrated to about 20% of its former volume (hot plate), at which point crystals began to form. The mixture was cooled and diluted with isopropanol (2 mL). This mixture was concentrated by slow evaporation of solvent at ambient temperature, and the resulting solids were collected

and dried. This produced 145 mg (94% yield) of light yellow crystals, mp 150-152°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 2H, p-chlorobenzoic acid), 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, p-chlorobenzoic acid), 7.30 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, amide), 6.90 (broad s, quaternary ammonium), 4.62 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.95-3.25 (m, 5H), 2.16 (s, 1H), 1.70-2.10 (m, 4H).

X-ray crystallographic analysis of this sample revealed its absolute stereochemistry to be 2R,3R (see Figures 11A and 11B). The later eluting isomer in Example 15 thus by elimination, has 2S,3S absolute configuration.

Example 17: Chiral Chromatographic Method for Analysis of the Stereoisomers

Generation of a chiral chromatographic method for separation of the four stereoisomers, one from another, proved very challenging. The initial attempts (using hexane/isopropanol/triethylamine mobile phase) resulted in overlapping peaks and less than optimal peak shapes. Switching from isopropanol to ethanol and from triethylamine to di-n-butylamine improved resolution and peak shape and shortened the run time.

The details of the method are as follows:

Analytical Column: Chiralpak® AD (250 x 4.6 mm, 5 μm)

Mobile Phase: 60:40:0.2 hexanes/ethanol/di-n-butylamine

Injection Volume: 10 μL

Flow Rate: 1.0 mL per minute

Temperature: 20°C

Detection: UV at 270 nm

Total Run Time: ~25 minutes

Elution Order (RT): 2S,3R (5.3 min); 2R,3S (7.3 min); 2R,3R (8.3 min); 2S,3S (12.1 min)

A representative chromatogram of the stereoisomer analogues is shown in Figure 12.

Example 18: XRPD

XRPD analysis was performed for several salt samples herein described. Diffraction patterns for the hydrochloride (Figure 13) and the tosylate (Figure 14) salts are provided.

X-Ray Powder Diffraction (XRPD)

X-Ray Powder Diffraction patterns were collected either or both of two instruments. Some were collected on a Siemens D5000 diffractometer using CuKα radiation (40kV, 40mA), θ-θ goniometer, V20 divergence and receiving slits, a graphite

secondary monochromator and a scintillation counter. The instrument was performance checked using a certified Corundum standard (NIST 1976). Samples run under ambient conditions were prepared as flat plate specimens using powder as received.

Approximately 35 mg of the sample was gently packed into a cavity cut into polished, zero-background (510) silicon wafer. The sample was rotated in its own plane during analysis, scanning from 2° to 42° in steps of 0.05° at 4 seconds per step, using CuK α 1 ($\lambda = 1.5406\text{\AA}$).

Some X-Ray Powder Diffraction patterns were collected on a Bruker AXS C2 GADDS diffractometer using CuK α radiation (40kV, 40mA), automated XYZ stage, laser video microscope for auto-sample positioning and a HiStar 2-dimensional area detector. X-ray optics consists of a single Göbel multilayer mirror coupled with a pinhole collimator of 0.3mm. The beam divergence (i.e. the effective size of the X-ray beam on the sample) was approximately 4 mm. A θ - θ continuous scan mode was employed with a sample - detector distance of 20 cm which gives an effective 2θ range of 3.2° - 30.0°. Typically the sample would be exposed to the X-ray beam for 120 seconds. Samples run under ambient conditions were prepared as flat plate specimens using powder as received without grinding. Approximately 1-2 mg of the sample was lightly pressed on a silicon wafer to obtain a flat surface. Samples run under non-ambient conditions were mounted on a silicon wafer with heat-conducting compound. The sample was then heated to the appropriate temperature at ca. 10°C/min and subsequently held isothermally for about 5 min before data collection was initiated.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC data were collected on a TA Instruments Q1000 equipped with a 50 position auto-sampler. The instrument was calibrated for energy and temperature calibration using certified indium. Typically 0.5-1.5 mg of each sample, in a pin-holed aluminium pan, was heated at 10°C/min from 25°C to 175-200°C. A nitrogen purge at 30 mL/min was maintained over the sample.

Thermo-Gravimetric Analysis (TGA)

TGA data were collected on a TA Instruments Q500 TGA, equipped with a 16 position auto-sampler. The instrument was temperature calibrated using certified Alumel. Typically 5-10 mg of each sample was loaded onto a pre-tared platinum crucible and aluminium DSC pan, and was heated at 10°C/min from ambient temperature to 350°C. A nitrogen purge at 60 mL/min was maintained over the sample.

Polarized Light Microscopy (PLM)

Samples were studied on a Leica LM/DM polarized light microscope with a digital video camera for image capture. A small amount of each sample was placed on

31

a glass slide, mounted in immersion oil and covered with a glass slip, the individual particles being separated as well as possible. The sample was viewed with appropriate magnification and partially polarised light, coupled to a λ false-color filter.

Hot Stage Microscopy (HSM)

Hot Stage Microscopy was carried out using a Leica LM/DM polarized light microscope combined with a Mettler-Toledo MTFP82HT hot-stage and a digital video camera for image capture. A small amount of each sample was placed onto a glass slide with individual particles separated as well as possible. The sample was viewed with appropriate magnification and partially polarized light, coupled to a λ false-color filter, whilst being heated from ambient temperature typically at 10°C/min.

Gravimetric Vapor Sorption (GVS)

Sorption isotherms were determined on either or both of two instruments. Some experiments were run using a VTI Corporation SGA-100 moisture sorption analyzer, controlled by VTI FlowSystem 4 software. The sample temperature was maintained at 25°C with the aid of a Polyscience constant temperature bath. The humidity was controlled by mixing streams of dry and wet nitrogen. The weight change as a function of %RH was monitored using a Cahn Digital Recording Balance D-200 with an accuracy of ± 0.0001 g.

Typically a 10-20 mg sample was placed on the tared balance pan under ambient conditions. The sample was dried at 50°C for 1 h. The standard adsorption isotherm was performed at 25°C at 5% RH intervals over a 5-95% RH range, and the desorption isotherm was similarly done at 25°C at 5% RH intervals over a 95-5% RH range. Sample equilibration criteria included 0.0100 wt% in 5 min or a maximum equilibration time of 180 min for each %RH data point.

Some sorption isotherms were obtained using a Hiden IGASorp moisture sorption analyser, controlled by CFRSorp software. The sample temperature was maintained at 25°C by a Huber re-circulating water bath. The humidity was controlled by mixing streams of dry and wet nitrogen, with a total flow rate of 250 mL/min. The relative humidity was measured by a calibrated Vaisala RH probe (dynamic range of 0-95% RH), located near the sample. The weight change, (mass relaxation) of the sample as a function of % RH was constantly monitored by the microbalance (accuracy ± 0.001 mg). Typically 10-20 mg of sample was placed in a tared mesh stainless steel basket under ambient conditions. The sample was loaded and unloaded at 40% RH and 25°C (typical ambient conditions). A moisture sorption isotherm was performed as outlined below (2 scans giving 1 complete cycle). The standard isotherm was performed at 25°C at 10% RH intervals over a 0-90% RH range.

GVS Generic method parameters

72

Parameters	Values
Adsorption - Scan 1	40 - 90
Desorption / Adsorption - Scan 2	85 - Dry, Dry - 40
Intervals (% RH)	10
Number of Scans	2
Flow rate (mL/min)	250
Temperature (°C)	25
Stability (°C/min)	0.05
Minimum Sorption Time (hours)	1
Maximum Sorption Time (hours)	4
Mode	AF2
Accuracy (%)	98

The software uses a least squares minimization procedure together with a model of the mass relaxation, to predict an asymptotic value. The measured mass relaxation value must be within 5% of that predicted by the software, before the next % RH value is selected. The minimum equilibration time was set to 1 h and the maximum to 4 h. Typically, samples were recovered after completion of the isotherm and re-analyzed by XRPD.

Water Determination by Karl Fischer (KF)

The water content of each sample was measured on a Mettler Toledo DL39 Coulometer using Hydranal Coulomat AG reagent and an argon purge. Weighed solid samples were introduced into the vessel on a platinum TGA pan which was connected to a subseal to avoid water ingress. Approx 10 mg of sample was used per titration and duplicate determination were made.

Thermodynamic Aqueous Solubility by HPLC

Aqueous solubility was determined by suspending sufficient compound in 0.25 mL of water to give a maximum final concentration of ≥ 10 mg/mL of the parent free-form of the compound. The suspension was equilibrated at 25°C for 24 h, and then the pH was measured. The suspension was then filtered through a glass fiber C filter into a 96 well plate. The filtrate was then diluted by a factor of 101. Quantitation was by HPLC with reference to a standard solution of approximately 0.1 mg/mL in DMSO. Different volumes of the standard, diluted and undiluted sample solutions were injected. The solubility was calculated using the peak areas determined by integration of the peak found at the same retention time as the principal peak in the standard injection. If there was sufficient solid in the filter plate, the XRPD was collected.

Generic method details for thermodynamic aqueous solubility method

Type of method:	Reverse phase with gradient elution
Column:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 μ m, 50 x 4.6 mm

73

Column Temperature (°C):	25		
Injection (μL):	5, 8 and 50		
Detection:			
Wavelength, Bandwidth (nm) :	260, 80		
Flow Rate (mL/min):	2		
Phase A:	0.1% TFA in water		
Phase B:	0.085% TFA in acetonitrile		
Timetable:	Time (min)	% Phase A	% Phase B
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

Chemical Purity by HPLC

Purity analysis was performed on an Agilent HP1100 series system equipped with a diode array detector and using ChemStation software v9. One of the two methods detailed below was used.

Method 1

Type of method	Reverse phase with gradient elution		
Column:	Kromasil 5μm C18, 150 x 4.6 mm		
Column Temperature (°C):	26		
Injection (μL):	10		
Detection:	302, 8		
Wavelength, Bandwidth(nm):			
Flow Rate (mL/min):	1.0		
Phase A:	0.0256 M KH ₂ PO ₄ + 0.02 M 1-hexane sulphonic acid Na salt		
Phase B:	Acetonitrile		
Timetable:	Time (min)	% Phase A	% Phase B
	0	90	10
	8	90	10
	40	10	90
	41	90	10
	49	90	10
	50	90	10

Method 2

Type of method	Reverse phase with gradient elution		
Column:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 4.6 mm, 5 μm		
Column Temperature (°C):	25		
Injection (μL):	5		
Detection:	255,90		
Wavelength, Bandwidth(nm):			
Flow Rate (mL/min):	1		
Phase A:	0.1% TFA in water		

274

Phase B:	0.085% TFA in acetonitrile		
Timetable:	Time (min)	% Phase A	% Phase B
	0	95	5
	25	5	95
	25.2	95	5
	30	95	5

Ion Chromatography

Data were collected on a Metrohm 861 Advanced Compact IC using IC Net software v2.3. Samples were prepared as 1000 ppm stocks in water. Where sample solubility was low, a suitable co-solvent such as DMSO was used. Samples were diluted to 50 ppm or 100 ppm with an appropriate solvent prior to testing. Quantification was achieved by comparison with standard solutions of known concentration of the ion being analyzed.

Ion Chromatography method for anions

Type of method	Anion exchange
Column:	Metrosep A Supp 5 – 250 (4.0 x 250 mm)
Column Temperature (°C):	Ambient
Injection (µL):	20
Detection:	Conductivity detector
Flow Rate (mL/min):	0.7
Eluent:	3.2 mM sodium carbonate, 1.0 mM sodium hydrogen carbonate in water

Ion Chromatography method for cations

Type of method	Cation exchange
Column:	Metrosep C 2 – 250 (4.0 x 250 mm)
Column Temperature (°C):	Ambient
Injection (µL):	20
Detection:	Conductivity detector
Flow Rate (mL/min):	1.0
Eluent:	4.0 mM Tartaric acid, 0.75 mM Dipicolinic acid in water

Approximately 50 mg of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide hydrochloride was weighed into a glass vial and heated to 50°C. 100 µl portions of 1-butanmol/water (5 volume % water) were added to the solid until a clear solution was formed (500 µl total). The sample was stirred for 50°C for 1 hour and observations were made. After heating at 50°C for an hour the sample remained a clear solution and was cooled from 50°C to 25°C at a rate of 1.4°C per hour. The sample remained a clear solution on cooling and was covered

7S

with parafilm, pin-holed, and left to evaporate at ambient temperature. After 2 weeks, large crystals were seen in the partially evaporated sample. Figure 13 is an XRPD of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride illustrating both observed (lighter) and calculated (darker) patterns.

The experimental pattern is from the sample of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl) benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride while the calculated example is from the single crystal X-ray structure as herein described and depicted in Figures 10A and 10B. Both patterns are in agreement in respect of 2θ values and minor difference in intensities and peak widths may be attributed to instrument resolution and preferred orientation effects. Further, minor differences may be attributed to a temperature shift due to the observed data being collected at room temperature and calculated data taken from a structure at 120K.

The tosylate salt, specifically the crystalline mono salt, was confirmed and the diffraction pattern is shown in Figure 14 using CuK α radiation (40kV, 40mA), Θ - Θ goniometer, V20 divergence and receiving slits, a graphite secondary monochromator, and a scintillation counter. An XRPD diffractogram of the tosylate salt after 1 week at 40°C/75%RH reveals a change but the sample is still Form 1. Likely, the change is due to a more hydrated form.

VII. Biological Assays

The ability of Compound A and its stereoisomers to bind to and modulate the function of various NNR subtypes was assessed as described in US patent 6,953,855 to Mazurov et al, the contents of which are hereby incorporated by reference. Receptor selectivity profiling for Compound A (including 5HT₃ and muscarinic) was conducted by NovaScreen® Biosciences Corporation.

Electrophysiological measurement of $\alpha 7$ NNR response were taken in two expression systems: rat $\alpha 7$ NNR in mammalian GH4C1 cells and human $\alpha 7$ NNR in *Xenopus* oocytes.

The GH4C1 cells expressing the rat $\alpha 7$ NNR were prepared as described by Placzek et al., *Mol. Pharm.* **68**(6): 1863-1876 (2005), incorporated by reference. Electrophysiological measurements of agonist activity were achieved using the Dynaflo rapid perfusion system and patch clamp using this GH4C1 cell expression system. Both acetylcholine and nicotine produced concentration-dependent activation of the $\alpha 7$ mediated current. Agonist EC₅₀ values from literature were comparable to those obtained using this method (see Dunlop et al. *Biochem Pharmacol* in press (2007)

and Dynaflo online materials (www.cellelectricon.com), each incorporated by reference with regard to such method).

Whole-cell currents recorded with an Axopatch 700A amplifier were filtered at 1 kHz and sampled at 5 kHz by a PCI card (National Instrument). Compared with previous studies the saline solutions were modified as indicated to increase the current stability. Cells were recorded at room temperature in the following extracellular medium: 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, adjusted to pH 7.4 with aqueous NaOH. Borosilicate electrodes (3 – 5 MΩ) were filled with the following medium: 130 mM TRIS phosphate, 5 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM EGTA, adjusted to pH 7.4 with aqueous KOH (see Wu et al., *J. Physiol.* **576**: 103-118 (2006), incorporated by reference with regard to such teaching). Under these conditions, the macro-current activity obtained with NNR whole-cell recording lasts up to 60 min when elicited with a 1000 μM acetylcholine (ACh) concentration.

Cell handling procedures were adopted from Celectricon application notes for Dynaflo. Briefly, after removal from the incubator, cells were washed thoroughly three times with recording medium and placed on the stage of a inverted Zeiss microscope. On average 5 min was necessary before the whole-cell recording configuration was established. To avoid modification of the cell conditions, a single cell was recorded per single load of cells into Dynaflo silicon chip. No differences in the fraction of responsive cells could be detected among experimental conditions. More than 95% of the cells responded to ACh, and every cell presenting a measurable current was taken into account. Cells were held at -60 mV throughout the experiment. All test article solutions were prepared daily from stock solutions. Fresh acetylcholine (ACh) stock solution was made daily in Ringer's solution and diluted. Dose response curves were described by single Hill equations using Prism 5.0 software.

Xenopus oocytes expressing human α7 NNR were prepared as described by Papke and Papke, *Brit. J. Pharmacol.* **137**: 49-61 (2002), incorporated by reference. Mature (>9 cm) female *Xenopus laevis* African toads (Nasco, Ft. Atkinson, WI) were used as a source of oocytes. Prior to surgery, the toads were anesthetized by placing the animal in a 1.5 g/L solution of 3-aminobenzoic acid ethyl ester for 30 min. Oocytes were removed from an incision made in the abdomen.

In order to remove the follicular cell layer, harvested oocytes were treated with 1.25 mg/mL collagenase from Worthington Biochemical Corporation (Freehold, NJ) for 2 hours at room temperature in calcium-free Barth's solution (88 mM NaCl, 1 mM KCl, 15 mM HEPES pH 7.6, 0.81 mM MgSO₄, 2.38 mM NaHCO₃, 0.1 mg/mL gentamicin sulfate). Subsequently, stage 5 oocytes were isolated and injected with 50 nL (5-20 ng)

each of the human $\alpha 7$ cRNA. Recordings were made 2 to 7 days after injection. Fresh acetylcholine (ACh) stock solutions were made daily in Ringer's solution.

Experiments were conducted using OpusXpress 6000A (Axon Instruments, Union City CA). OpusXpress is an integrated system that provides automated impalement and voltage clamp of up to eight oocytes in parallel. Both the voltage and current electrodes were filled with 3 M KCl. Cells were voltage-clamped at a holding potential of -60mV. Data were collected at 50 Hz and filtered at 20 Hz. Cells were bath-perfused with Ringer's solution, and agonist solutions were delivered from a 96-well plate via disposable tips, which eliminated any possibility of cross-contamination. Flow rates were set at 2 mL/min. Drug applications alternated between ACh controls and experimental agonists. Applications were 12 seconds in duration followed by 181 second washout periods.

Responses were calculated as net charge (see Papke and Papke, *Brit. J. Pharmacol.* 137: 49-61 (2002), as cited above) for $\alpha 7$ receptors. Each oocyte received an initial control application of ACh, then an experimental drug application, and then a follow-up control application of ACh (300 μ M). Responses to experimental drug applications were calculated relative to the preceding ACh control responses in order to normalize the data, compensating for the varying levels of channel expression among the oocytes. Note that 300 μ M ACh evoked maximal net charge responses from $\alpha 7$ receptors so that normalization to the ACh controls effectively normalized the data to ACh maximum responses. Means and standard errors (SEM) were calculated from the normalized responses of at least four oocytes for each experimental concentration. For concentration-response relations, data derived from net charge analyses were plotted using Kaleidagraph 3.0.2 (Abelbeck Software; Reading, PA), and curves were generated from the Hill equation.

Behavioral characterization of Compound A was conducted according to the following protocols. The object recognition (OR) task was performed in accord with the description of Ennaceur and Delacour *Behav. Brain Res.* 100: 85-92 (1988), incorporated by reference. The radial arm maze (RAM) paradigm was performed in accord with the description of Levin et al., *Behav. Pharm.* 10: 675-680 (1999), incorporated by reference. The pre-pulse inhibition (PPI) assay was performed in accord with the description of Suemaru et al., *Brit. J. Pharmacol.* 142(5): 843-850 (2004). The reversal of apomorphine-induced locomotor activity (APO LOCO) assay was performed in accord with the description of Roux et al., *Curr. Protocols in Pharmacol.* Unit 5.17 (1999).

Summary of *In Vitro* Biological Activity

Compound A competitively inhibits the binding of radiolabeled MLA to rat brain hippocampus $\alpha 7$ NNRs with an equilibrium constant (K_i) values of ~ 1 nM, indicating that it has a very high affinity for the $\alpha 7$ NNR subtype. The stereoisomers of Compound A have the following K_i values at rat $\alpha 7$ NNRs: 2R,3S (42 nM) [previously reported as 28 nM]; 2R,3R (1 nM); 2S,3S (25 μ M) (see Figure 1A). As illustrated in Figure 1A2, Compound A, the 2S,3R enantiomer, demonstrates an activity at the $\alpha 7$ subtype in contrast to its three enantiomeric analogs, which are represented as overlapping points with weak activity. Compound A does not bind to $\alpha 4\beta 2$ NNRs with any significant affinity (K_i values > 2 μ M).

The functional activity of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Compound A) and its stereoisomers was examined using patch clamp 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 Figures 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 Figure 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-

13

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, Figure 3) and p.o. (oral, Figure 4) administration, and also demonstrated activity across a wide dose range following oral administration (Figure 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 (Figure 5), and administered orally at 0.3 mg/kg Compound A's cognitive effects last for at least 18 hours (Figure 6). In the radial arm maze (RAM) (Figure 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) (Figure 8) and pre-pulse inhibition (PPI) (Figure 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.

78

Claims:

1. (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, in substantially pure form, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. (2S,3R) N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, substantially free of (2S,3S), (2R,3S), or (2R,3R) isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. 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.
5. The stereoisomerically enriched (2S,3R)- N-(2-((3-pyridinyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide of claim 4, wherein the enantiomeric or diastereomeric excess is selected from 90% or greater; 95% or greater; 98% or greater; 99% or greater; or 99.5% or greater.
6. An acid salt of (2S,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.
7. The acid salt of Claim 6 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.
8. The acid salt of claim 7 wherein the stoichiometry is 1:1.
9. (2S,3R)-(2-((3-pyridinyl)methyl)-3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octane.
10. A pharmaceutical composition comprising a compound of claims 1 – 9 and one or more pharmaceutically acceptable carrier.
11. A method for treating or preventing a central nervous system disorder, inflammation, pain, or neovascularization comprising administering a compound of claims 1 – 9.
12. The method of claim 11, wherein the central nervous system disorder is characterized by an alteration in normal neurotransmitter release.
13. The method of claims 11 or 12, 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, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

14. The method of claims 11 – 13, wherein the central nervous system disorder is selected from Alzheimer's disease, mania, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

15. Use of a compound as claimed in claims 1 – 9 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain, or neovascularization.

16. The use of claim 15, wherein the central nervous system disorder is characterized by an alteration in normal neurotransmitter release.

17. The use of claims 15 or 16, 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, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

18. The use of claims 15 – 17, wherein the central nervous system disorder is selected from Alzheimer's disease, mania, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

19. A compound as claimed in claims 1 – 9 for use in the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain, or neovascularization.

20. The use of claim 19, wherein the central nervous system disorder is characterized by an alteration in normal neurotransmitter release.

21. The use of claims 19 or 20, 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,

12

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, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

22. The use of claims 19 – 21, wherein the central nervous system disorder is selected from Alzheimer's disease, mania, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.

23. A method of manufacturing (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.

24. A method of manufacturing (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 (2S,3R)-(2-((3-pyridinyl)methyl)-3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octane.

25. (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.

26. (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.

Binding Affinities	
Rat hippocampus	
Mixture:	1 nM
2S,3R (Cpd A):	1 nM
2R,3S:	42 nM
2R,3R:	1 nM
2S,3S:	25 μM

Figure 1A.1

Whole cell recordings rat alpha7 in mammalian cells
Compound A vs. its stereoisomers

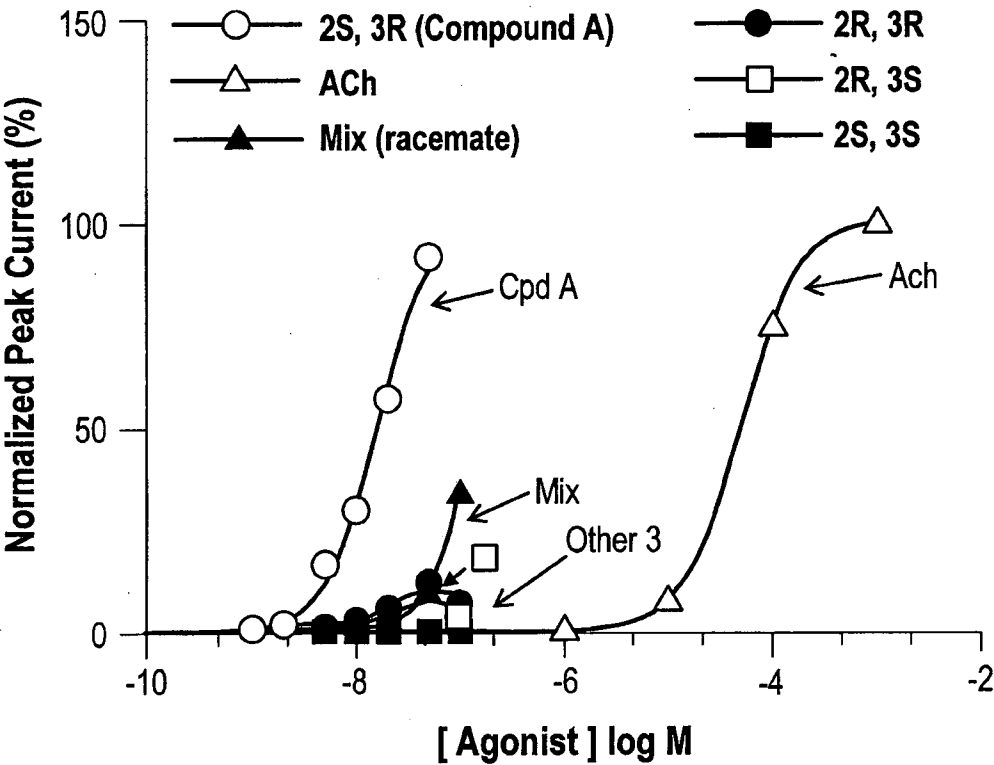


Figure 1A.2

Compound A in a7 rat GH4C1 Cell line

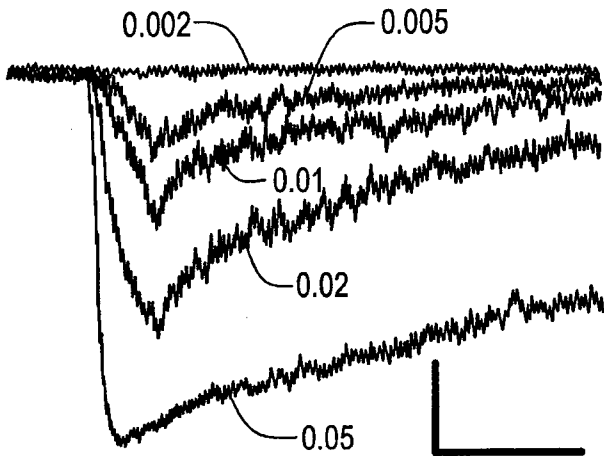


Figure 1A.3

A Ch in a7 rat GH4C1 Cell line

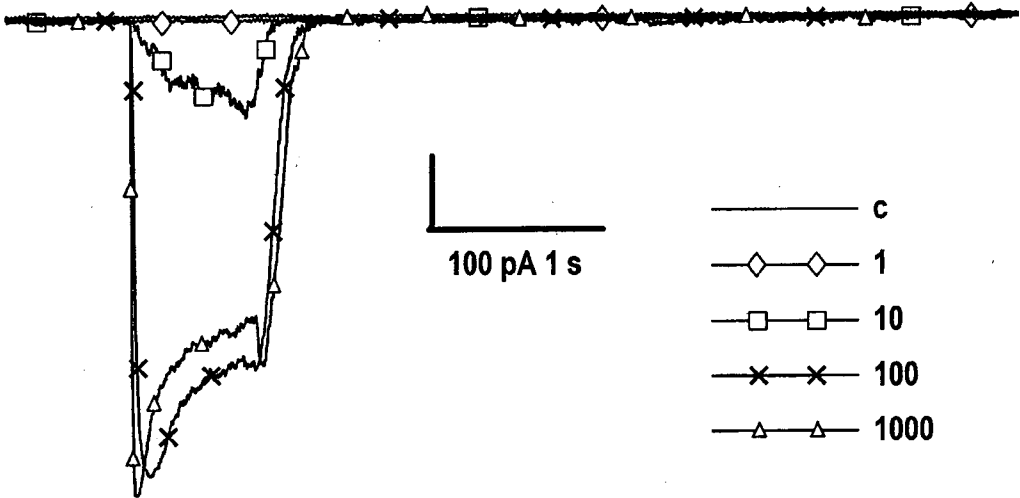


Figure 1A.4

80

FIG. 1B

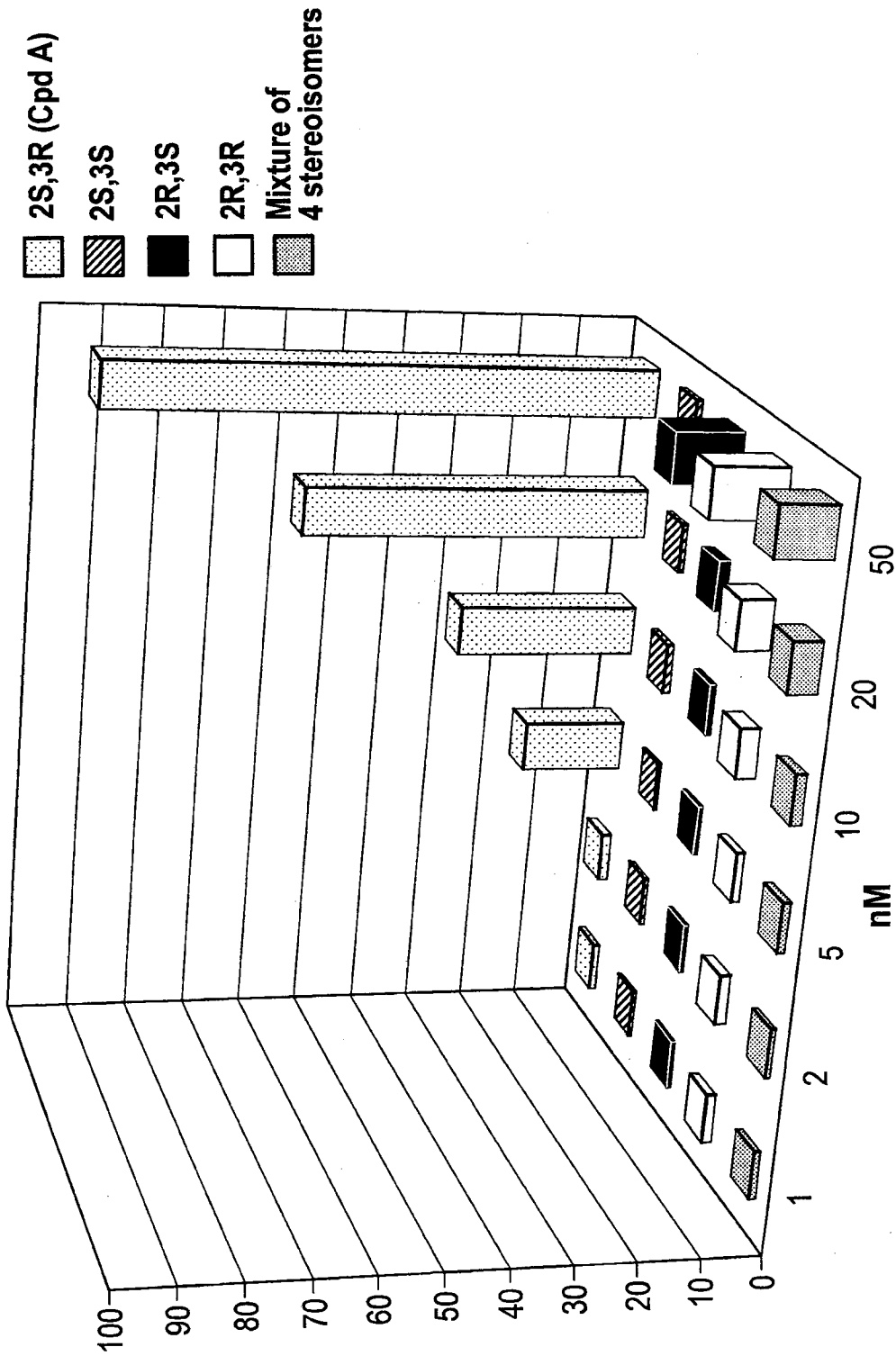


FIG. 2A

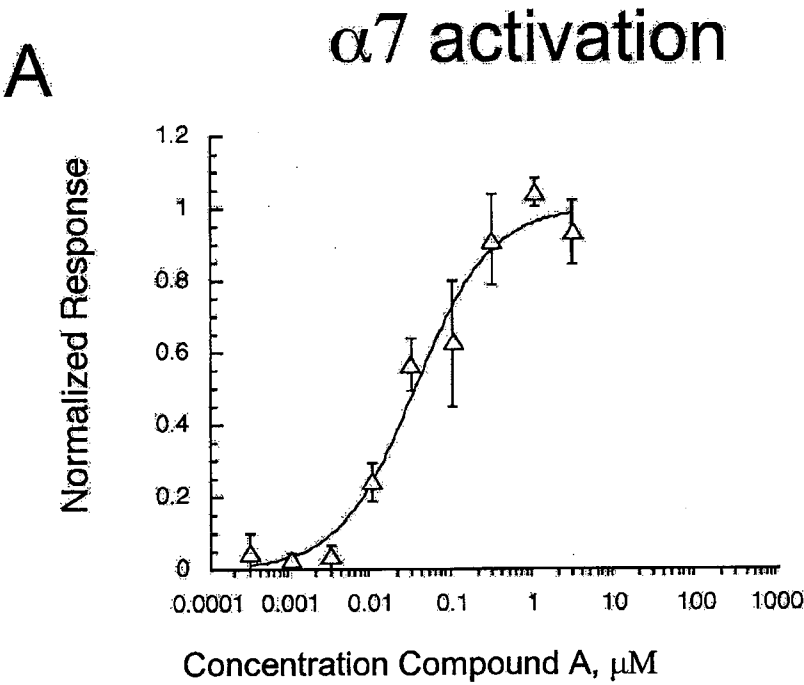
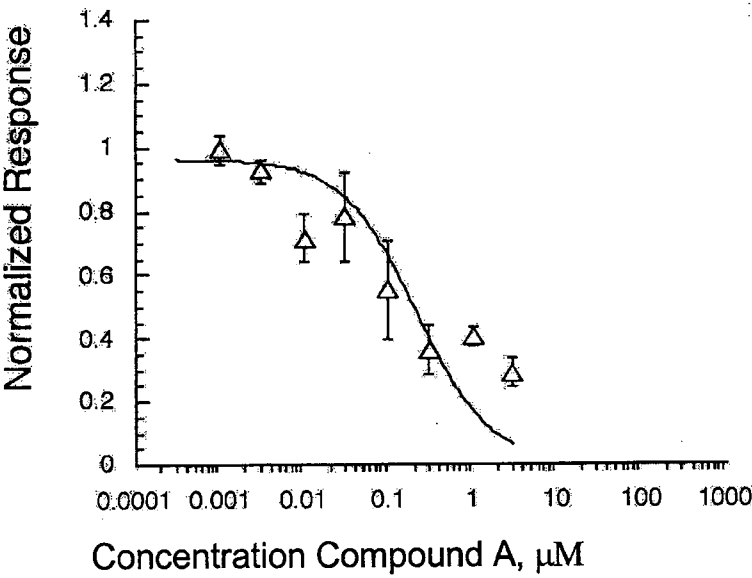


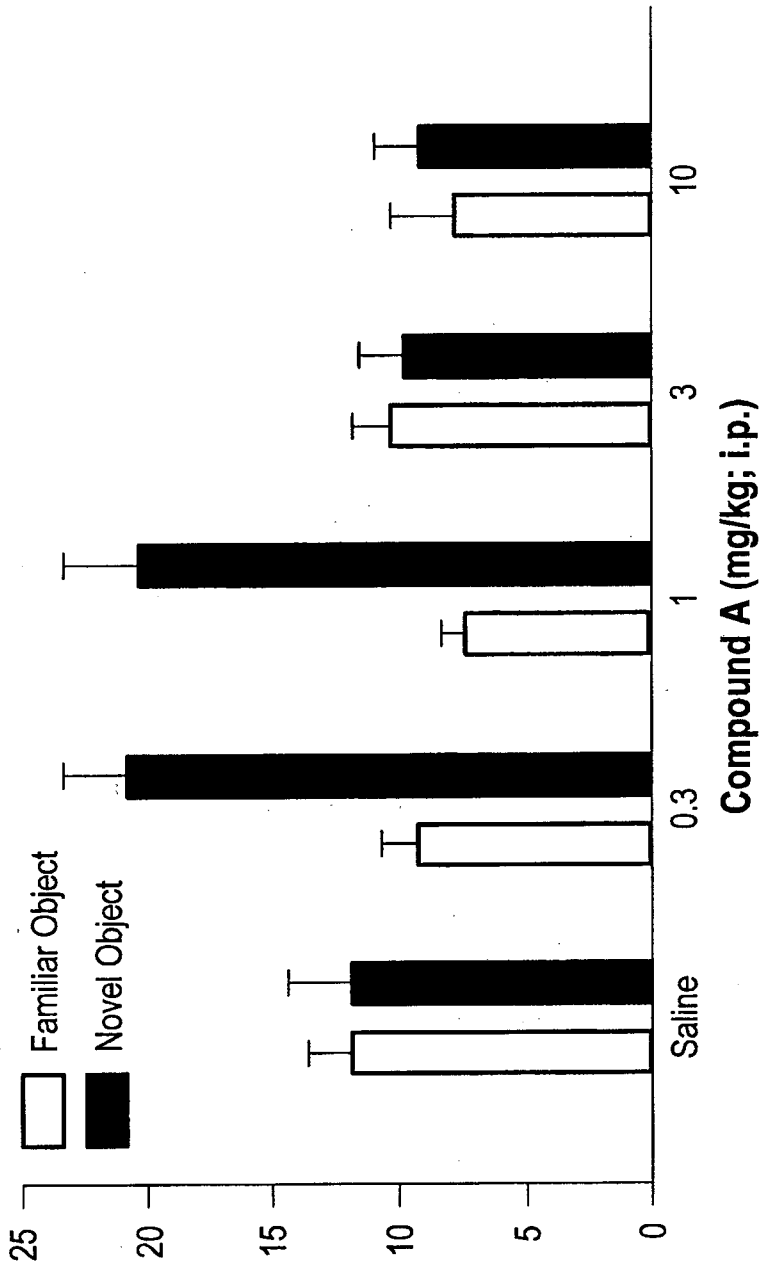
FIG. 2B

B Ach controls after Compound A application



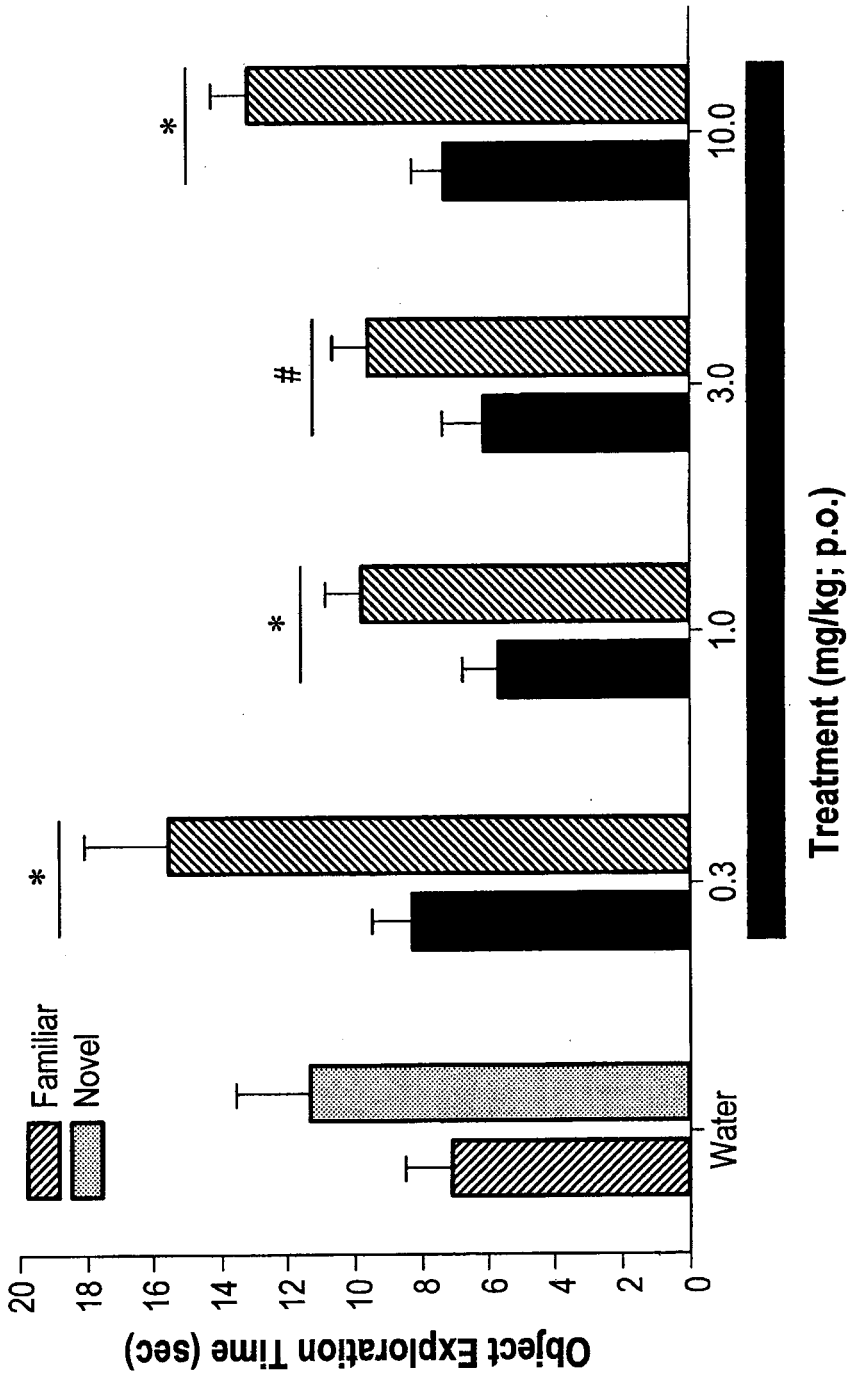
82

FIG. 3



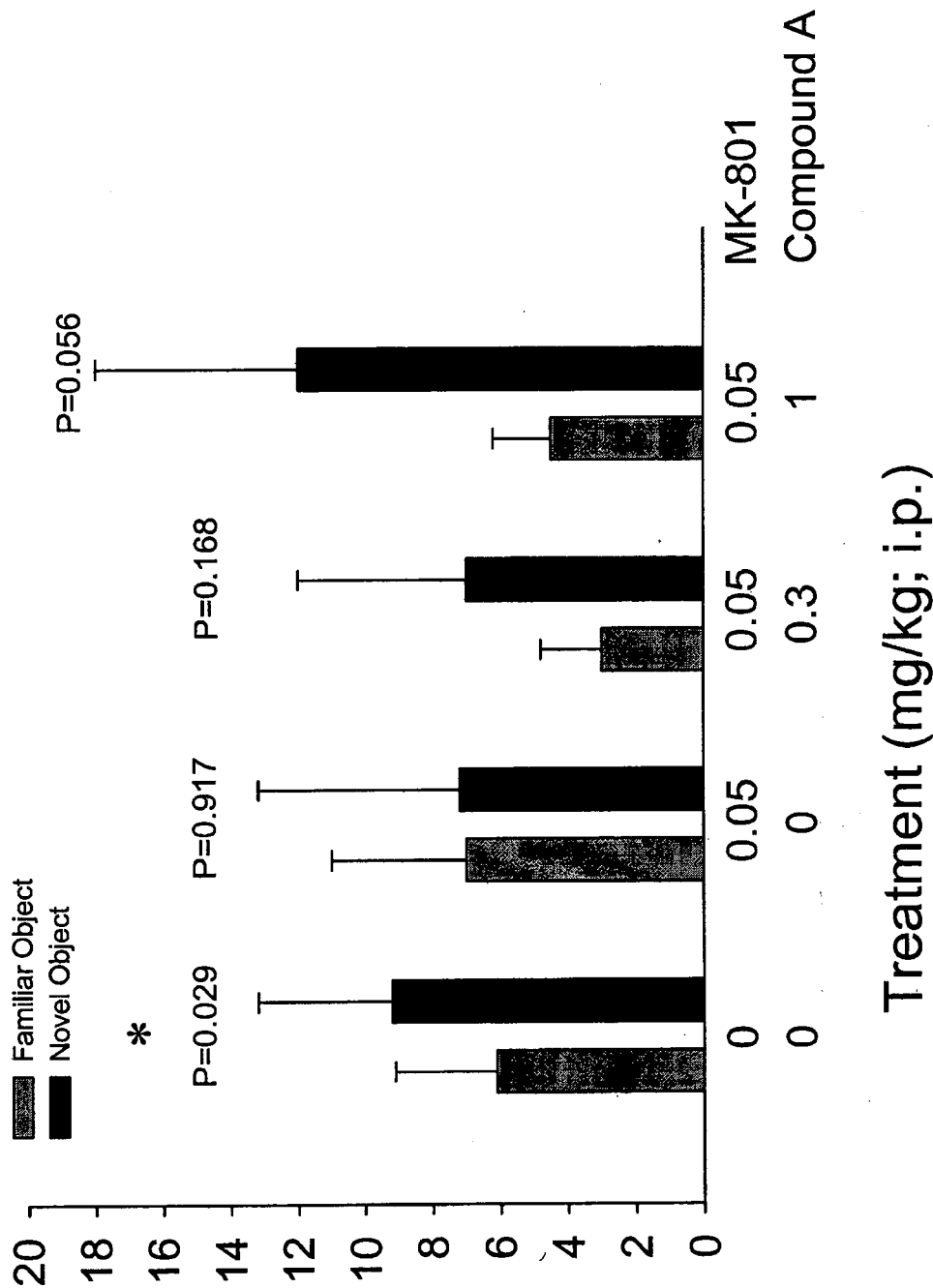
83

FIG. 4



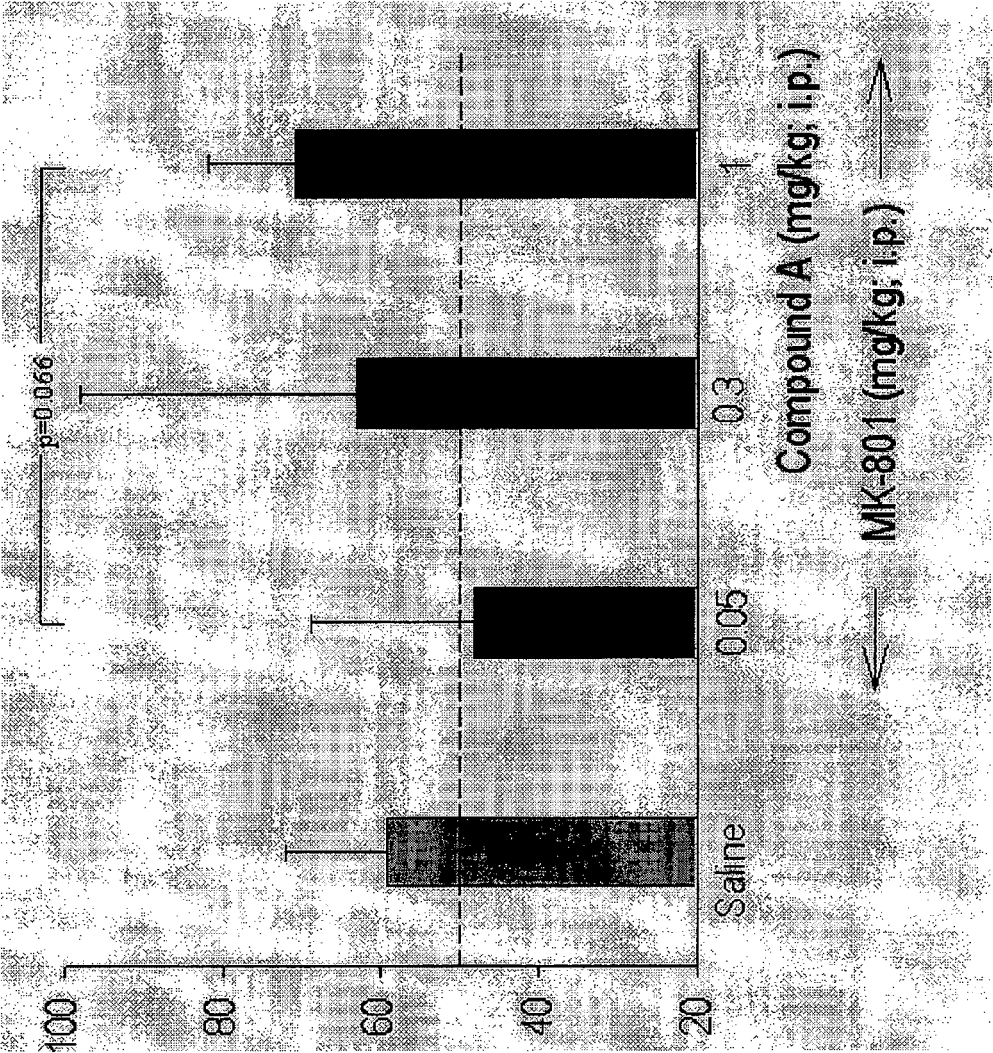
84

FIG. 5A



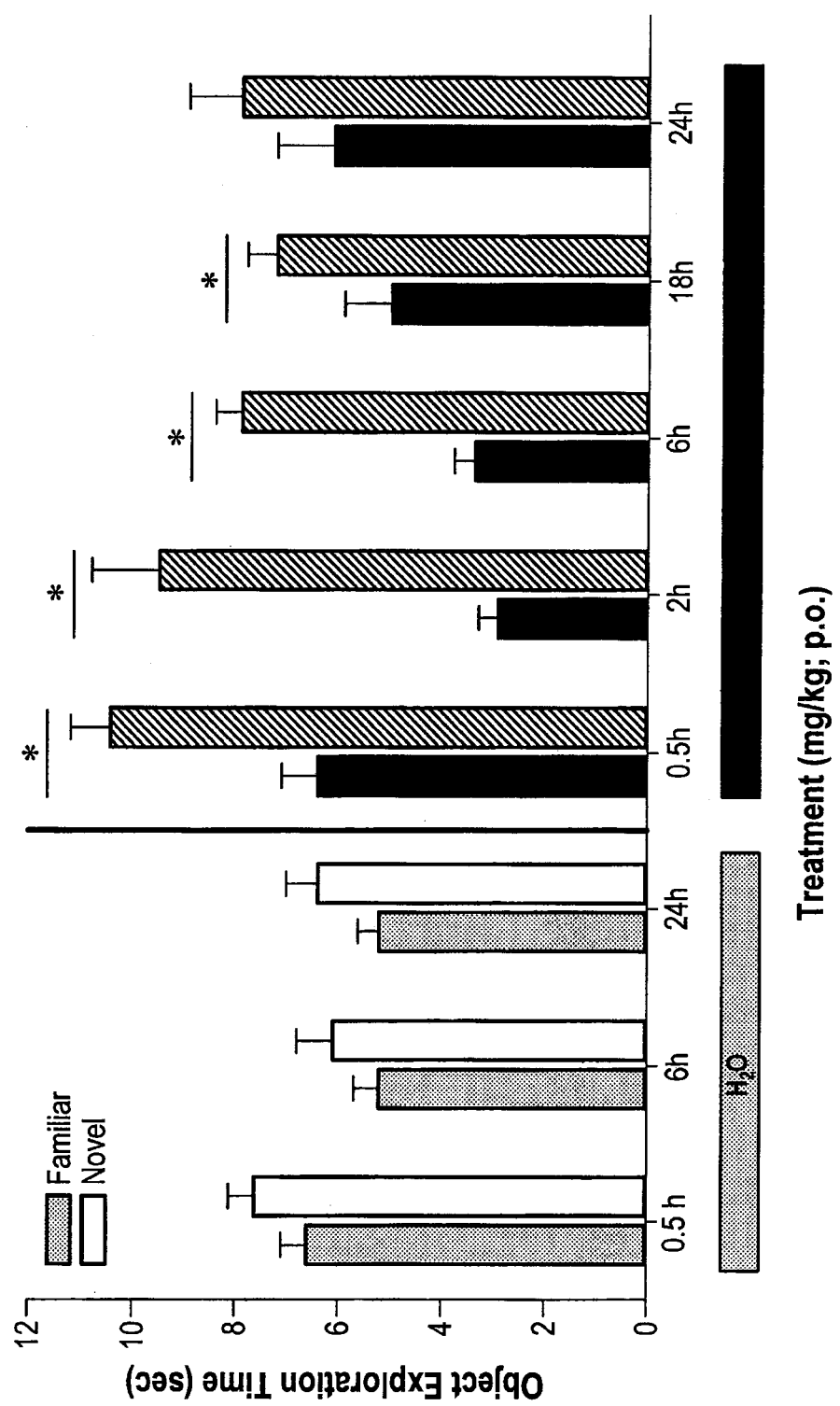
85

FIG. 5B



86.

FIG. 6



87

FIG. 7

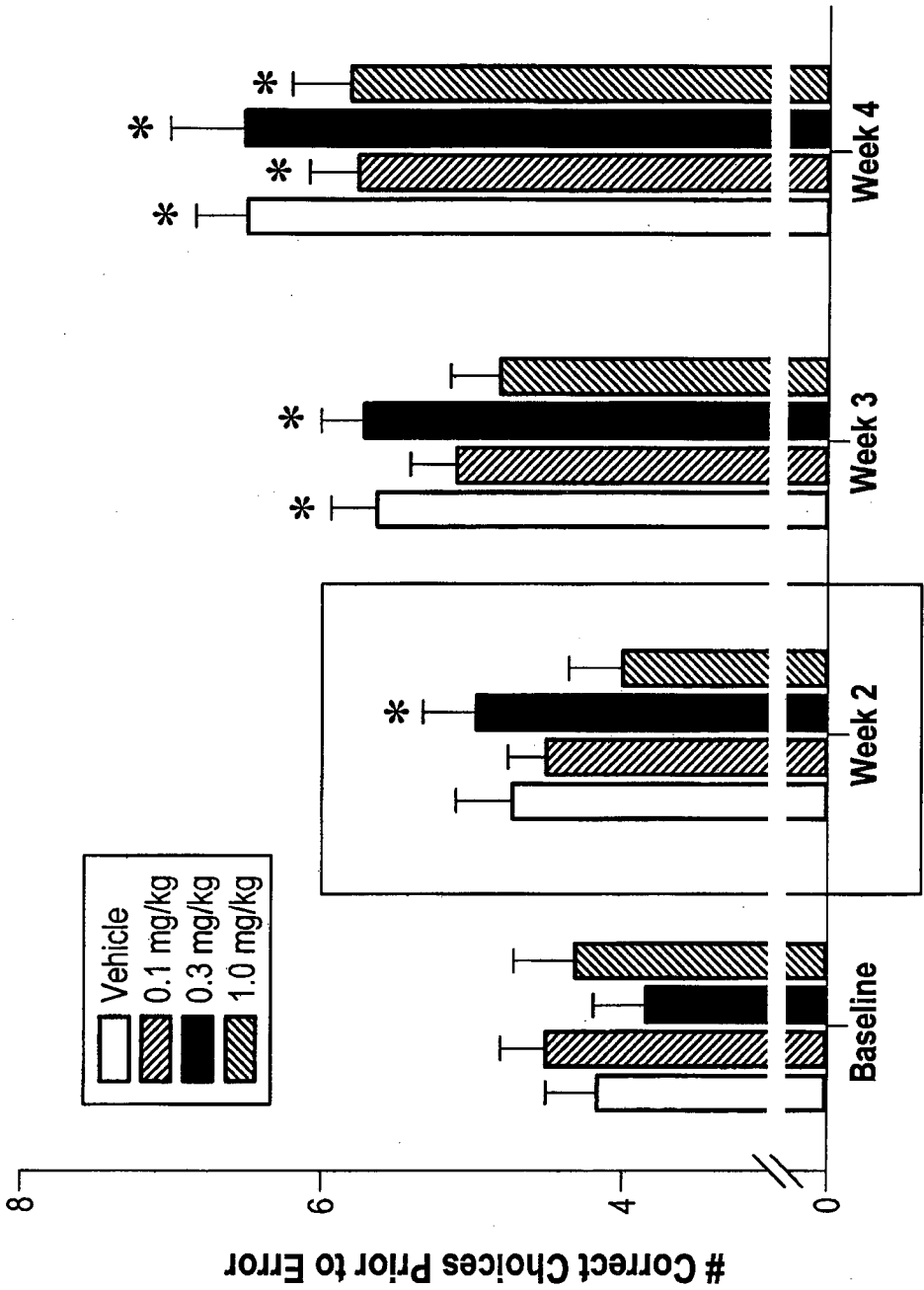
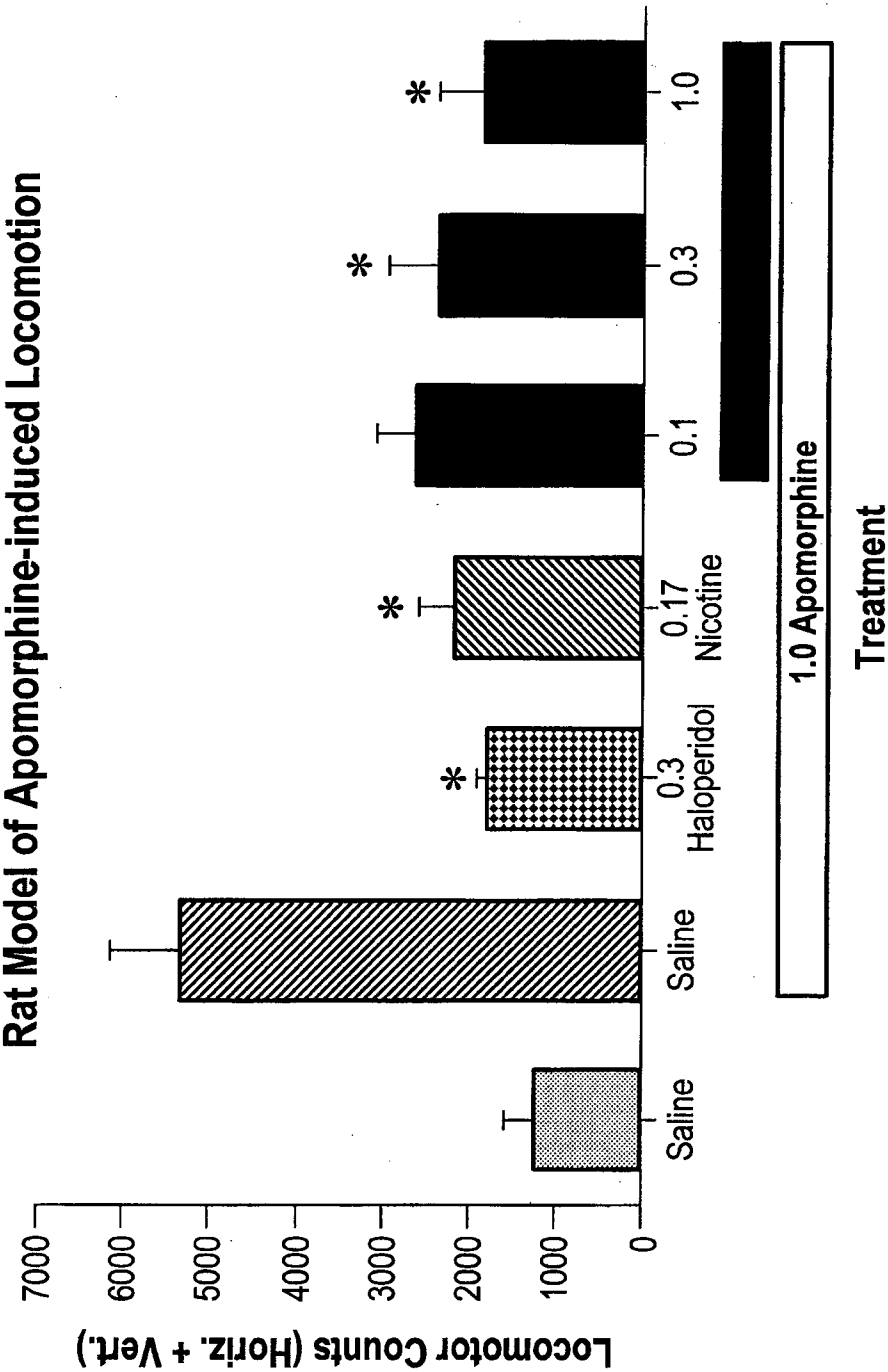


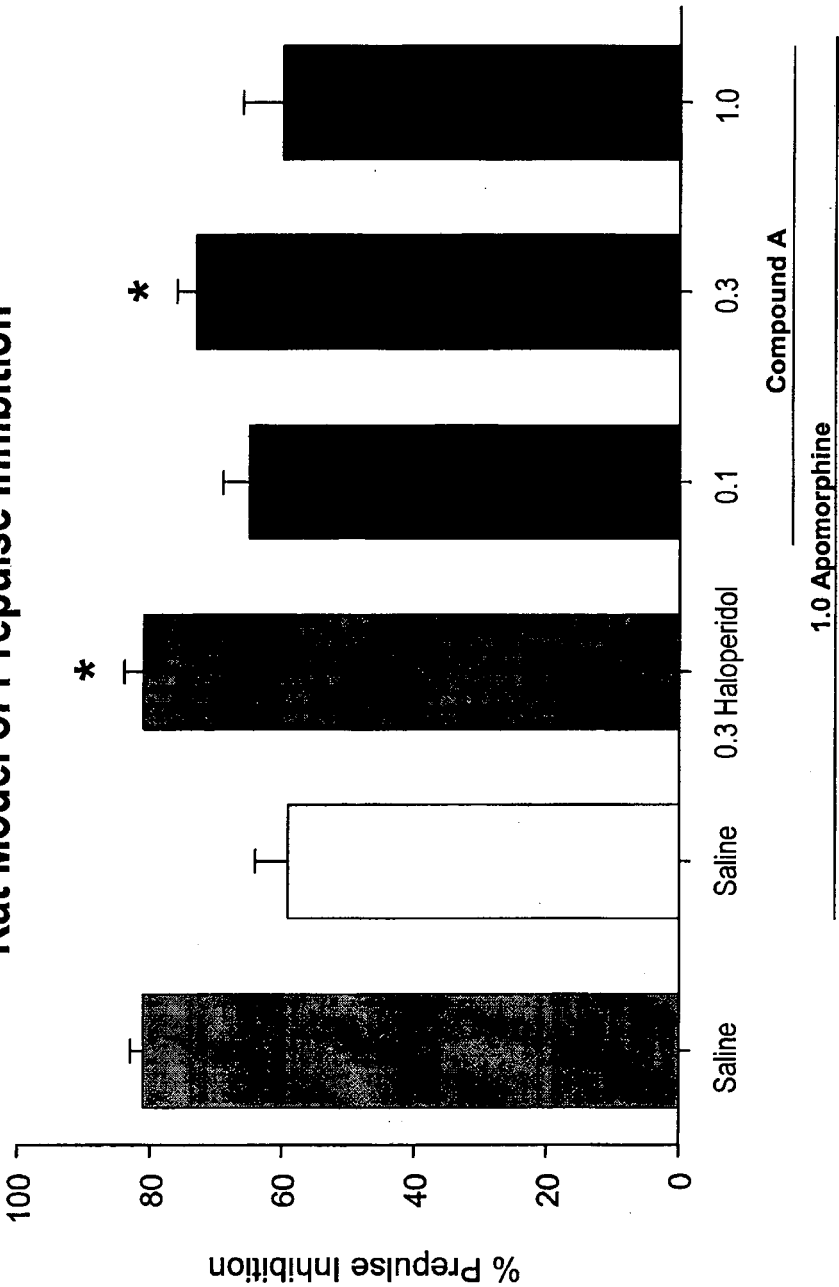
FIG. 8



89

FIG. 9

Rat Model of Prepulse Inhibition



Compound A

1.0 Apomorphine

Significantly different from Saline + 1.0 mg/kg Apomorphine, $P < 0.05$

FIG. 10A

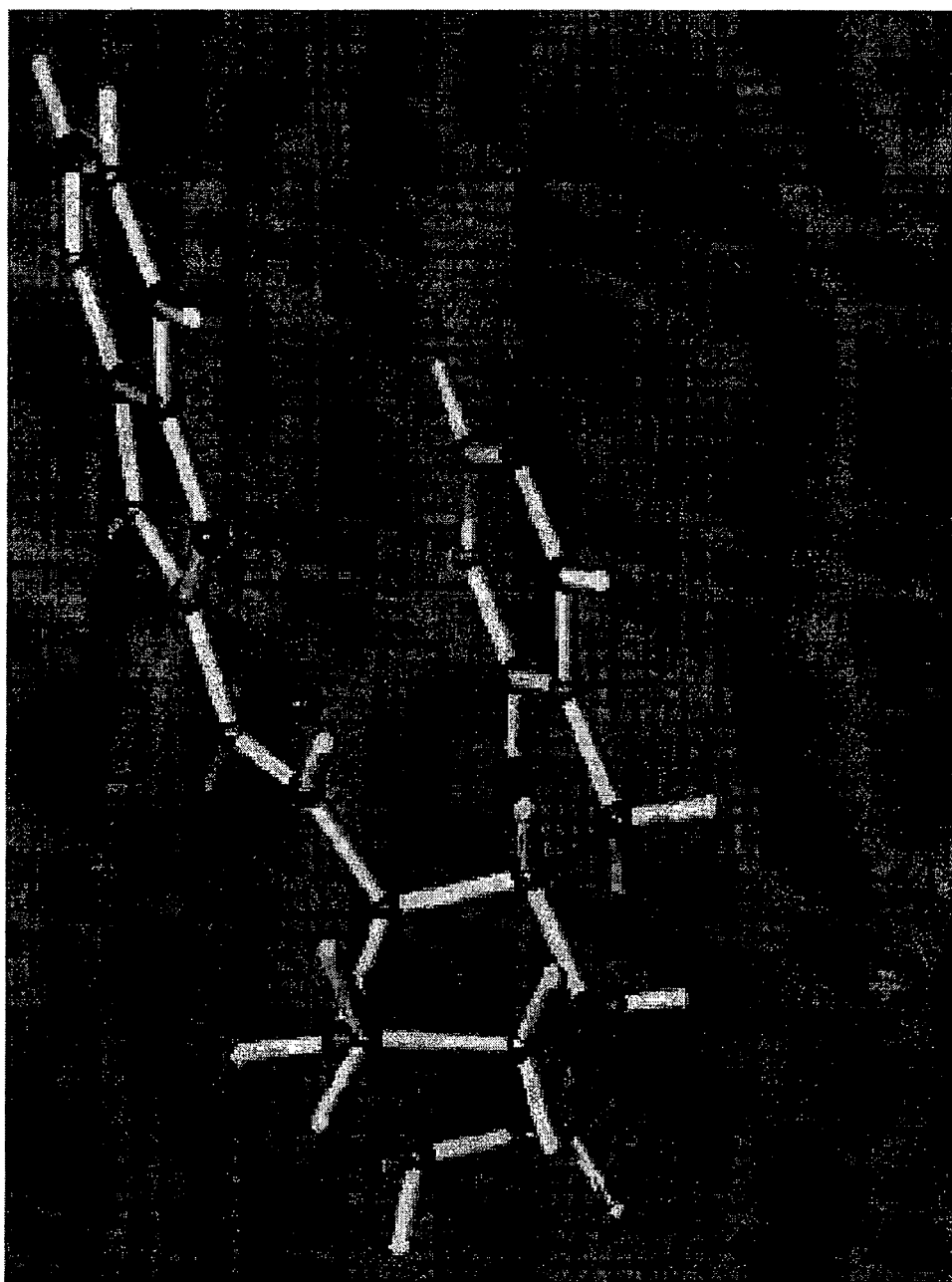
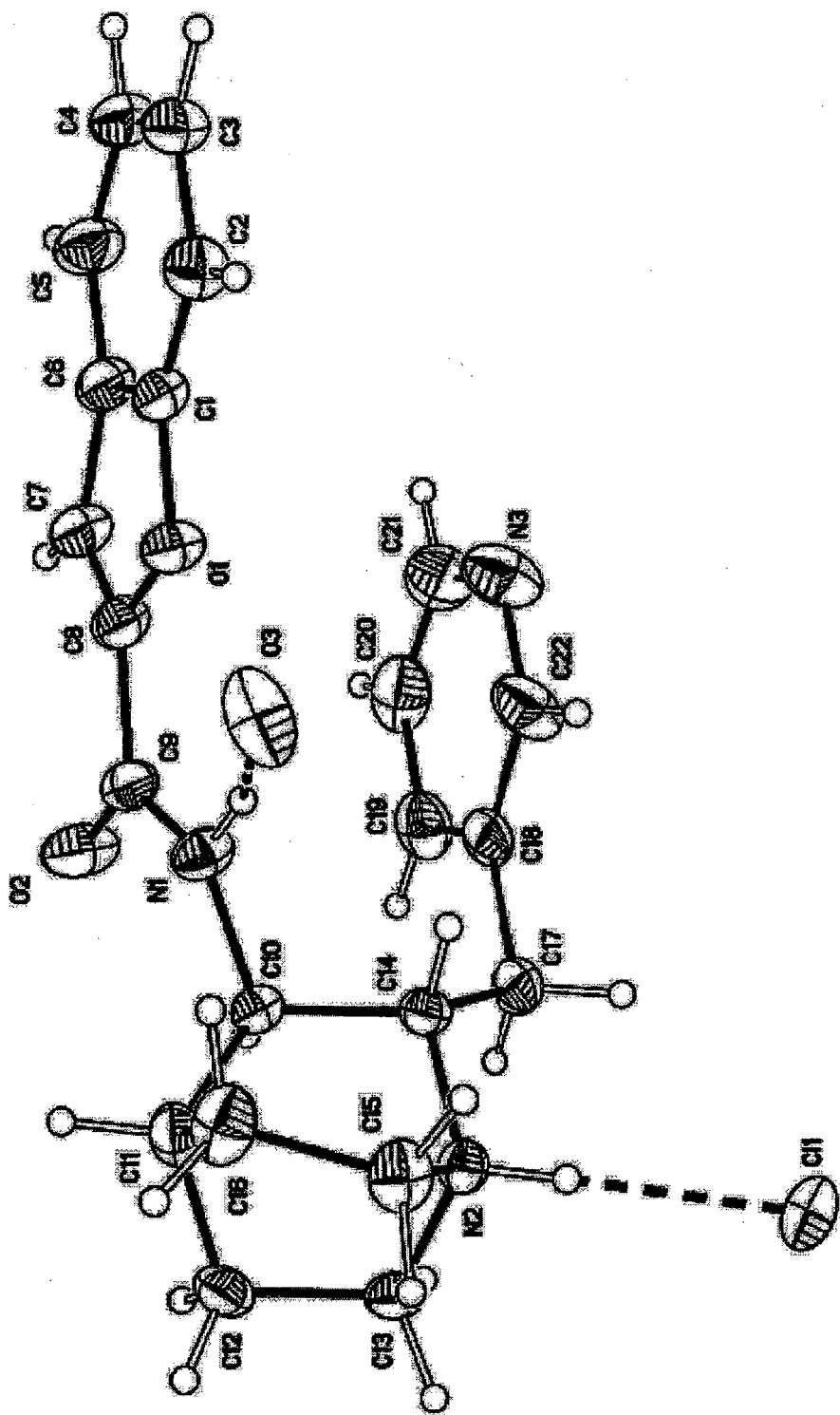


FIG. 10B



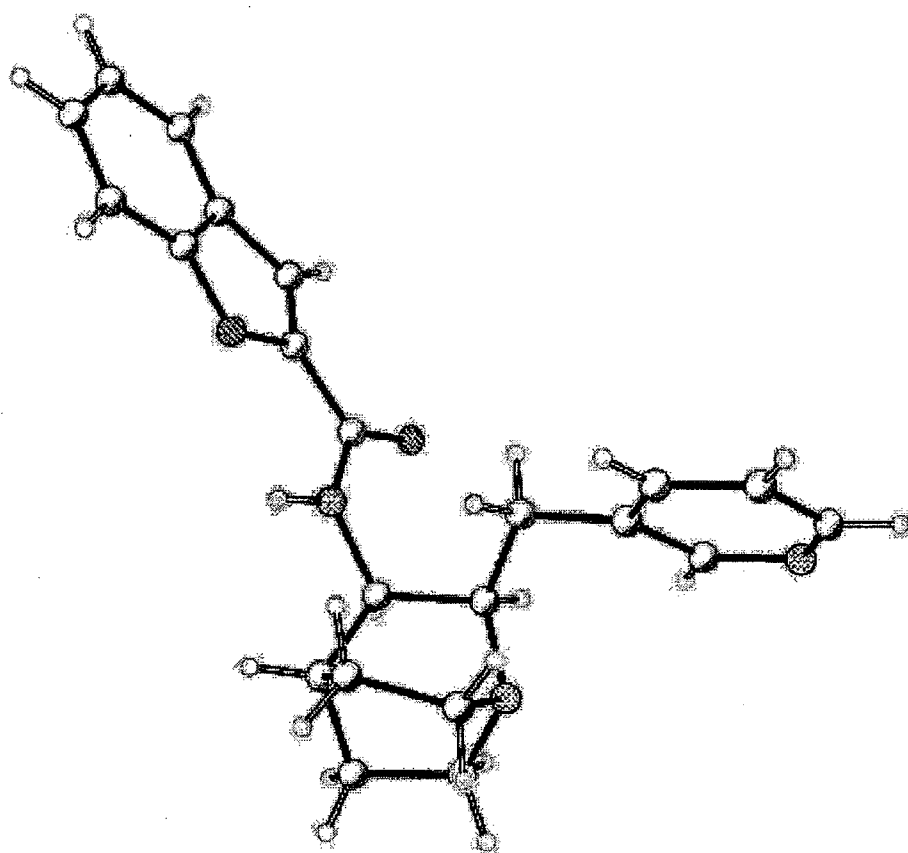


FIG. 11A

9B

FIG. 11B

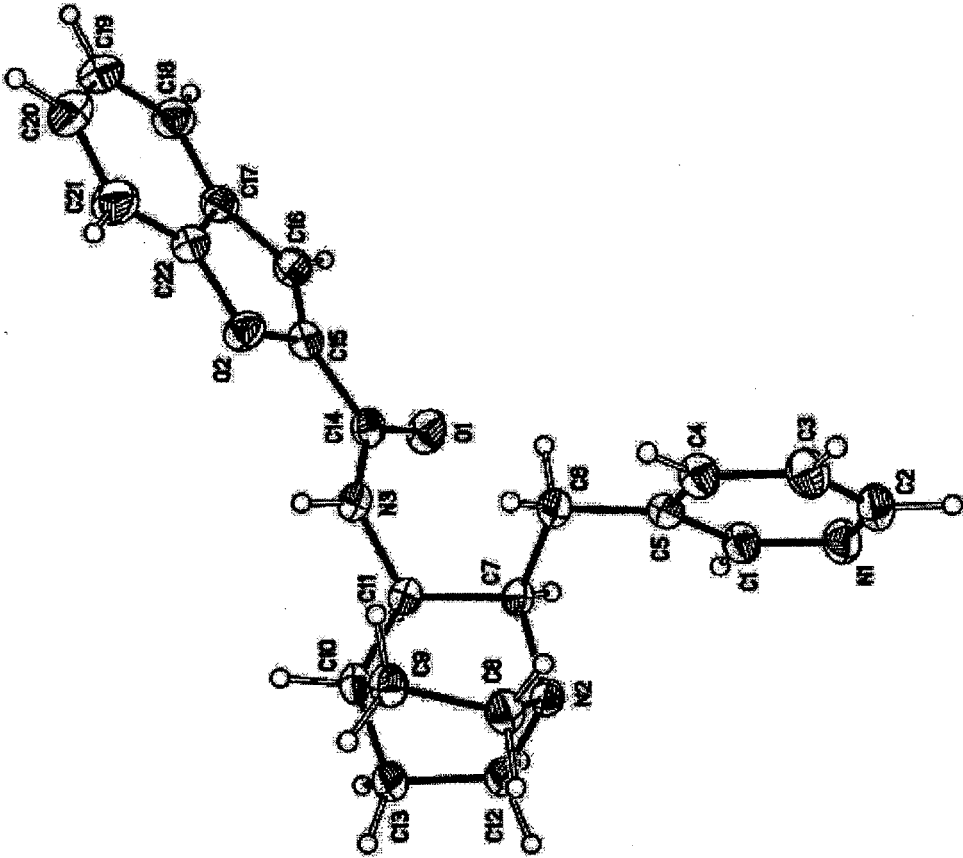
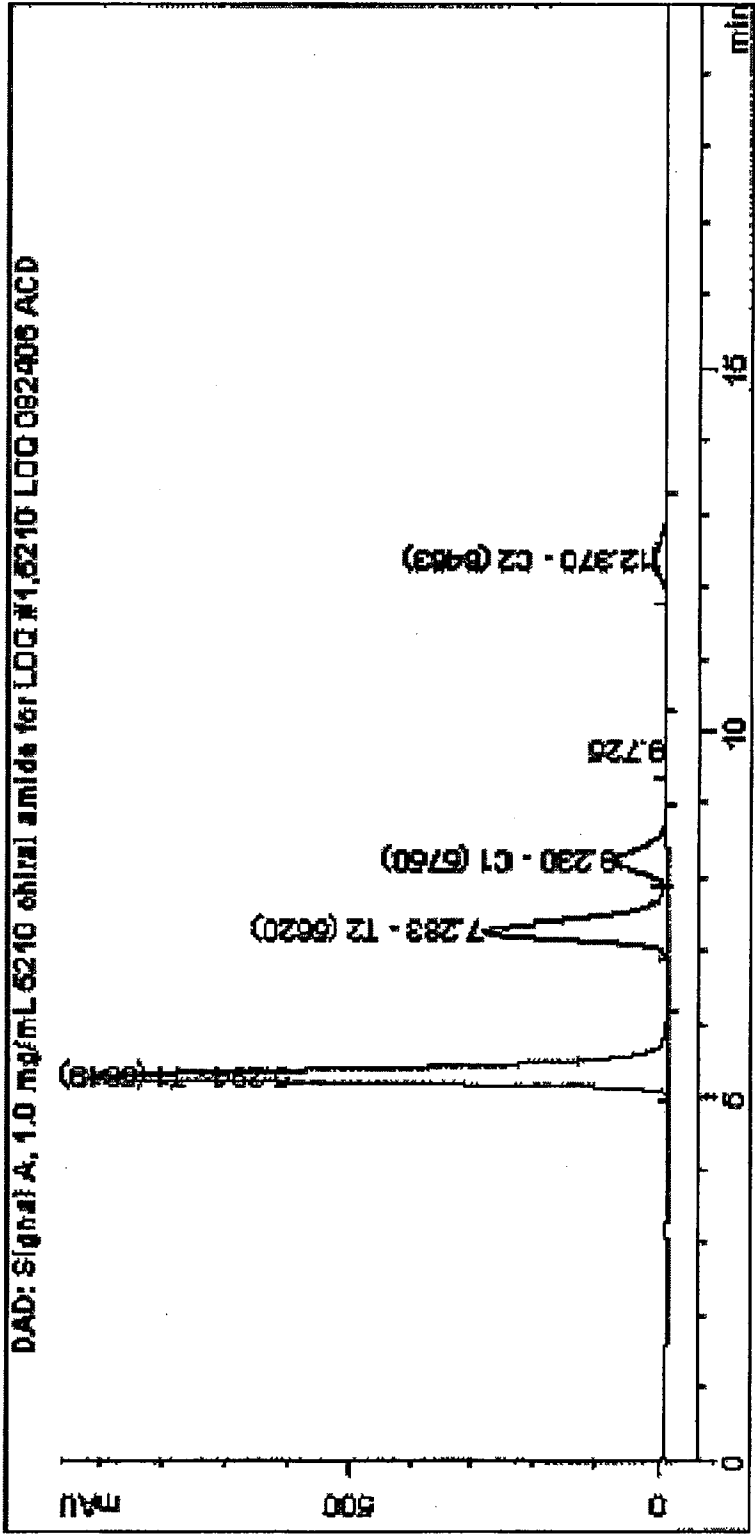


FIG. 12



95

FIG. 13

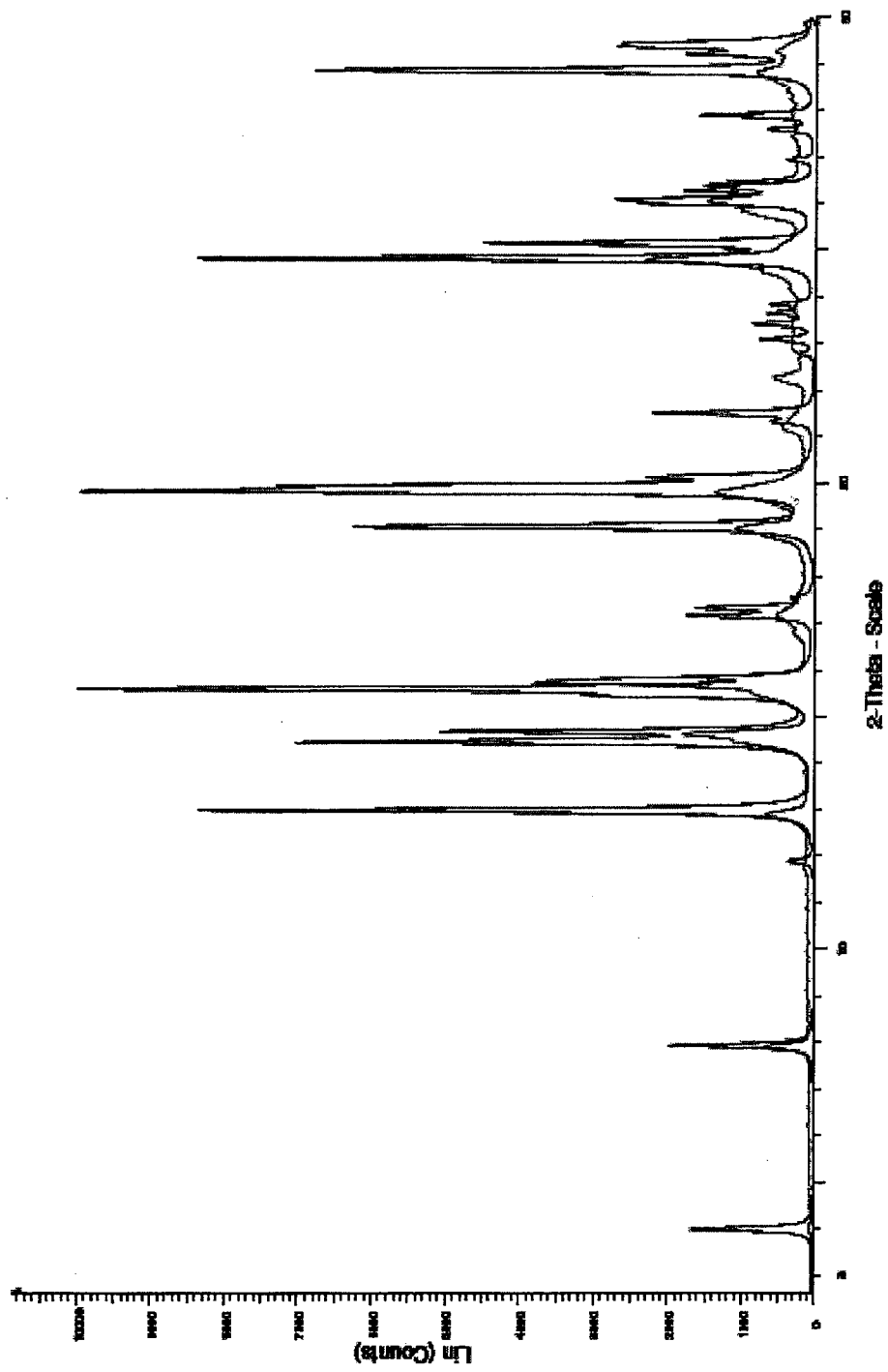
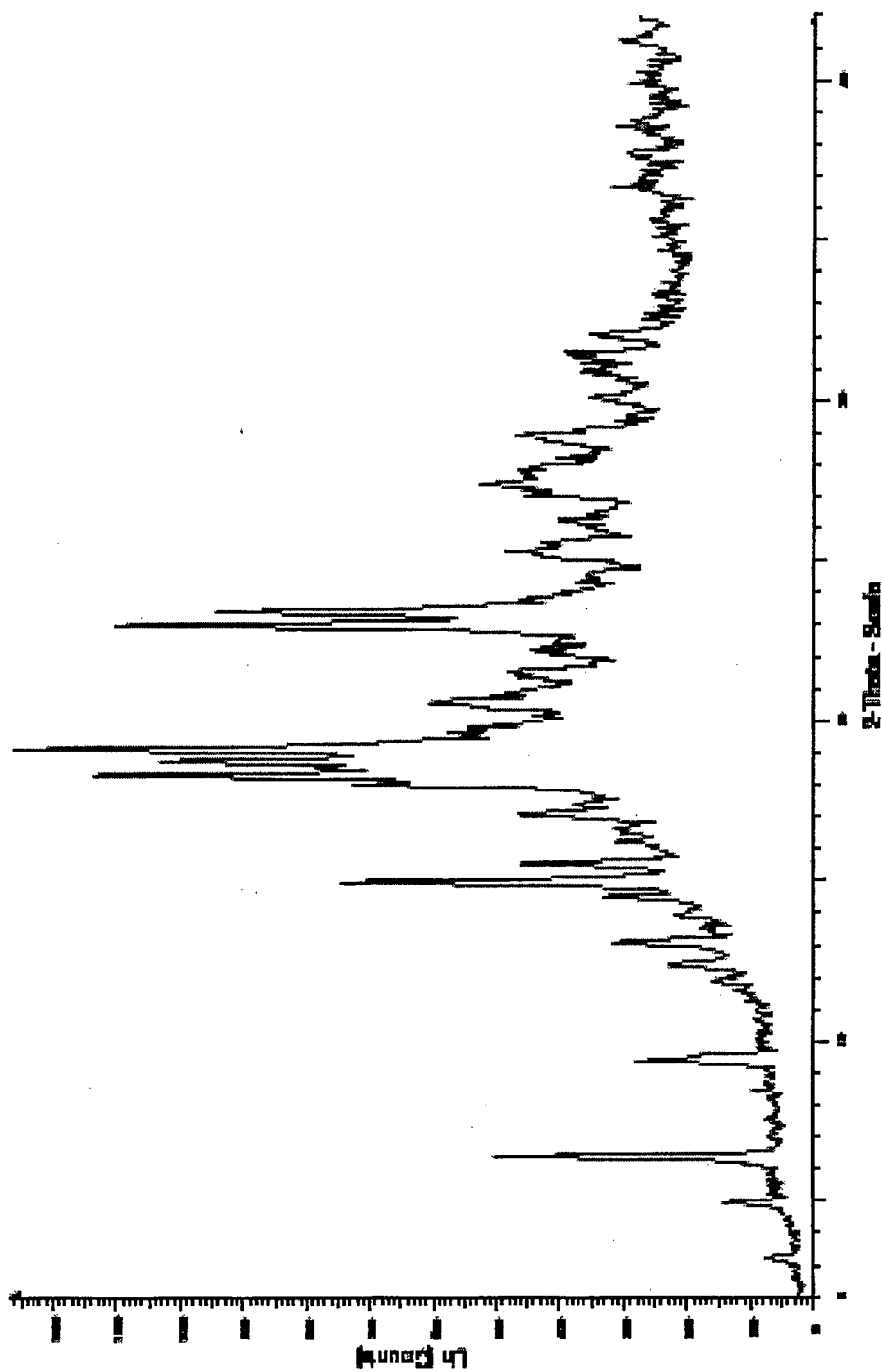


FIG. 14



(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

5 Relación Cruzada a Solicitudes Anteriores

La presente invención reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense Nos. 60/971,654, presentada en Septiembre 12, 2007; 60/953,610, presentada en Agosto 2, 2007; 60/953,613, presentada en Agosto 2, 2007; y 60/953,614 presentada en Agosto 2, 2007, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, formas de sal novedosas del mismo, métodos para su preparación, intermedios novedosos, y métodos para tratar una amplia variedad de afecciones y trastornos, que incluyen aquellos asociados con disfunción de los sistemas nerviosos central y autonómico.

Antecedente de la Invención

Los receptores nicotínicos neuronales (NNR) característicos del sistema nervioso central (SNC) se han mostrado que ocurren en varios subtipos, El más común los cuales son los subtipos $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$. Ver, por ejemplo, Schmitt, Current Med. Chem. 7: 749 (2000), incorporado aquí como referencia. Los ligandos que interactúan con el subtipo $\alpha 7$ NNR se han propuesto por ser útiles en el

tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos. Ver Mazurov et al., Curr. Med. Chem. 13: 1567-1584 (2006) y referencias incorporadas aquí como referencia con respecto al antecedente entendido del subtipo del receptor nicotínico neuronal $\alpha 7$. Las más prominentes entre estas afecciones y trastornos son deterioro cognitivo, esquizofrenia, inflamación, angiogenia, dolor neuropático, y fibromialgia.

Existe un número reducido de NNR hipocámpico en tejido de cerebro postmortem de pacientes esquizofrénicos. También, existe efecto fisiológico mejorado en pacientes esquizofrénicos fumadores versus no fumadores. La nicotina mejora déficits de procesos de ajuste a estímulos en animales esquizofrénicos. Bloqueo del subtipo $\alpha 7$ NNR induce un déficit de procesos de ajuste a estímulos similar a aquel visto en esquizofrenia. Ver, por ejemplo, Leonard et al., Squizophrenic Bulletin 22(3): 431 (1996), incorporado aquí como referencia. Biochemical, molecular, y estudios genéticos de procesamiento sensorial en pacientes con el déficit de procesos de ajuste a estímulos potencial evocado por auditoría P50 sugiere que el subtipo $\alpha 7$ NNR puede funcionar en una senda neuronal inhibidora. Ver, por ejemplo, Freedman et al., Biological Psychiatry 38(1): 22 (1995), incorporado como referencia.

Más recientemente, los $\alpha 7$ NNR se han propuesto por ser mediadores de angiogenia, como se describe por Heeschen et al., J. Clin. Invest. 100: 527 (2002), incorporado como referencia. En estos estudios, la inhibición del subtipo $\alpha 7$ se muestra que reduce la angiogenia inflamatoria. También, los $\alpha 7$ NNR se han propuesto como objetivos para controlar la neurogenia y el crecimiento de tumor (Utsugisawa et al., Molecular Brain Research 106(1-2): 88 (2002) y Solicitud de Patente Estadounidense 2002/0016371, cada una incorporada como referencia).

Finalmente, el papel del subtipo $\alpha 7$ en la conciencia (Levin y Rezvani, Current Drug Targets: SNC and Neurological Disorders 1(4): 423 (2002)), neuroprotection (O'Neill et al., Current Drug Targets: SNC and Neurological Disorders 1(4): 399 (2002) y Jeyarasasingam et al., Neuroscience 109(2): 275 (2002)), y dolor neuropático (Xiao et al., Proc. Nat. Acad. Sci (US) 99(12): 8360 (2002)) se ha reconocido recientemente, cada citación se incorpora aquí como referencia.

Se han reportado varios compuestos que interactúan con los $\alpha 7$ NNR y se han propuesto como terapias en esta base. Ver, por ejemplo PCT WO 99/62505, PCT WO 99/03859, PCT WO 97/30998, PCT WO 01/36417, PCT WO 02/15662, PCT WO 02/16355, PCT WO 02/16356, PCT WO 02/16357, PCT WO 02/16358, PCT WO 02/17358, Stevens et al., Psychopharm. 136: 320 (1998), Dolle et al., J. Labelled Comp. Radiopharm. 44: 785 (2001) y Macor et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 11: 319 (2001) y referencias allí, tales referencias se incorporan como referencia con respecto a la enseñanza antecedente de los $\alpha 7$ NNR y terapias propuestas. Entre estos compuestos, un tema estructural común es aquel de la amina bicíclica terciaria sustituida (por ejemplo, quinuclidina). Los compuestos quinuclidina sustituidos similares también han sido reportados por unir a receptores muscarínicos. Ver, por ejemplo, Patente Estadounidense Nos. 5,712,270 para Sabb y PCT, WO 02/00652 y WO 02/051841, cada una de las cuales se incorpora como referencia con respecto a tales compuestos.

Una limitación de algunos compuestos nicotínicos es que ellos se asocian con varios efectos colaterales indeseados, por ejemplo, al estimular el músculo y los receptores gangliónicos. Continua ser una necesidad para compuestos, composiciones, y métodos para prevenir o tratar varias afecciones o trastornos, tal como trastornos del SNC, que incluyen aliviar los síntomas de estos trastornos,

donde los compuestos exhiben farmacología nicotínica con un efecto benéfico, a saber luego de funcionamiento del SNC, pero sin efectos colaterales asociados significativamente. Existe una necesidad para compuestos, composiciones, y métodos que afectan la función del SNC sin afectar significativamente aquellos subtipos del receptor nicotínico que tienen el potencial de inducir efectos colaterales indeseables, tal como actividad apreciable en los sitios cardiovascular y músculo esquelético. La presente invención proporciona tales compuestos, composiciones, y métodos.

10 Resumen de la Invención

Un aspecto de la presente invención es (2S,3R) N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro aspecto es (2S,3R) N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct- 3-il)benzofuran-2-carboxamida, en forma sustancialmente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un aspecto adicional es (2S,3R) N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, sustancialmente libre de isómeros (2S,3S), (2R,3S), o (2R,3R), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, otro aspecto es (2S,3R)- N-(2-((3- piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida estereoisoméricamente enriquecido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 90% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 95% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 98% o más. En una

301

modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 99% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 99.5% o más.

Otro aspecto de la presente invención es una sal de ácido de (2S,3R) N-(2-
5 ((3- piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, en donde el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido maleico, p- ácido toluenosulfónico, ácido galactárico (múcico), ácido D-mandélico, ácido D-tartárico, ácido metanosulfónico, ácidos R- y S-10-camforsulfónico, ácido ketoglurárico, o ácido hipúrico. En una modalidad, la estequiometría (2S,3R)-N-(2-
10 ((3-piridinil)metil-1- azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida para el ácido es 2:1 , 1:1 , o 1:2. En una modalidad, la estequiometría es 1:1. Una modalidad de la presente invención es clorhidrato (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2- carboxamida o un hidrato o solvato del mismo, que incluye hidratos o solvatos parciales. Una modalidad adicional es
15 monoclóhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o un hidrato o solvato del mismo, que incluyen hidratos o solvatos parciales.

La presente invención también proporciona una síntesis escalable de
20 (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida y intermedios novedosos.

El alcance de la presente invención incluye todas las combinaciones de aspectos, modalidades, y preferencias descritas aquí.

25

Breve Descripción de las Figuras

Las Figuras 1 A1 - 1 A4 ilustran respuestas de receptores $\alpha 7$ de rata expresados en células de mamífero GH4C1 a (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida; el racemato, a saber una mezcla de (2S,3R), (2R,3S), (2R,3R), y (2S,3S); los estereoisómeros individuales; y acetilcolina (ACh).

La Figura 1 B ilustra una comparación de las respuestas funcionales de receptores $\alpha 7$ de rata expresados en células de mamífero GH4C1 a (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida; el racemato, a saber una mezcla de (2S,3R), (2R,3S), (2R,3R), y (2S,3S); y los estereoisómeros individuales dentro del rango de concentración de plasma efectivo.

La Figura 2A ilustra respuestas de receptores $\alpha 7$ humanos expresados en oocitos *Xenopus* para (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida.

La Figura 2B ilustra las respuestas de control de receptores $\alpha 7$ humanos luego de la aplicación del compuesto en las concentraciones indicadas. Los datos se normalizan para la carga neta de respuestas de control 300 μ M ACh obtenidas 5 min antes de las respuestas evocadas agonistas experimentales. Cada punto representa el promedio $\pm$ SEM de las respuestas normalizadas de por lo menos 4 oocitos.

La Figura 3 ilustra una evaluación de efectos cognitivos en un paradigma (OR) de reconocimiento de objeto, demuestra que (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-

103

1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida tiene efectos positivos a 0.3 y 1 mg/kg administrado i.p., * $p < 0.5$.

La Figura 4 ilustra una evaluación de efectos cognitivos en un paradigma, demuestra que (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida administrado p.o. tiene efectos positivos sobre un amplio rango de dosis (0.3 - 10 mg/kg), * $p < 0.5$.

La Figura 5 ilustra efectos de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida administrado i.p. en prevenir déficits cognitivos inducidos por MK-801, también conocido como dizocilpina, un antagonista no competitivo comercialmente disponible del receptor NMDA, en la tarea OR.

La Figura 6 ilustra que un tiempo promedio gastado en el objeto A versus objeto B, en la tarea OR, mediante el grupo tratado con vehículo a 30 min, 6 h, o 24 h después del ensayo de administración final subaguda (p.o.) no es significativamente diferente ($p = 0.17$, $p = 0.35$ y $p = 0.12$, respectivamente). Alternativamente, a 30 min, 2 h, 6h, y 18 h después de la administración final subaguda de 0.3 mg/kg (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida, los sujetos gastan significativamente ($P < 0.05$) más tiempo investigando el objeto B (novedoso) que el objeto A (familiar). Más aún, a 2h (75%) y 6 h (71%) el índice de reconocimiento se mejora significativamente en animales tratados con 0.3 mg/kg (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2- carboxamida comparado con el índice de reconocimiento (54%) del grupo tratado con vehículo a 30 minutos después de la administración final.

104

La Figura 7 ilustra una evaluación de efectos cognitivos en un paradigma de laberinto de brazo radial (RAM). Se administra (2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida (0.1 , 0.3 y 1.0 mg/kg) p.o. 30 minutos antes de la sesión diaria. Un mejoramiento en el desempeño en la tarea es evidente en el grupo tratado con 0.3 mg/kg (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida durante la segunda semana de administración.

La Figura 8 ilustra un estudio de efectos antisocóticos, medido como comportamiento de hiperactividad inducido por sobreestimulación de dopamina, que muestra que (2S,3R)-N-(2-((3- piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida (0.3 y 1.0 mg/kg; s.c.) atenúa la hiperactividad locomotora inducida por apomorfina (1.0 mg/kg) luego de la administración subcutánea en ratas.

La Figura 9 ilustra una evaluación antisocótica, inhibición prepulso, que indica que los déficits inducidos por apomorfina se reversan con pretratamiento de (2S,3R)-N-(2-((3- piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida luego de administración subcutánea.

La Figura 10A ilustra los resultados del análisis cristalográfico de rayos x de monoclóhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, que establece la estereoquímica absoluta de este material. El compuesto descrito es la sal de clorhidrato parcialmente hidratada, como se muestra con el anión cloruro completamente ordenado y la molécula parcialmente ocupada de agua en la unidad asimétrica.

La Figura 10B ilustra los resultados del análisis cristalográfico de rayos x de monoclóridrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, que establece la estereoquímica absoluta de este material, descrito con un esquema de numeración para referencia. La vista es la búsqueda bajo el eje *b* cristalográfico de la célula unitaria. Los enlaces de hidrógeno inter-moleculares se muestran como líneas en negrilla.

La Figura 11 A ilustra los resultados del análisis cristalográfico de rayos x de p-clorobenzoato de (2R,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, que establece la estereoquímica absoluta de este material.

La Figura 11 B ilustra los resultados del análisis cristalográfico de rayos x de p-clorobenzoato de (2R,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, que establece la estereoquímica absoluta de este material, descrito con un esquema numerado para referencia.

La Figura 12 ilustra un cromatograma completo que caracteriza cuatro estereoisómeros de N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, donde el 2S,3R demuestra un pico en el tiempo de retención de 5.3 minutos, el 2R,3S demuestra un pico en el tiempo de retención de 7.3 minutos, el 2R,3R demuestra un pico en el tiempo de retención de 8.2 minutos, y el 2S,3S demuestra un tiempo de retención de 12.4 minutos. Como se describe aquí, la fase móvil requiere análisis para proporcionar resolución adecuada, que resulta en una composición de 60:40:0.2 hexanos:etanol:di-n-butilamina a 1.0 ml/min, con una temperatura de columna de 20° C, y detección UV a 270 nm.

La Figura 13 es un XRPD de monoclóhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida que ilustra los patrones observados (más claros) y calculados (más oscuros). Ambos patrones
5 están en acuerdo con respecto de los valores 2θ y diferencia menor en intensidades y amplitudes de pico se puede atribuir a la resolución del instrumento y efectos de orientación preferidos. Como se describe aquí, adicionalmente se pueden atribuir diferencias menores a un cambio de temperatura debido a los datos observados recolectados a temperatura ambiente y los datos calculados de
10 una estructura a 120K.

La Figura 14 es un XRPD de monosilato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida.

15 Descripción Detallada de la invención

Un compuesto específico, (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct- 3-il)benzofuran-2-carboxamida, con afinidad (≤ 1 nM valor K_i) y selectivo para el subtipo $\alpha 7$ NNR demuestra eficacia en modelos de animal de
20 conciencia (mejoramiento cognitivo) y sícosis (efectos antisicóticos).

Un aspecto de la presente invención es (2S,3R) N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro aspecto es (2S,3R) N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct- 3-il)benzofuran-2-carboxamida, en forma sustancialmente
25 pura, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un aspecto adicional es (2S,3R)N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida,

sustancialmente libre de isómeros (2S,3S), (2R,3S), o (2R,3R), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, otro aspecto es (2S,3R)- N-(2-((3- piridinil)metil-1-
5 azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida estereoisoméricamente enriquecido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 90% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 95% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 98% o más. En una
10 modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 99% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 99.5% o más.

Otro aspecto de la presente invención es una sal de ácido de (2S,3R) N-(2-((3- piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, en donde
15 el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido maleico, p- ácido toluenosulfónico, ácido galactárico (múxico), ácido D-mandélico, ácido D-tartárico, ácido metanosulfónico, ácidos R- y S-10-camforsulfónico, ácido ketoglurárico, o ácido hipúrico. En una modalidad, la estequiometría (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1- azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida para el
20 ácido es 2:1 , 1:1, o 1:2. En una modalidad, la estequiometría es 1:1. Una modalidad de la presente invención es clorhidrato (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o un hidrato o solvato del mismo, que incluye hidratos o solvatos parciales. Una modalidad adicional es monoclorhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-
25 il)benzofuran-2-carboxamida o un hidrato o solvato del mismo, que incluye hidratos o solvatos parciales.

Otro aspecto de la presente invención es (2S,3R)-(2-((3-piridinil)metil)-3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octano.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica
5 que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar o prevenir un trastorno del sistema nervioso central, inflamación, dolor, o neovascularización
10 que comprende administrar un compuesto de la presente invención. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se caracteriza por una alteración en la liberación de neurotransmisor normal. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de deterioro cognitivo moderado, deterioro de la memoria asociado con la edad, demencia presenil,
15 enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, Demencia de Cuerpo de Lewy, demencia de microinfarto, Demencia relacionada con SIDA, Demencia por VIH, infartos cerebrales múltiples, Parkinsonismo, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, Cólera de Huntington, disquinesia tardía,
20 hiperquinesia, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o Síndrome de Tourette. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de enfermedad de Alzheimer, manía, trastorno de déficit de
25 atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o Síndrome de Tourette.

Otro aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central, inflamación, dolor, o neovascularización. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se caracteriza por una alteración en la liberación de neurotransmisor normal. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de deterioro cognitivo moderado, deterioro de la memoria asociado con la edad, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer, Demencia de Cuerpo de Lewy, demencia por microinfarto, Demencia relacionada con SIDA, Demencia por VIH, infartos cerebrales múltiples, Parkinsonismo, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, Cólera de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o Síndrome de Tourette. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de Enfermedad de Alzheimer, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o Síndrome de Tourette.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central, inflamación, dolor, o neovascularización. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se caracteriza por una alteración en la liberación de neurotransmisor normal. En una modalidad, el trastorno del sistema

nervioso central se selecciona de deterioro cognitivo moderado, deterioro de la memoria asociado con la edad, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer, Demencia de Cuerpo de Lewy, demencia de microinfarto, Demencia relacionada con SIDA, demencia por VIH, infartos cerebrales múltiples, Parkinsonismo, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, Cólera de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o Síndrome de Tourette. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de Enfermedad de Alzheimer, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o Síndrome de Tourette.

En los métodos y usos mencionados anteriormente, en una modalidad de la invención la efectividad está entre aproximadamente 1 mg y 10 mg por un periodo de 24 horas.

20

Otro aspecto de la presente invención es un método para fabricar (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante resolución dinámica secuencial y aminación reductiva estereoselectiva (2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ona.

25

El alcance de la presente invención incluye todas las combinaciones de aspectos, modalidades, y preferencias descritas aquí.

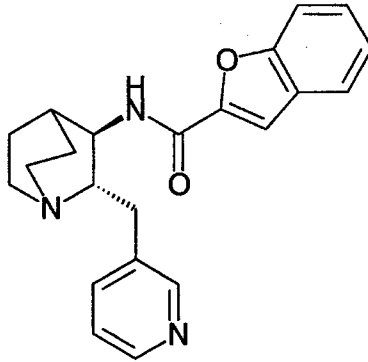
El desarrollo comercial de candidatos de fármaco involucra muchas etapas, que incluyen aumento de la síntesis química y purificación, que encuentra formas de sal óptimas, y similares. En la formulación de composiciones de fármaco, la sustancia de fármaco está preferiblemente en una forma en la que este se puede manipular y procesar convenientemente. Las consideraciones incluyen viabilidad comercial así como también consistencia en la fabricación. Adicionalmente, en la fabricación de composiciones de fármaco, es importante que un perfil de concentración de plasma confiable, reproducible y constante de fármaco proporcione la siguiente administración a un paciente.

La estabilidad química, estabilidad de estado sólido, y "vida útil" de los ingredientes activos también son factores muy importantes. La sustancia de fármaco, y las composiciones que la contienen, preferiblemente deben ser capaces de ser almacenadas efectivamente sobre periodos de tiempo apreciables, sin exhibir un cambio significativo en las características fisicoquímicas de los componentes activos (por ejemplo su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad). Más aún, también es importante ser capaz de proporcionar el fármaco en una forma que es tan químicamente puro como sea posible. Estas características de la invención se discuten en más detalle adelante.

I. Compuestos

El compuesto de la presente invención es (2S,3R)-N(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, representado como el Compuesto A adelante, o formas de sal farmacéuticamente aceptables del Compuesto A.

5



Compuesto A

10 El compuesto racémico N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, una síntesis, y utilidad en tratamiento médico, se describe en la Patente Estadounidense No. 6,953,855 de Mazurov et al, incorporada aquí como referencia.

15 El N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida es un ligando de alta afinidad para el subtipo $\alpha 7$ del receptor nicotínico neuronal (NNR). El N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida racémico contiene dos átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Así, el N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida racémico ocurre en cuatro formas estereoisoméricas, a saber (S₁S), (S₁R), (R₁R), y (R₁S). El (S₁R), a saber (2S,3R), es el Compuesto A.

20

Previamente, se considera que las formas estereoisoméricas predominantes producidas en la síntesis reportada, que incluye la Patente Estadounidense 6,953,855, se caracterizan por la configuración relativa cis en las posiciones 2 y 3 del anillo 1-azabicyclo[2.2.2]octano (quinuclidina). En otras palabras, existe un entendimiento en que el diastereómero cis (el par (2R,3R) y (2S,3S) de enantiómeros), son las formas predominantes que resultan cuando se prepara por los métodos reportados. Esta determinación, de la síntesis predominantemente cis, se basa en: (i) la comparación de constantes acoplantes ^1H del núcleo de hidrógeno en la posición 2 y 3 del anillo quinuclidina y de los intermedios diastereoméricos aislados (cis y trans) para las constantes acopladas reportadas en la literatura; y en (ii) el resultado estereoquímico esperado de la química sintética utilizada para producir la mezcla de compuesto, mediante analogía a la literatura, con referencia a Warawa et al., J. Med. Chem. 18(6): 587-593 (1975) y Viti et al., tetrahedron Lett. 35(32): 5939-5942 (1994), las cuales se incorporan como referencia. Así, existe una expectativa de que se forme la configuración cis. Como tal, la prueba biológica con los resultados producidos de racemato que se presumen son atribuibles a la configuración cis predominante.

Ahora se ha descubierto, por vía de análisis de difracción de rayos x de formas de sal cristalinas y análogas, que el diastereómero predominante producido en la síntesis original es, de hecho, el diastereómero trans. Adicionalmente, se ha descubierto que los dos enantiómeros con la estereoquímica relativa trans, a saber el (2S,3R) y el (2R,3S), difiere sustancialmente uno del otro en su capacidad de interactuar con el subtipo $\alpha 7$ NNR. La configuración (2S,3R), el Compuesto A, tiene más actividad.

Con análisis adicional, se ha descubierto que el Compuesto A tiene propiedades farmacológicas que lo distinguen de: i) cada uno de los otros tres estereoisómeros, tomados individualmente; ii) la mezcla de todos los cuatro estereoisómeros, a saber el racemato; y iii) otros ligandos $\alpha 7$ NNR reportados en la literatura.

El (2S,3R)-N(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (Compuesto A) es un agonista completo, altamente selectivo, en el receptor $\alpha 7$ NNR con un valor EC_{50} remarcablemente bajo (para activación) y una buena separación entre EC_{50} y el IC_{50} (para inhibición residual), proporcionando agonismo funcional sobre un amplio rango de concentraciones terapéuticamente útiles.

II. Síntesis escalable de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Las etapas sintéticas particulares varían en su susceptibilidad de aumento. Se encuentra que las reacciones carecen de su capacidad de aumentar por una variedad de razones, que incluye tópicos de seguridad, gastos de reactivos, trabajo difícil o purificación, energéticos de reacción (termodinámicos o cinéticos), y rendimiento de la reacción.

La síntesis de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida descrita aquí se ha utilizado para producir cantidades en kilogramos de material, y las reacciones del componente se han llevado a cabo en escala multi- kilogramo en alto rendimiento.

La síntesis escalable utiliza la resolución dinámica de una cetona racemizable (2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona) y la reducción estereoselectiva del derivado imina (R)- α -metilbencilamina (aminación reductiva) de la cetona resuelta. Las secuencias sintéticas reportadas aquí son fácilmente
5 escalables y evitan las purificaciones cromatográficas.

III. Preparación de formas de sal novedosas de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

10 El (2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida como una base libre es un polvo amorfo con solubilidad en agua muy limitada. La base libre reaccionará con ácidos orgánicos e inorgánicos para hacer ciertas sales de adición ácida que tienen propiedades físicas y químicas que son ventajosas para la preparación de composiciones farmacéuticas, que incluyen
15 pero no se limitan a cristalinidad, solubilidad en agua, y estabilidad. La estequiometría de las sales de la presente invención puede variar.

Dependiendo de la forma por la cual se forman las sales descritas aquí, las sales pueden tener estructuras de cristal que ocuyen los disolventes que están
20 presentes durante la formación de sal. Así, las sales pueden ocurrir como hidratos y otros solvatos de estequiometría variante del disolvente con relación al (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida.

El método para preparar las formas de sal puede variar. La preparación de
25 formas de sal (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida generalmente involucra:

(i) mezclar la base libre o una solución de la base libre, a saber (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida en un disolvente adecuado con un ácido puro, o como una solución de un ácido en un disolvente adecuado;

5

(iia) enfriar la solución de sal resultante, si es necesario para originar precipitación; o

(iib) agregar un antidisolvente adecuado para originar precipitación; o

(iic) evaporar el primer disolvente y agregar un nuevo disolvente y repetir

10 las etapas (iia) o (iib); y

(iii) filtrar y recolectar la sal resultante.

En una modalidad, el (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida es estereoisoméricamente enriquecido. En una
15 modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 90% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 95% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 98% o más. En una modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 99% o más. En una
20 modalidad, el exceso enantiomérico y/o diastereomérico es 99.5% o más.

La estequiometría, mezcla de disolvente, concentración de solutos, y la temperatura empleada puede variar. Los disolventes representativos que se pueden utilizar para preparar o recrystalizar las formas de sal incluye, sin
25 limitación, etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo, y acetonitrilo.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición ácida inorgánica tal como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición ácida orgánica tal como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; y sales con aminoácidos tal como aspartato y glutamato. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos etanol. Se proporcionan sales representativas como se describe en la Patente Estadounidense Nos. 5,597,919 otorgada a Dull et al., 5,616,716 otorgada a Dull et al. y 5,663,356 de Ruecroft et al, cada una de las cuales se incorpora como referencia.

La detección de sal para la base libre (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida revela que, mientras se pueden formar muchas sales de ácidos farmacéuticamente aceptables, solo unas pocas de estas sales tienen propiedades aceptables para la fabricación comercial. Por lo tanto no existe la capacidad de predecir las características ejemplificadas mediante una sal comercialmente viable. Los ácidos que proporcionan sales que son cristalinas, a saber sales que demuestran algún grado de cristalinidad, dependiente del método por el que ellos se preparan, incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, p-ácido toluenosulfónico, ácido galactárico (múxico), ácido D-mandélico, ácido D-tartárico, ácido metanosulfónico, ácidos R- y S-10- camforsulfónico, ácido maleico, ácido ketoglurárico y ácido hipúrico. De estas sales, las sales de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido maleico y p-ácido toluenosulfónico cada una exhibe propiedades deseables adicionales, que incluyen altos puntos de ebullición, buena solubilidad en agua, y baja higroscopicidad. Son inesperadas estas características en estas sales.

IV. Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las sales descritas aquí, en el estado puro o en la forma de una composición en la que los compuestos se combinan con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Las composiciones farmacéuticas resultantes se pueden utilizar para evitar una afección o trastorno en un sujeto susceptible a tal una afección o trastorno, y/o para tratar un sujeto que sufre de una afección o trastorno. Las composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen el compuesto de la presente invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de este.

La forma en la que los compuestos se administran puede variar. Las composiciones se administran preferiblemente oralmente (por ejemplo, en forma líquida dentro de un disolvente tal como un líquido acuoso o no acuoso, o dentro de un portador sólido). Las composiciones preferidas para la administración oral incluyen píldoras, comprimidos, cápsulas, capletas, jarabes, y soluciones, que incluyen cápsulas de gelatina dura y cápsulas de liberación en el tiempo. Los excipientes estándar incluyen aglutinantes, rellenos, colorantes, solubilizantes, y similares. Las composiciones se pueden formular en forma de dosis unitaria, o en dosis múltiples o subunitarias. Las composiciones preferidas están en forma líquida o semisólida. Se pueden utilizar las composiciones que incluyen un portador inerte farmacéuticamente líquido tal como agua u otros líquidos farmacéuticamente compatibles o semisólidos. El uso de tales líquidos y semisólidos es bien conocido por aquellos expertos en la técnica.

Las composiciones también se pueden administrar por vía de inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intraarterialmente, intratecalmente; y intracerebroventricularmente. La administración Intravenosa es el método más preferido de inyección. Los portadores adecuados para inyección son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen soluciones de 5% dextrosa, solución salina, y solución salina amortiguada con fosfato. El producto de fármaco también se puede administrar como una infusión o inyección (por ejemplo, como una suspensión o como una emulsión en un líquido farmacéuticamente aceptable o mezcla de líquidos).

Las formulaciones también se pueden administrar utilizando otros medios, por ejemplo, administración rectal. Las formulaciones útiles para administración rectal, tal como supositorios, son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. El producto de fármaco también se puede administrar mediante inhalación (por ejemplo, en la forma de un aerosol nasalmente o utilizando artículos de suministro del tipo establecido en la Patente Estadounidense No. 4,922,901 de Brooks et al., cuya descripción se incorpora aquí en su totalidad); tópicamente (por ejemplo, en forma de loción); transdérmicamente (por ejemplo, utilizando un parche transdérmico) o iontoforéticamente; o mediante administración sublingual o bucal. Aunque es posible administrar un compuesto en la forma de una masa química activa, se prefiere presentar un producto de fármaco en la forma de una composición farmacéutica o formulación para la administración eficiente y efectiva.

Los métodos de ejemplo para administrar los compuestos serán evidentes para el artesano experto. La utilidad de estas formulaciones puede depender de la composición particular utilizada y el sujeto particular que recibe el tratamiento.

Estas formulaciones pueden contener un portador líquido que puede ser aceitoso, acuoso, emulsificado o que contiene ciertos disolventes adecuados para el modo de administración.

5 Las composiciones se pueden administrar intermitentemente o a una velocidad gradual, continua, constante o controlada a un animal de sangre caliente (por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca, o mono), pero se administran ventajosamente a un humano. Adicionalmente, puede variar el tiempo del día y el número de veces por día que se administra la
10 formulación farmacéutica.

Otros métodos adecuados para administrar los compuestos de la presente invención se describen en la Patente Estadounidense No. 5,604,231 de Smith et al., cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

15

En una modalidad de la presente invención y como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con otros compuestos terapéuticos. Por ejemplo, se puede utilizar un compuesto de esta invención en combinación con otros ligandos
20 NNR (tal como vareniclina), antioxidantes (tal como agentes secuestrantes de radical libre), agentes antibacterianos (tal como antibióticos penicilina), agentes antivíricos (tal como análogos nucleósido, como zidovudina y aciclovir), anticoagulantes (tal como warfarina), agentes antiinflamatorios (tal como NSAID), antipiréticos, analgésicos, anestésicos (tal como los utilizados en cirugía),
25 inhibidores acetilcolinesterasa (tal como donepezil y galantamina), antipsicóticos (tal como haloperidol, clozapina, olanzapina, y quetiapina), inmunosupresores (tal como ciclosporina y methotrexato), agentes neuroprotectores, esteroides (tal como

hormonas esteroides), corticosteroides (tal como dexametasona, predisona, e hidro cortisona), vitaminas, minerales, nutracéuticos, antidepresores (tal como imipramina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, sertralina, venlafaxina, y duloxetina), anxiolíticos (tal como alprazolam y buspirona), anticonvulsionantes (tal como fenitoina y gabapentina), vasodilatadores (tal como prazosin y sildenafil), estabilizantes del humor (tal como valproato y aripiprazol), fármacos anti-cáncer (tal como antiproliferativos), agentes antihipertensivos (tal como atenolol, clonidina, amlopidina, verapamil, y olmesartan), laxativos, ablandador de heces, diuréticos (tal como furosemida), anti-espasmódicos (tal como diciclomina), agentes anti-disquinéticos, y medicaciones anti-úlceras (tal como esomeprazol).

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tal una combinación de agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o separadamente y, cuando se administra separadamente, la administración puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos o agentes y los tiempos relativos de administración se seleccionarán en orden para alcanzar el efecto terapéutico deseado. La administración en combinación puede ser mediante administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye múltiples compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas cada una incluye uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación se puede administrar separadamente en una forma secuencial en donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana en tiempo o remota en tiempo. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento de una variedad de trastornos y afecciones y, como tal, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con

una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o profilaxis de aquellos trastornos o afecciones.

La dosis apropiada del compuesto es aquella cantidad efectiva para evitar la ocurrencia de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno de los que el paciente sufre. Como se nota, por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" significa que la cantidad suficiente para provocar los efectos terapéuticos o farmacológicos deseados, así que resulta en prevención efectiva o tratamiento del trastorno.

Cuando se trata un trastorno del SNC, una cantidad efectiva del compuesto es una cantidad suficiente para pasar a través de la barrera de sangre-cerebro del sujeto, para unir los sitios de receptor relevantes en el cerebro del sujeto y para modular la actividad de subtipos relevantes NNR (por ejemplo, proporcionar secreción neurotransmisora, que resulta así en la prevención efectiva o tratamiento del trastorno). Un ejemplo de la prevención de un trastorno se manifiesta por el retraso del inicio de los síntomas del trastorno. Un ejemplo del tratamiento del trastorno se manifiesta por una reducción en los síntomas asociados con el trastorno o un alivio en la recurrencia de los síntomas del trastorno. Preferiblemente, la cantidad efectiva es suficiente para obtener el resultado deseado, pero insuficiente para originar efectos colaterales apreciables.

La dosis efectiva puede variar, dependiendo de los factores tal como la afección del paciente, la severidad de los síntomas del trastorno, y la forma en la que se administra la composición farmacéutica. Para pacientes humanos, la dosis efectiva de compuestos típicos requiere generalmente administrar el compuesto en una cantidad suficiente para modular la actividad de NNR relevantes, pero la

cantidad debe ser insuficiente para inducir efectos en los músculos esqueléticos y ganglios en cualquier grado significativo. La dosis efectiva de los compuestos diferirá por supuesto de paciente a paciente, pero en general incluye cantidades que parten de los efectos en el SNC u otros efectos terapéuticos deseados
5 ocurren pero por debajo de la cantidad donde se observan los efectos musculares.

Los compuestos descritos aquí, cuando se emplean en cantidades efectivas de acuerdo con los métodos descritos aquí, pueden proporcionar algún grado de la prevención de la progresión de, alivio de los síntomas de, o alivio, en algún
10 grado, de la recurrencia de trastornos del SNC u otros trastornos. Las cantidades efectivas de aquellos compuestos están típicamente por debajo de la concentración de umbral requerida para provocar cualesquier efectos colaterales apreciables, por ejemplo aquellos efectos que se relaciona con el músculo esquelético o ganglios. Los compuestos se pueden administrar en una ventana
15 terapéutica en la que se tratan ciertos trastornos del SNC y otros trastornos y se evitan ciertos efectos colaterales. Idealmente, la dosis efectiva de los compuestos descritos aquí es suficiente para proporcionar los efectos deseados del trastorno pero es insuficiente (es decir, no está en un nivel suficientemente alto) para proporcionar efectos colaterales indeseados. Preferiblemente, los compuestos se
20 administran en una dosificación efectiva para tratar los trastornos del SNC u otros trastornos pero menos de, frecuentemente menos de 1/5, y frecuentemente menos de 1/10, la cantidad requerida para provocar ciertos efectos colaterales en cualquier grado significativo.

25 Más preferiblemente, las dosis efectivas están en concentraciones muy bajas, donde se observan que ocurran efectos máximos, con un mínimo de efectos colaterales. Típicamente, la dosis efectiva de tales compuestos requiere

generalmente administrar el compuesto en una cantidad de menos de 5 mg/kg del peso del paciente. Frecuentemente, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad de menos de aproximadamente 1 mg/kg del peso del paciente y usualmente menos de aproximadamente 100 µg/kg del peso del paciente, pero frecuentemente entre aproximadamente 10 µg a menos de 100 µg/kg del peso del paciente. Las dosis efectivas anteriores representan típicamente que cantidad administrada como una dosis única, o como una o más dosis administradas durante un periodo de 24 horas.

Para pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos típicos requiere generalmente administrar el compuesto en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1, frecuentemente por lo menos aproximadamente 10, y frecuentemente por lo menos aproximadamente 100 mg/ 24 hr/ paciente. Para los pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos típicos requiere administrar el compuesto que no excede generalmente aproximadamente 500, frecuentemente no excede aproximadamente 400, y frecuentemente no excede aproximadamente 300 mg/ 24 hr/ paciente. Adicionalmente, las composiciones se administran ventajosamente en una dosis efectiva de tal manera que la concentración del compuesto dentro del plasma del paciente normalmente no excede 50 ng/mL, frecuentemente no excede 30 ng/mL, y frecuentemente no excede 10 ng/mL. En una modalidad de la presente invención, una dosis efectiva está entre aproximadamente 1 mg y 10 mg en un periodo de 24 horas.

IV. Método para Utilizar Composiciones Farmacéuticas

Como se utiliza aquí, un "agonista" es una sustancia que estimula su patrón de unión, típicamente un receptor. La estimulación se define en el contexto del

ensayo particular, o puede ser evidente en la literatura de una discusión aquí que hace una comparación de un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del patrón de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares como se aprecia por aquellos expertos en la técnica. El estímulo se puede definir con respecto a un incremento en un efecto particular o función que se induce mediante la interacción del agonista o agonista parcial con un patrón de unión y puede incluir efectos alostéricos.

Como se utiliza aquí, un "antagonista" es una sustancia que inhibe su patrón de unión, típicamente un receptor. La inhibición se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la literatura de una discusión aquí que hace una comparación de un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del patrón de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares como se aprecia por aquellos expertos en la técnica. La inhibición se puede definir con respecto a una reducción en un efecto particular que se induce mediante la interacción del antagonista con un patrón de unión, y puede incluir efectos alostéricos.

Como se utiliza aquí, un "agonista parcial" o un "antagonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estímulo o inhibición, respectivamente, para su patrón de unión que no es completamente o es completamente agonístico o antagonístico, respectivamente. Se reconocerá que el estímulo, y por lo tanto, la inhibición se define intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias para ser definida como agonistas, antagonistas, o agonistas parciales.

25

Como se utiliza aquí, "actividad intrínseca" o "eficacia" se relaciona con alguna medición de la efectividad biológica del complejo de patrón de unión. Con

respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el que la actividad intrínseca o eficacia se debe definir dependerá del contexto del complejo del patrón de unión (por ejemplo, receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante en un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas

5 circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del sistema mensajero particular involucrado. Ver Hoyer, D. y Boddeke, H., Trends Pharmacol. SciL 14(7): 270-5 (1993), incorporado aquí como referencia con respecto a tal enseñanza. Donde son relevantes tales evaluaciones contextualmente específicas, y como ellas pueden ser relevantes en el contexto de la presente

10 invención, será evidente para una persona medianamente experta en la técnica.

Como se utiliza aquí, la modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial, o agonismo inverso de un receptor.

15

Como se utiliza aquí, los neurotransmisores cuya liberación se media por los compuestos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina, y glutamato, y los compuestos descritos aquí funcionan como moduladores en el subtipo $\alpha 7$ de los NNR del SNC.

20

Como se utiliza aquí, los términos "prevención" o "profilaxis" incluyen cualquier grado de reducción de la progresión de o retraso del inicio de una enfermedad, trastorno, o afección. El término incluye proporcionar efectos protectores contra una enfermedad particular, trastorno, o afección así como

25 también el alivio de la recurrencia de la enfermedad, trastorno, o afección. Así, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un trastorno

mediado por NNR o nAChR. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden utilizar para lograr un efecto terapéutico benéfico o profiláctico, por ejemplo, en un sujeto con una disfunción del SNC.

5 Como se notó anteriormente, la base libre y los compuestos de sal de la presente invención modulan el subtipo $\alpha 7$ NNR, característico del SNC, y se puede utilizar para prevenir o tratar varias afecciones o trastornos, que incluyen aquellas del SNC, en sujetos que tienen o son susceptible a tales afecciones o trastornos, mediante la modulación del $\alpha 7$ NNR. Los compuestos tienen la

10 capacidad de unir selectivamente al $\alpha 7$ NNR y expresar farmacología nicotínica, por ejemplo, para actuar como agonistas, agonistas parciales, antagonistas, como se describe. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, cuando se administran en cantidades efectivas a pacientes en necesidad de estos, proporcionan algún grado de la prevención de la progresión del trastorno del SNC,

15 a saber, proporcionando efectos protectores, alivio de los síntomas del trastorno del SNC, o alivio de la recurrencia del trastorno del SNC, o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar o

20 evitar aquellos tipos de afecciones y trastornos para los que otros tipos de compuestos nicotínicos se han propuesto o se muestran que son útiles como terapéuticos. Ver, por ejemplo, las referencias previamente listadas aquí anteriormente, así como también Williams et al., Drug News Perspec. 7(4): 205 (1994), Arneric et al., SNC Drug Rev. 1(1): 1-26 (1995), Arneric et al., Exp. Opin.

25 Invest. Drugs 5(1): 79-100 (1996), Bencherif et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1413 (1996), Lippiello et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1422 (1996), Damaj et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 291: 390 (1999); Chiari et al., Anesthesiology 91:

1447 (1999), Lavand'homme y Eisenbach, Anesthesiology 91 : 1455 (1999), Holladay et al., J. Med. Chem. 40(28): 4169-94 (1997), Bannon et al., Science 279: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, y Patente Estadounidense Nos. 5,583,140 de Bencherif et al., 5,597,919 de Dull et al.,
5 5,604,231 de Smith et al. y 5,852,041 de Cosford et al., cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia con respecto a tal enseñanza terapéutica.

Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento o la prevención de una variedad de trastornos del SNC, que incluyen
10 trastornos neurodegenerativos, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos neurológicos, y adicciones. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas se pueden utilizar para tratar o evitar déficits cognitivos y disfunciones, relacionadas con la edad y otra forma; trastornos atencionales y demencias, que incluyen aquellos debidos a agentes infecciosos o disturbios metabólicos; para
15 proporcionar neuroprotección; para tratar convulsiones e infartos cerebrales múltiples; para tratar trastornos de humor, convulsiones y comportamientos adictivos; para proporcionar analgesia; para controlar la inflamación, tal como mediada por citoquinas y el factor nuclear kappa B; para tratar trastornos inflamatorios; para proporcionar alivio del dolor; para tratar trastornos metabólicos
20 tal como diabetes o síndrome metabólico; y para tratar infecciones, como agentes anti-infecciosos para tratar bacterias, hongos, e infecciones víricas.

Trastornos del SNC

25 Entre los trastornos, enfermedades y afecciones que pueden utilizar los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar o prevenir son: deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), deterioro

cognitivo moderado (MCI), decline cognitivo relacionado con la edad (ARCD), demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo sin demencia (CIND), Demencia de Cuerpo de Lewy, Demencia por VIH, complejo de demencia por SIDA, demencia vascular, síndrome de Down, trauma de cabeza, lesión de cerebro traumática (TBI), demencia pugilística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades prión, apoplejía, isquemia, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, disfunción cognitiva en esquizofrenia, déficits cognitivos en esquizofrenia tal como memoria, que incluye memoria de trabajo, función ejecutiva, atención, vigilancia, procesamiento de la información, y aprendizaje, demencia (si es leve, moderada o severa) asociada con esquizofrenia, demencia (si es leve, moderada o severa) asociada con esquizofrenia, Parkinsonismo que incluye Enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo post-encefálico, Parkinsonismo-demencia de Gaum, demencia frontotemporal de tipo Parkinson (FTDP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Huntington, Cólera de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, parálisis supranuclear progresiva, síndromes de piernas inquietas, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de neurona motora (MND), atrofia del sistema múltiple (MSA), degeneración corticobasal, síndrome Guillain-Barre (GBS), polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica (CIDP), epilepsia, epilepsia de lóbulo frontal nocturna autosomal dominante, manía, ansiedad, depresión, premenstrual disforia, trastornos de pánico, bulimia, anorexia, narcolepsia, somnolencia en el día excesiva, trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, arrebatos de rabia, trastorno de oposición desafiante, Síndrome de Tourette, autismo, adicción a las drogas y el alcohol, adicción al

tabaco, obesidad, caquexia, soriasis, lupus, colangitis aguda, estomatitis aftosa, úlceras, asma, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, íleo post operativo, distonia espástica, diarrea, constipación, pouchitis, pancreatitis, neumonitis vírica, artritis, que incluye, artritis reumatoide y

5 osteoartritis, endotoxaemia, sepsis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar idiopática, dolor agudo, dolor crónico, neuropatías, incontinencia urinaria, diabetes, y neoplasias.

Los deterioros cognitivos o disfunciones se puede asociar con trastornos o

10 afecciones siquiátricas, tal como esquizofrenia y otros trastornos sicóticos, que incluyen pero no se limitan a trastorno sicótico, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoefectivo, trastorno delirante, trastorno sicótico breve, trastorno sicótico compartido, y trastornos sicóticos debido a una o más condiciones

15 médicas generales, demencias, y otros trastornos cognitivos, que incluyen pero no se limitan a deterioro cognitivo moderado, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, deterioro de la memoria relacionado con la edad, Demencia de Cuerpo de Lewy, demencia vascular,

20 complejo de demencia por SIDA, dislexia, Parkinsonismo que incluye Enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y demencia de Enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo de esclerosis múltiple, deterioro cognitivo originado por lesión del cerebro traumática, demencias debido a otras condiciones médicas generales,

25 trastornos de ansiedad, que incluyen pero no se limitan a trastorno del pánico sin agorafobia, trastorno del pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno del pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de tensión post-traumático, trastorno de tensión agudo, trastorno de ansiedad generalizado y trastorno de ansiedad generalizado debido a condición médica general, trastornos del humor, que incluyen pero no se limitan a trastorno

131

depresivo principal, trastorno distímico, depresión bipolar, manía bipolar, trastorno bipolar I, depresión asociada con episodios maníacos, depresivos o mezcla, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, y trastornos de humor debido a condiciones médicas generales, trastornos del sueño, que incluyen pero no se limitan a trastornos disomnia, insomnia primaria, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastornos parasomnia, trastorno por pesadillas, trastorno de terror en el sueño y trastorno de somnambulancia, retardo mental, trastornos del aprendizaje, trastornos de habilidades motrices, trastornos de comunicación, trastornos del desarrollo persuasivo, trastornos de déficit de atención y comportamiento perturbador, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos de alimentación y alimentos en la infancia, juventud, o adultos, trastornos de tic, trastornos de eliminación, trastornos relacionados con sustancias, que incluyen pero no se limitan a dependencia a las sustancias, abuso de sustancias, intoxicación por sustancias, abstinencia a sustancias, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con anfetamina o como anfetamina, trastornos relacionados con cafeína, trastornos relacionados con marihuana, trastornos relacionados con cocaína, trastornos relacionados con alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes, trastornos relacionados con nicotina, trastornos relacionados con opiodes, trastornos relacionados con fenciclidina o como fenciclidina, y trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastornos de la personalidad, que incluyen pero no se limitan a trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastornos de impulso-control.

Los síntomas de esquizofrenia se dividen generalmente en tres categorías:

Positiva, Negativa, y Cognitiva. Los síntomas positivos, también se pueden referir como síntomas "sicóticos", e incluyen ilusiones y alucinaciones. "Positivo" se refiere que tiene síntomas abiertos. Los síntomas negativos incluyen afecto plano

o carencia de expresión, una incapacidad de iniciar y a través de las actividades, charla breve y carente de sentido, y una carencia de placer o interés en las actividades. "Negativo" se refiere a una carencia de ciertas características que de otra forma estarían presentes en un individuo saludable. Los síntomas cognitivos pertenecen a procesos de pensamiento. Los síntomas cognitivos incluyen déficits cognitivos tal como memoria, que incluyen memoria de trabajo, función ejecutiva, atención, vigilancia, procesamiento de la información, y aprendizaje, con referencia a Sharma et al., Cognitive Function in Schizophrenia: Deficits, Functional Consequences, and Future Treatment, Psychiatr. Clin. N. Am. 26 (2003) 25-40, incorporado aquí como referencia. La esquizofrenia también afecta el humor. Aunque muchos individuos afectados con esquizofrenia se llegan a deprimir, algunos tienen cambios de humor evidentes y aún estados como bipolares.

Las afecciones anteriores y trastornos se discuten en detalle adicional, por ejemplo, en the American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000; incorporado aquí como referencia con respecto a la definición de tales afecciones y trastornos. Este Manual también se puede referir para más detalle en los síntomas y características diagnósticas asociadas con uso, abuso, y dependencia de sustancias.

Preferiblemente, el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos, y afecciones ocurre sin efectos colaterales adversos apreciables, que incluyen, por ejemplo, incrementos significativos en la presión sanguínea e índice cardiaco, efectos negativos significativos del tracto gastrointestinal, y efectos significativos del músculo esqueleto.

135

Los compuestos de la presente invención, cuando se emplean en cantidades efectivas, se considera que modulan la actividad del $\alpha 7$ NNR sin interacción apreciable con subtipos nicotínicos que caracterizan los ganglios humanos, como se demuestra por una carencia de la capacidad de provocar la función nicotínica en el tejido cromafina adrenal, o el músculo esquelético, adicionalmente demostrado por una carencia de la capacidad de provocar la función nicotínica en preparaciones celulares que expresan receptores nicotínicos del tipo de músculo. Así, estos compuestos se consideran capaces de tratar o prevenir enfermedades, trastornos, y afecciones sin provocar efectos colaterales significativos asociados con actividad en los sitios gangliónico y neuromuscular. Así, la administración de los compuestos se considera para proporcionar una ventana terapéutica en la que se proporciona el tratamiento de ciertas enfermedades, trastornos, y afecciones, y se evitan ciertos efectos colaterales. Que es, una dosis efectiva del compuesto se considera suficiente para proporcionar los efectos deseados de la enfermedad, trastorno, o afección, pero se considera insuficiente, a saber no está en un nivel suficientemente alto, para proporcionar efectos colaterales indeseados.

Así, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia, tal como una terapia descrita anteriormente.

En todavía otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un

trastorno del SNC, tal como un trastorno, enfermedad o afección descrita aquí anteriormente.

Inflamación

5

El sistema nervioso, principalmente a través del nervio vago, se conoce que regula la magnitud de la respuesta inmune innata al inhibir la liberación de del factor de necrosis de tumor de macrófago (TNF). Se conoce este mecanismo fisiológico como la "ruta antiinflamatoria colinérgica" (ver, por ejemplo, Tracey, 'The inflammatory reflex,' Nature 420: 853-9 (2002), incorporado aquí como referencia). La inflamación excesiva y la síntesis del factor de necrosis de tumor origina morbilidad y aún mortalidad en una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, endotoxemia, artritis reumatoide, osteoartritis, soriasis, asma, aterosclerosis, fibrosis pulmonar idiopática, y enfermedad inflamatoria del intestino.

15

Las condiciones inflamatorias que se pueden tratar o evitar al administrar los compuestos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, inflamación aguda o crónica, soriasis, endotoxemia, gota, pseudogota aguda, artritis por gota aguda, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still, enfermedad de Still de inicio en el adulto, rechazo de aloinjerto, rechazo de trasplante crónico, asma, aterosclerosis, lesión de pulmón dependiente de fagocito mononuclear, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de distensión respiratoria en el adulto, síndrome de pecho agudo en enfermedad de célula falciforme, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn,

20

25

BS

colitis ulcerativa, colangitis aguda, estomatitis aftosa, pouchitis, glomerulonefritis, nefritis lupus, trombosis, y reacción de anfitrión vs. injerto.

Respuesta Inflamatoria Asociada con Infección Vírica y/o Bacteriana

5

Muchas infecciones bacterianas y/o víricas (por ejemplo, meningitis, hepatitis y nefritis) se asocian con efectos colaterales acarreados por la formación de toxinas, y la respuesta natural del cuerpo para las bacterias o virus y/o las toxinas. Como se discutió anteriormente, la respuesta del cuerpo a la infección frecuentemente involucra generar una cantidad significativa de TNF y/o otras citoquinas. La sobreexpresión de estas citoquinas puede resultar en lesión significativa, tal como choque séptico (cuando la bacteria es séptica), choque endotóxico, urosepsis, y síndrome de choque tóxico.

15

La expresión de citoquina se media por los NNR, y se puede inhibir al administrar agonistas o agonistas parciales de estos receptores. Aquellos compuestos descritos aquí que son agonistas o agonistas parciales de estos receptores por lo tanto se puede utilizar para minimizar la respuesta inflamatoria asociada con infección bacteriana, así como también infecciones víricas y fúngicas. Ejemplos de tales infecciones bacterianas incluyen ántrax, botulismo, y sepsis. Algunos de estos compuestos también pueden tener propiedades antimicrobianas.

20

Estos compuestos también se pueden utilizar como terapia adjunta en combinación con terapias existentes para manejar las infecciones bacterianas, víricas, y fúngicas, tal como antibióticos, antivíricos, y antifúngicos. Las antitoxinas también se pueden utilizar para la unión a las toxinas producidas por los agentes

25

infecciosos y la unión de las toxinas permite pasar a través del cuerpo sin generar una respuesta inflamatoria. Se describen ejemplos de antitoxinas, por ejemplo, en la Patente Estadounidense No. 6,310,043 de Bundle et al., incorporado aquí como referencia. Otros agentes efectivos contra las bacterias y otras toxinas pueden ser
5 efectivas y su efecto terapéutico se puede complementar mediante coadministración con los compuestos descritos aquí.

Dolor

10 Los compuestos se pueden administrar para tratar y/o evitar el dolor, que incluye dolor agudo, neurológico, inflamatorio, neuropático, y crónico. La actividad analgésica de los compuestos descritos aquí se puede demostrar en modelos de dolor inflamatorio persistente y de dolor neuropático, desarrollado como se describe en la Solicitud de Patente Publicada estadounidense No. 20010056084
15 A1 (Allgeier et al.), incorporado como referencia, en donde se demuestra hiperalgesia en el modelo de rata adyuvante de Freund completo de dolor inflamatorio e hiperalgesia mecánica en el modelo de ligado de nervio ciático parcial de ratón de dolor neuropático.

20 El efecto analgésico es adecuado para tratar dolor de varios géneros o etiología, en particular en tratar dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada, dolor neuropático, e hiperalgesia asociada, dolor crónico (por ejemplo, dolor crónico severo, dolor post-operativo, y dolor asociado con varias afecciones que incluyen cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña, y gota). El dolor
25 inflamatorio puede ser de diversos géneros, que incluye artritis y enfermedad reumatoide, teno-sinovitis, y vasculitis. El dolor neuropático incluye neuralgia

trigeminal o herpética, dolor de neuropatía diabética, causalgia, dolor de espalda baja, y síndromes de desaferenciación tal como avulsión del plexo braquial.

Neovascularización

5

El $\alpha 7$ NNR se asocia con neovascularización. La inhibición de neovascularización, por ejemplo, al administrar antagonistas (o en ciertas dosificaciones, agonistas parciales) del $\alpha 7$ NNR puede tratar o evitar afecciones caracterizadas por neovascularización o angiogenia indeseable. Tales afecciones pueden incluir aquellas caracterizadas por angiogenia inflamatoria y/o angiogenia inducida por isquemia. La neovascularización asociada con crecimiento de tumor también se puede inhibir al administrar aquellos compuestos descritos aquí que la función como antagonistas o agonistas parciales de $\alpha 7$ NNR.

15

El antagonismo específico de la actividad específica $\alpha 7$ NNR reduce la respuesta angiogénica a la inflamación, isquemia, y neoplasia. Se puede encontrar la guía relacionada con sistemas de modelo animal apropiados para evaluar los compuestos descritos aquí, por ejemplo, en Heeschen, C. et al., "A novel angiogenic pathway mediated by non- neuronal nicotinic acetylcholine receptors," J. Clin. Invest. 110(4):527-36 (2002), incorporado aquí como referencia con relación a la descripción de la inhibición específica $\alpha 7$ de angiogenia y modelamiento celular (in vitro) y animal de actividad angiogénica relevante a enfermedad humana, especialmente el modelo de tumor de pulmón de Lewis (in vivo, en ratones - ver, en particular, páginas 529, y 532-533).

25

Los tipos de tumor representativos que se pueden tratar utilizando los compuestos descritos aquí incluyen NSCLC, cáncer de ovario, cáncer pancreático,

carcinoma de mama, carcinoma de colon, carcinoma de recto, carcinoma de pulmón, carcinoma orofaríngeo, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma de esófago, carcinoma de estómago, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de vejiga, carcinoma de conducto biliar, de carcinoma intestino delgado, carcinoma del tracto urinario, carcinoma de riñón, carcinoma de vejiga, carcinoma de urotelio, carcinoma de tracto genital femenino, carcinoma de pélvico, carcinoma de útero, carcinoma de ovario, coriocarcinoma, enfermedad trofoblástica gestacional, carcinoma de tracto genital masculino, carcinoma de próstata, carcinoma de vesículas seminales, carcinoma testicular, tumores de célula germinal, carcinoma glanglio endocrino, carcinoma tiroide, carcinoma adrenal, carcinoma de glándula pituitaria, carcinoma de piel, hemangiomas, melanomas, sarcomas, sarcoma de tejido blando y hueso, sarcoma de Kaposi, tumores del cerebro, tumores de los nervios, tumores de los ojos, tumores de las meninges, astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas, meningiomas, tumores sólidos provenientes de tumores hematopoyéticos (tal como leucemias, cloromas, plasmacitomas, y las placas y tumores de micosis fungoides y linfoma de célula T cutánea/leucemia), y tumores sólidos provenientes de linfomas.

Los compuestos también se pueden administrar en conjunto con otras formas de tratamiento anticáncer, que incluyen la coadministración con agentes antitumor antineoplásico tal como cis-platina, adriamicina, daunomicina, y similares, y/o agentes anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), tal como se conocen en la técnica.

Los compuestos se pueden administrar en tal una forma que ellos se objetivan en el sitio del tumor. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar

en microesferas, micropartículas o liposomas conjugado con varios anticuerpos que dirigen las micropartículas al tumor. Adicionalmente, los compuestos pueden estar presentes en microesferas, micropartículas o liposomas que se cortan apropiadamente para pasar a través de las arterias y venas, pero se presenta en los glóbulos capilares que rodean los tumores y administran los compuestos localmente al tumor. Tales dispositivos de suministro de fármaco se conocen en la técnica.

Otros Trastornos

10

Adicionalmente para tratar trastornos del SNC, inflamación, neovascularización, y dolor, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para evitar o tratar ciertas otras afecciones, enfermedades, y trastornos en los que los NNR juegan un papel. Ejemplos incluyen trastornos autoinmunes tal como Lupus, trastornos asociados con liberación de citoquina, caquexia secundaria a la infección (por ejemplo, como ocurre en SIDA, complejo relacionado con SIDA y neoplasia), trastornos metabólicos, que incluyen diabetes tipo I, diabetes tipo II, síndrome metabólico, obesidad, o hiperglicemia, pemfitis, incontinencia urinaria, enfermedades retinales, enfermedades infecciosas, miastenia, síndrome de Eaton-Lambert, hipertensión, osteoporosis, vasoconstricción, vasodilatación, arritmias cardíacas, bulimia, anorexia así como también aquellas indicaciones establecidas en la Solicitud PCT publicada WO 98/25619, incorporada aquí como referencia con referencia a tales trastornos. Los compuestos de esta invención también se pueden administrar para tratar convulsiones tal como aquellas que son sintomáticas de epilepsia, y para tratar afecciones tal como sífilis y enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Usos Diagnósticos

Los compuestos se pueden utilizar en composiciones diagnósticas, tal como sondas, particularmente cuando ellas se modifican por incluir marcas apropiadas.

- 5 Se pueden utilizar sondas, por ejemplo, para determinar el número relativo y/o la función de receptores específicos, particularmente el subtipo de receptor $\alpha 7$. Para este propósito los compuestos de la presente invención más preferiblemente se marcan con un grupo funcional isotópico radioactivo tal como $^{11}\text{C}_1$ $^{18}\text{F}_1$ $^{76}\text{Br}_1$ ^{123}I o ^{125}I .

10

- Los compuestos administrados se pueden detectar utilizando métodos de detección conocidos apropiados para la marca utilizada. Ejemplos de métodos de detección incluyen topografía de emisión de posición (PET) y tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT). Las radiomarcas descritas
- 15 anteriormente son útiles en formación de imagen PET (por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F o ^{76}Br) y SPECT (por ejemplo, ^{123}I), con vidas útiles de aproximadamente 20.4 minutos para ^{11}C , aproximadamente 109 minutos para ^{18}F , aproximadamente 13 horas para ^{123}I , y aproximadamente 16 horas para ^{76}Br . Una actividad altamente específica se desea para visualizar los subtipos de receptor seleccionados en
- 20 concentraciones no saturantes. Las dosis administradas típicamente están por debajo del rango tóxico y proporcionan imágenes de alto contraste. Los compuestos se espera que son capaces de administración en niveles no tóxicos. La determinación de la dosis se lleva a cabo en una forma conocida por un experto en la técnica de formación de imagen radiomarcada. Ver, por ejemplo,
- 25 Patente Estadounidense No. 5,969,144 de London et al., incorporada aquí como referencia con respecto a la administración de tales compuestos.

Los compuestos se pueden administrar utilizando técnicas conocidas. Ver, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 5,969,144 de London et al., como se nota, incorporado como referencia con respecto a tal administración. Los compuestos se pueden administrar en composiciones de formulación que incorporan otros ingredientes, tal como aquellos tipos de ingredientes que son útiles en formular una composición diagnóstica. Los compuestos útiles de acuerdo con llevar a cabo la presente invención se emplean más preferiblemente en formas de alta pureza. Ver, Patente Estadounidense No. 5,853,696 de Elmalch et al., incorporada aquí como referencia con respecto a tal análisis.

10

Después los compuestos se administran a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano), la presencia de aquel compuesto dentro del sujeto se puede formar en imagen y se cuantifica por técnicas apropiadas con el fin de indicar la presencia, cantidad, y funcionalidad de subtipos de NNR seleccionados. Adicionalmente a los humanos, los compuestos también se pueden administrar a los animales, tal como ratones, ratas, perros, y monos. Se puede llevar a cabo la formación de imagen SPECT y PET utilizando cualquier técnica y aparato apropiado. Ver Villemagne et al., In: Arneric et al. (Eds.) Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities, 235-250 (1998) y Patente Estadounidense No. 5,853,696 de Elmalch et al., cada una de las cuales se incorpora como referencia, para una descripción de técnicas de formación de imagen representativas.

15
20

Los compuestos radiomarcados unidos con alta afinidad a subtipos selectivos NNR (por ejemplo, $\alpha 7$) y preferiblemente exhiben unión no específica insignificante a otros subtipos de receptor colinérgico nicotínico (por ejemplo, aquellos subtipos de receptor asociados con músculo y ganglio). Como tal, los compuestos se pueden utilizar como agentes para formación de imagen no

25

invasiva de subtipos de receptor colinérgico nicotínico dentro del cuerpo de un sujeto, particularmente dentro del cerebro para diagnóstico asociado con una variedad de enfermedades y trastornos del SNC.

- 5 En un aspecto, se pueden utilizar composiciones diagnósticas en un método para diagnosticar la enfermedad en un sujeto, tal como un paciente humano. El método involucra administrar a aquel paciente un compuesto detectablemente marcado como se describe aquí, y detectar la unión de aquel compuesto en subtipos NNR seleccionados (por ejemplo, subtipo del receptor $\alpha 7$).
- 10 Aquellos expertos en la técnica para utilizar herramientas diagnósticas, tal como PET y SPECT, se puede utilizar los compuestos radiomarcados descritos aquí para diagnosticar una amplia variedad de afecciones y trastornos, que incluyen afecciones y trastornos asociados con disfunción de los sistemas nerviosos central y autonómico. Tales trastornos incluyen una amplia variedad de enfermedades del
- 15 SNC y trastornos, que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y esquizofrenia. Estas y otras enfermedades y trastornos representativos que se pueden evaluar incluyen aquellos que se establecen en la
- Patente Estadounidense No. 5,952,339 de Bencherif et al., incorporada aquí como referencia.

20

- En otro aspecto, se pueden utilizar composiciones diagnósticas en un método para monitorear los subtipos de receptor nicotínico selectivos de un sujeto, tal como un paciente humano. El método involucra administrar un compuesto detectablemente marcado como se describe aquí en aquel paciente y detectar la
- 25 unión de aquel compuesto a subtipos de receptor nicotínico seleccionados a saber, el subtipo de receptor $\alpha 7$.

Unión del Receptor

Los compuestos de esta invención se pueden utilizar como ligandos de referencia en ensayos de unión para compuestos que unen a subtipos NNR, particularmente el subtipo del receptor $\alpha 7$. Para este propósito los compuestos de esta invención se marcan preferiblemente con un grupo funcional isotópico radioactivo tal como ^3H , o ^{14}C .

V. Ejemplos sintéticos

Se proporcionan los siguientes ejemplos sintéticos para ilustrar la presente invención y no se deben construir como limitantes del alcance de estos. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes están en peso, a menos que se anote otra cosa. Todas las soluciones son acuosas a menos que se anote otra cosa.

Ejemplo 1 : Síntesis a escala pequeña de (2S, 3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida (Compuesto A) y su enantiómero, (2R, 3S)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida

2-((3-Piridinil)metileno)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

Se disuelve Hidróxido de potasio (56 g, 0.54 mol) en metanol (420 mL). Se agrega clorhidrato de 3-Quinuclidinona (75 g, 0.49 mol) y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se agrega 3-Piridinacarboxaldehído (58 g, 0.54 mol) y la mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción llega a ser amarilla durante este periodo, con sólidos en torta en las

paredes del matraz. Los sólidos se raspan de las paredes y se rompen los trozos. Con agitación rápida, se agrega agua (390 mL). Cuando los sólidos se disuelven, la mezcla se enfría a 4° C durante la noche. Los cristales se recolectan mediante filtración, se lavan con agua, y se secan al aire para obtener 80 g de sólido
5 amarillo. Se obtiene un segundo cultivo (8 g) mediante la concentración del filtrado a -10% de su volumen formado y se enfría a 4° C durante la noche. Ambos cultivos son suficientemente puros para transformación adicional (88 g, 82% de rendimiento).

2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

10

Se suspende 2-((3-Piridinil)metileno)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (20 g, 93 mmol) en metanol (200 mL) y se trata con 46 mL de 6 de M ácido clorhídrico. Se agrega 10% de Paladio sobre carbono (1.6 g) y la mezcla se agita bajo 25 psi hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtra a través de tierra diatomácea, y el
15 disolvente se remueve del filtrado mediante evaporación rotatoria. Esto proporciona clorhidrato 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona crudo, como una goma blanca (20 g), que se trata posteriormente con 2 M de hidróxido de sodio (50 mL) y cloroformo (50 mL) y se agita durante una hora. La capa de cloroformo se separa, y la fase acuosa se trata con 2 M de hidróxido de sodio (~5
20 mL, suficiente para elevar el pH a 10) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml). Esta mezcla acuosa se extrae con cloroformo (3 x 10 mL), y los extractos de cloroformo combinados se secan (sulfato de magnesio anhidro) y se concentran mediante evaporación rotatoria. El residuo (18 g) se disuelve en éter caliente (320 mL) y se enfría a 4° C. El sólido blanco se filtra, se lava con una porción pequeña
25 de éter frío y se seca al aire. La concentración del filtrado a -10% de su volumen formado y enfriado a 4° C produce un segundo cultivo. Se obtiene una producción combinada de 16 g (79%).

3- Amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano

A una solución agitada de 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona
5 (3.00 g, 13.9 mmol) en metanol seco (20 mL), bajo nitrógeno, se agrega a 1 M de
solución de cloruro de zinc en éter (2.78 mL, 2.78 mmol). Después de agitar a
temperatura ambiente durante 30 min, esta mezcla se trata con formato de amonio
sólido (10.4 g, 167 mmol). Después de agitar otra hora a temperatura ambiente, se
agrega cianoborohidruro de sodio sólido (1.75 g, 27.8 mmol) en porciones. La
10 reacción luego se agita a temperatura ambiente durante la noche y se termina
mediante la adición de agua (~ 5 mL). La reacción apagada se particiona entre 5
M de hidróxido de sodio (10 mL) y cloroformo (20 mL). La capa acuosa se extrae
con cloroformo (20 mL), y las capas orgánicas combinadas se secan (sulfato de
sodio), se filtran y se concentran. Esto deja 2.97 g de goma amarilla. El análisis
15 GCMS indica que el producto es una mezcla 1:9 de las aminas cis y trans, junto
con una pieza del alcohol correspondiente (98% de recuperación de masa total).

(2R,3S) y (2S,3R)-3-amino-2-(3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano

20 Se agrega ácido Di-p-toluoil- D-tartárico (5.33 g, 13.8 mmol) a una solución
agitada de 3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano crudo (6.00 g,
27.6 mmol de 1 :9 cis/trans) en metanol (20 mL). Después que se completa la
disolución, la solución clara luego se concentra en una masa sólida mediante
evaporación rotatoria. El sólido se disuelve en una cantidad mínima de metanol
25 hervido (~5 mL). La solución se enfría lentamente, primero a temperatura
ambiente (1 h), luego durante ~ 4 h a 5°C y finalmente a -5°C durante la noche. La
sal precipitada se recolecta mediante filtración por succión y se recristaliza a partir

de 5 mL de metanol. Se deja secar al aire 1.4 g del sólido blanco, que se particiona entre cloroformo (5 mL) y 2 M de hidróxido de sodio (5 mL). La capa de cloroformo y 5 mL de extracto de cloroformo de la capa acuosa se combinan, se secan (sulfato de sodio anhidro) y se concentran para dar un aceite incoloro (0.434 g). La pureza enantiomérica de esta base libre se determina mediante la conversión de una porción en su N-(terc-butoxicarbonil)-L- prolinamida, que luego se analiza para pureza diastereomérica (98%) utilizando LCMS.

El licor madre de la cristalización inicial se hace básica (~ pH 11) con 2 M de hidróxido de sodio y se extrae dos veces con cloroformo (10 mL). Los extractos de cloroformo se secan (sulfato de sodio anhidro) y se concentran para dar un aceite. Esta amina (3.00 g, 13.8 mmol) se disuelve en metanol (10 mL) y se trata con ácido di-p-toluoil-L-tartárico (2.76 g, 6.90 mmol). La mezcla se calienta para ayudar a la disolución y luego se enfría lentamente a -5°C, donde este permanece durante la noche. El precipitado se recolecta mediante filtración por succión, se recrystaliza a partir de metanol y se seca. Esto deja 1.05 g del sólido blanco. La sal se convierte en la base libre (rendimiento= 0.364 g), y la pureza enantiomérica (97%) se evalúa utilizando el método prolinamida, como se describió anteriormente para el otro enantiomérico.

Enantiómero A Trans de N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se agrega difenilclorofosfato (0.35 mL, 0.46 g, 1.7 mmol) en forma de gotas a una solución de ácido benzofuran-2-carboxílico (0.28 g, 1.7 mmol) y trietilamina (0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) en diclorometano seco (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, una solución de (2S,3R)-3-amino-2-((3-

(4)

piridinil)metil)-1- azabicyclo[2.2.2]octano (0.337 g, 1.55 mmol) (que se deriva de la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico) y se agrega trietilamina (0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, y luego se trata con 10% de hidróxido de sodio (1 mL). La mezcla bifásica se separa, y la capa orgánica se concentra en un evaporador centrífugo Genevac. El residuo se disuelve en metanol (6 mL) y se purifica por HPLC en una columna de gel de sílice C18, utilizando un gradiente de acetonitrilo/agua, que contiene 0.05% de ácido trifluoroacético, como eluyente. La concentración de las fracciones seleccionadas, se particiona del residuo resultante entre cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la evaporación del cloroformo da 0.310 g (42% de rendimiento) de polvo blanco (95% puro por GCMS). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1H), 7.66 (d, 1 H), 7.58 (dt, 1 H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.13 (dd, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 3.95 (t, 1H), 3.08 (m, 1 H), 2.95 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.03 (m, 1 H), 1.72 (m, 3H), 1.52 (m, 1 H).

Este material (enantiómero A trans) se determina luego que es idéntico, mediante análisis cromatográfico quiral, al material cuya configuración absoluta es 2S.3R (establecida por análisis cristalográfico de rayos x).

Enantiómero B trans de N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se agrega difenilclorofosfato (96 µL, 124 mg, 0.46 mmol) en forma de gotas a una solución del ácido benzofuran-2-carboxílico (75 mg, 0.46 mmol) y trietilamina (64 µL, 46 mg, 0.46 mmol) en diclorometano seco (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 min, una solución de (2R,3S)-3-amino-2-

148

((3-piridinil)metil)-1- azabicyclo[2.2.2]octano (0.10 g, 0.46 mmol) (que se deriva de la sal de ácido di-p-toluoil-L-tartárico) y se agrega trietilamina (64 μ L, 46 mg, 0.46 mmol) en diclorometano seco (1 mL). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, y luego se trata con 10% de hidróxido de sodio (1 mL). La mezcla bifásica se separa, y la capa orgánica y un extracto de cloroformo (2 mL) de la capa acuosa se concentran mediante evaporación rotatoria. El residuo se disuelve en metanol y se purifica por HPLC en una columna de gel de sílice C18, utilizando un gradiente de acetonitrilo/agua, que contiene 0.05% de ácido trifluoroacético, como eluyente. La concentración de las fracciones seleccionadas, se particiona del residuo resultante entre cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la evaporación del cloroformo da 82.5 mg (50% de rendimiento) de un polvo blanco. El espectro de RMN es idéntico a aquel obtenido para el isómero 2S,3R. Ya que el precursor inmediato de este material (enantiómero B trans) es enantiomérico al precursor inmediato del compuesto 2S,3R (enantiómero A trans), la configuración absoluta del enantiómero B trans se presume que es 2R,3S.

Ejemplo 2: Síntesis a gran escala de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida y sal p-toluenesulfonato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-benzofuran-2-carboxamida

2-((3-Piridinil)metileno)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

Se agregan clorhidrato de 3-Quinuclidinona (8.25 kg, 51.0 mol) y metanol (49.5 L) a un matraz de reacción de vidrio de 100 L, bajo una atmósfera de nitrógeno, equipada con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y

149

condensador. Se agrega hidróxido de potasio (5.55 kg, 99.0 mol) por vía de un embudo de polvo durante un periodo aproximadamente de 30 min, que resulta en una elevación en la temperatura de reacción de 50° C a 56° C. Durante un periodo aproximadamente de 2 h, se agrega 3-piridinacarboxaldehído (4.80 kg, 44.9 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agita a 20° C $\pm$ 5° C durante un mínimo de 12 h, como la reacción se monitorea mediante cromatografía de capa delgada (TLC). Luego de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de un embudo de vidrio sinterizado y la torta de filtro se lava con metanol (74.2 L). El filtrado se concentra, se transfiere a un matraz de reacción, y se agrega agua (66.0 L). La suspensión se agita durante un mínimo de 30 min, se filtra, y la torta de filtro se lava con agua (90.0 L) hasta que el pH elevado es 7-9. El sólido se seca bajo vacío a 50° C $\pm$ 5° C durante un mínimo de 12 h para dar 8.58 kg (89.3%) de 2-((3-piridinil)metileno)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona.

15 Sal di-p-toluoil-D-tartrato de (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

Se agregan 2-((3-Piridinil)metileno)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (5.40 kg, 25.2 mol) y metanol (40.5 L) a un frasco de reacción de 72L bajo una atmósfera inerte equipada con un agitador mecánico, sonda de temperatura, sistema regulador de gas de baja presión, y calibrador de presión. El espacio superior se llena con nitrógeno, y la mezcla se agita para obtener una solución amarilla clara. Al matraz se agrega 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (270 g). La atmósfera del reactor se evacua utilizando una bomba de vacío, y el espacio superior se reemplaza con hidrógeno de 10 a 20 pulgadas de presión del agua. La evacuación y presurización con hidrógeno se repite dos veces más, se deja el reactor bajo 20 pulgadas de presión del agua de gas de hidrógeno después de la

tercera presurización. La mezcla de reacción se agita a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 12 h, y la reacción se monitorea por vía de TLC. Luego de la terminación de la reacción, la suspensión se filtra a través de un lecho de Celite[®]545 (1.9 kg) en un embudo de vidrio sinterizado, y la torta de filtro se lava con metanol (10.1 L). El filtrado se concentra para obtener un semisólido que se transfiere, bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de reacción de 200 L ajustado con un agitador mecánico, condensador, y sonda de temperatura. El semisólido se disuelve en etanol (57.2 L), y se agrega ácido di-p-toluoil- D-tartárico (DTTA) (9.74 kg, 25.2 mol). La mezcla de reacción agitada se calienta en reflujo durante un mínimo de 1 h, y durante un mínimo adicional de 12 h mientras la reacción se enfría entre 15°C y 30°C . La suspensión se filtra utilizando un filtro de mesa, y la torta de filtro se lava con etanol (11.4 L). El producto se seca bajo vacío a temperatura ambiente para obtener 11.6 kg (76.2% de rendimiento, 59.5% factorizado para pureza de sal di-p-toluoil-D-tartrato de (2S)-2- ((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona.

Sal di-o-toluoil-D-tartrato de (2S,3R)-3-Amino-2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano

Se agregan agua (46.25 L) y bicarbonato de sodio (4.35 kg, 51.8 mol) a un matraz de 200 L. Luego que se completa la disolución, se agrega diclorometano (69.4 L). Se agrega sal di-p-toluoil-D-tartrato de (2S)-2- ((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (11.56 kg, 19.19 mol), y la mezcla de reacción se agita durante entre 2 min y 10 min. Las capas se les permiten separar durante un mínimo de 2 min (se agrega agua adicional (20 L) cuando sea necesario para particionar las capas). La fase orgánica se remueve y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se agrega diclorometano (34.7 L) a la fase acuosa restante, y la

|S|

suspensión se agita durante entre 2 min y 10 min. Las capas se les permiten separar durante entre 2 min y 10 min. De nuevo, la fase orgánica se remueve y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La extracción de la fase acuosa con diclorometano (34.7 L) se repite una vez más, como se hizo anteriormente. Las

5 muestras de cada extracción se presentan para análisis HPLC quiral.

El sulfato de sodio se remueve mediante filtración, y los filtrados se concentran para obtener (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (4.0 kg) como un sólido.

10

El (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (3.8 kg) se transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 100 L limpio, bajo una atmósfera de nitrógeno, ajustado con un agitador mecánico y sonda de temperatura. Se agregan tetrahidrofurano anhidro (7.24 L) y (+)-(R)- α -metilbencilamina (2.55 L, 20.1 mol).

15 Se agrega isopropóxido de Titanio (IV) (6.47 L, 21.8 mol) a la mezcla de reacción agitada durante un periodo de 1 h. La reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante un mínimo de 12 h. Se agrega etanol (36.17 L) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfría por debajo de -5°C , y se agrega borohidruro de sodio (1.53 kg, 40.5 mol) en porciones, se mantiene la temperatura

20 de la reacción por debajo de 15°C (esta adición toma varias horas). La mezcla de reacción luego se agita a $15^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 1 h. La reacción se monitorea mediante HPLC, y luego de la terminación de la reacción (como se indica por menos de 0.5% de (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona restante), se agrega 2 M de hidróxido de sodio (15.99 L) y la mezcla se agita

25 durante un mínimo de 10 min. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de Celite[®]545 en un embudo tabletop. La torta de filtro se lava con etanol (15.23 L), y el filtrado se concentra para obtener un aceite.

152

El concentrado se transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 100 L limpio equipado con un agitador mecánico y sonda de temperatura bajo una atmósfera inerte. Se agrega agua (1 L), y la mezcla se enfría a $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se
5 agrega 2 M de ácido clorhídrico (24 L) a la mezcla para ajustar el pH de la mezcla a pH 1. La mezcla luego se agita durante un mínimo de 10 min, y 2 M de hidróxido de sodio (24 L) se agrega lentamente para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. La mezcla se agita durante un mínimo de 10 min, y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 15.23 L). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio
10 anhidro (2.0 kg), se filtran, y se concentran para dar (2S,3R)-N-((1R)-feniletíl)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (4.80 kg, 84.7% de rendimiento).

El (2S,3R)-N-((1R)-feniletíl)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-
15 azabicyclo[2.2.2]octano se transfiere a un matraz de vidrio de 22 L equipado con un agitador mecánico y sonda de temperatura bajo una atmósfera inerte. Se agrega agua (4.8 L), y la mezcla agitada se enfría a $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se agrega lentamente ácido clorhídrico concentrado (2.97 L) al matraz de reacción, se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de 25°C . La solución resultante
20 se transfiere a un matraz de reacción de 72 L que contiene etanol (18 L), equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y condensador bajo una atmósfera inerte. Al matraz se agrega 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (311.1 g) y ciclohexeno (14.36 L). La mezcla de reacción se calienta a reflujo solo durante un mínimo de 12 h, y la reacción se monitorea mediante TLC.
25 Luego de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfría por debajo de 45°C , y se filtra a través de un lecho de Celite[®] 545 (1.2 kg) en un embudo de vidrio sinterizado. La torta de filtro se enjuaga con etanol (3 L) y el filtrado se

153

concentra para obtener una fase acuosa. Se agrega agua (500 mL) al filtrado concentrado, y esta capa acuosa combinada se lava con terc-butil metil éter (MTBE) (2 x 4.79 L). Se agrega 2 M de hidróxido de sodio (19.5 L) a la fase acuosa para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. La mezcla luego se agita durante 5 un mínimo de 10 min. La fase acuosa se extrae con cloroformo (4 x 11.96 L), y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro (2.34 kg). El filtrado se filtra y se concentra para obtener (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (3.49 kg, > rendimiento cuantitativo) como un aceite.

10 El (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano se transfiere a un matraz de reacción de 100 L limpio equipado con un agitador mecánico, condensador, y sonda de temperatura bajo una atmósfera inerte. Se agregan etanol (38.4 L) y ácido di-p-toluoil- D-tartárico (3.58 kg, 9.27 mol). La mezcla de reacción se calienta en reflujo gentil durante un mínimo de 1 h. La 15 mezcla de reacción luego se agita durante un mínimo de 12 h mientras esta se enfría entre 15° C y 30° C. La suspensión resultante se filtra, y la torta de filtro se lava con etanol (5.76 L). La torta de filtro se transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 100 L limpio equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y condensador bajo una atmósfera inerte. Se agrega una solución de 9:1 20 etanol/agua (30.7 L), y la suspensión resultante se calienta en reflujo gentil durante un mínimo de 1 h. La mezcla de reacción luego se agita durante un mínimo de 12 h mientras se enfría entre 15° C y 30° C. La mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con etanol (5.76 L). El producto se recolecta y se seca bajo vacío a 50° C ± 5° C durante un mínimo de 12 h para dar 5.63 kg (58.1% de rendimiento) 25 de sal di-p-toluoil-D-tartrato de (2S,3R)-3-amino-2- ((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano.

(2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se agregan sal di-p-toluoil-D- tartrato de (2S,3R)-3-Amino-2-((3-
5 piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (3.64 kg, 5.96 mol) y 10% de solución de
cloruro de sodio acuosa (14.4 L, 46.4 mol) a un matraz de reacción de vidrio de 72
L equipado con un agitador mecánico bajo una atmósfera inerte. Se agrega 5 M de
Hidróxido de sodio (5.09 L) a la mezcla agitada para ajustar el pH de la mezcla a
pH 14. La mezcla luego se agita durante un mínimo de 10 min. La solución acuosa
10 se extrae con cloroformo (4 x 12.0 L), y las capas orgánicas combinadas se secan
sobre sulfato de sodio anhidro (1.72 kg). Las capas orgánicas combinadas se
filtran, y el filtrado se concentra para obtener (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-
1-azabicyclo[2.2.2]octano (1.27 kg) como un aceite.

15 El (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano se
transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 50 L equipado con un agitador
mecánico bajo una atmósfera inerte. Se agregan diclorometano (16.5 L),
triethylamina (847 mL, 6.08 mol), ácido benzofuran-2-carboxílico (948 g, 5.85 mol) y
hexafluorofosfato O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,1-tetrametiluronio (HBTU) (2.17 kg,
20 5.85 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agita durante un mínimo de 4 h a
temperatura ambiente, y la reacción se monitorea mediante HPLC. Luego de la
terminación de la reacción, se agrega 10% de carbonato de potasio acuoso (12.7
L, 17.1 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita durante un mínimo de 5
min. Las capas se separan y la fase orgánica se lava con 10% de solución salina
25 (12.7 L). Las capas se separan y la fase orgánica se enfría a 15° C ± 10° C. Se
agrega lentamente 3 M de ácido clorhídrico (8.0 L) a la mezcla de reacción para
ajustar el pH de la mezcla a pH 1. La mezcla luego se agita durante un mínimo de

158

5 min, y las capas se les permiten particionar durante un mínimo de 5 min. Los sólidos se filtran utilizando un filtro de mesa. Las capas del filtrado se separan, y la fase acuosa y los sólidos del embudo se transfieren al matraz de reacción. Se agrega lentamente 3 M de hidróxido de sodio (9.0 L) al matraz en porciones para
5 ajustar el pH de la mezcla a pH 14. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 16.5 L). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro (1.71 kg). La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra para dar (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida (1.63 kg, 77.0% de rendimiento) como un sólido amarillo.

10

(2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida p-toluenesulfonato

Se agregan (2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-
15 il)benzofuran-2- carboxamida (1.62 kg, 4.48 mol) y diclorometano (8.60 kg) en una bombona. El porcentaje peso/peso del material en la solución se determina a través de análisis HPLC. La solución se concentra en un aceite, se agrega acetona (4 L), y la mezcla se concentra en un sólido aceitoso. Se agrega acetona adicional (12 L) al sólido aceitoso en bulbo evaporador rotatorio, y la suspensión
20 resultante se transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 50 L con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura, y condensador bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calienta a 50° C ± 5° C. Se agrega agua (80.7 g) a la solución, y se agita durante un mínimo de 10 min. Se agrega ácido p- toluenosulfónico (853 g, 4.44 mol) a la mezcla de reacción en porciones
25 durante aproximadamente 15 min. La mezcla de reacción se calienta en reflujo y se mantiene a esta temperatura durante un mínimo de 30 min para obtener una solución. La reacción se enfría a 40° C ± 5° C durante aproximadamente 2 h. se

156

agrega acetato Isopropilo (14.1 L) durante aproximadamente 1.5 h. La mezcla de reacción se enfría lentamente a temperatura ambiente durante un mínimo de 10 h.

La mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con acetato isopropilo (3.5 L). El producto aislado se seca bajo vacío a $105^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante entre 2 h y 9 h para

5 dar 2.19 kg (88.5% de rendimiento) de p- toluenesulfonato (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, pf $226-228^{\circ}\text{C}$.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8.29 (s, 1 H), 7.78 (m, J = 5.1, 1 H), 7.63 (d, J = 7.9, 1H), 7.54 (d, J = 7.8, 1 H), 7.49 (d, J = 8.1, 2H), 7.37 (m, J = 8.3, 1H), 7.33 (m, J = 8.3, 6.9, 1.0, 1H), 7.18 (m, J = 7.8, 6.9, 1.0, 1H), 7.14 (d, J = 8.1, 2H), 7.09 (s, 1 H),

10 6.99 (dd, J = 7.9, 5.1, 1 H), 4.05 (m, J = 7.7, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 13.2, 4.7, 1 H), 3.02 (dd, J = 13.2, 11.5, 1 H),

2.19 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (m, 1 H). ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 157.2, 154.1, 150.1, 148.2, 146.4, 145.2, 138.0, 137.0, 130.9, 128.2 (2), 126.9, 126.8, 125.5 (2), 123.7, 123.3, 122.7, 111.7, 100.7, 61.3, 50.2, 48.0, 40.9, 33.1,

15 26.9, 21.5, 20.8, 17.0.

Las muestras de este material se convierten en la base libre del Compuesto

A (para uso en estudios de sección de sal) mediante tratamiento con hidróxido de sodio acuoso y extracción con cloroformo. A través de la evaporación del

20 cloroformo deja un polvo blancuzco, pf $167-170^{\circ}\text{C}$, con las siguientes características espectrales: Electrorociado de ión Positivo MS $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ión m/z =

362. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J = 1.6, 4.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.63 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (m, J = 8.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.33

25 (m, J = 7.7, 7.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 4.7, 7.7 Hz, 1 H), 3.71 (m, J = 7.6 Hz, 1H),

3.11 (m, 1H), 3.02 (m, 1 H), 2.80 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.55 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.26 (m, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz,

DMSO-d₆) δ 158.1, 154.1, 150.1, 149.1, 146.8, 136.4, 135.4, 127.1, 126.7, 123.6, 122.9, 122.6, 111.8, 109.3, 61.9, 53.4, 49.9, 40.3, 35.0, 28.1, 26.1, 19.6.

La sal de monoclóhidrato del Compuesto A (ver Ejemplo 5) se presenta para análisis cristalográfico de rayos x. La estructura de cristal resultante (mostrada en las Figuras 10A y 10B, respectivamente) establece la configuración 2S,3R absoluta del Compuesto A.

Ejemplo 3: Síntesis de sal de fosfato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

A un matraz de fondo redondo se agrega (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (8.18 g, 22.6 mmol) y 2-propanol (180 mL). La mezcla se agita y se calienta a 65-70° C hasta que se han disuelto todos los sólidos. La solución se agita vigorosamente a 65-70° C, y se agrega ácido fosfórico (1.65 mL, 24.3 mmol) en forma de gotas mediante pipeta. Inmediatamente, se forma un sólido granular blanco. La mezcla se agita a 65-70° C durante 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente (23°C) y se agita durante 24 h adicionales. Los sólidos blancos se recolectan mediante filtración por succión, la torta de filtro se lava con 2-propanol (20 mL) y el sólido se seca al aire durante por lo menos 1 h. El sólido se seca adicionalmente en un horno de vacío a 75° C durante la noche (16 h) para dar 10.7 g del producto (>rendimiento cuantitativo), pf 265-273° C con descomposición, con cambios de cristalinidad observados a ~180° C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) indica la presencia de 2-propanol (solvato fuerte), que puede explicar el mayor rendimiento cuantitativo. El análisis LC quiral da una pureza de 97.1% (270 nm).

Ejemplo 4: Síntesis de sal de maleato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se agrega ácido maleico (0.067 g, 0.630 mmol) a una pasta caliente de
5 (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-
carboxamida (0.203 g, 0.560 mmol) en acetato isopropilo (2 mL), depositando
sólidos blancos finos, junto con un residuo pegajoso. Se agregan acetato
isopropilo adicional (3 mL) y ácido maleico (0.006 g), y la mezcla se calienta en
reflujo, se agrega isopropanol (5 mL) en reflujo. La mezcla resultante de los
10 sólidos blancos se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y los sólidos se lavan
con acetato isopropilo (2 mL). El producto se seca bajo vacío a 60° C durante 18 h
para dar 0.228 g de un sólido blancuzco escamoso (84.7% de rendimiento), pf
180-182° C. ¹H RMN (DMSO-d₆) indica una estequiometría de monosal. Calculado
para C₂₂H₂₅N₃O₂·C₄H₄O₄: C, 65.40; H, 5.70; N, 8.80; Encontrado: C, 65.35, 65.29;
15 H, 5.86, 5.68; N, 8.69, 8.78.

Ejemplo 5: Síntesis de sales de clorhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

20 Monoclorhidrato: Se prepara una solución de ácido clorhídrico/THF al
agregar ácido clorhídrico concentrado (1.93 mL de 12M, 23.2 mmol) en forma de
gotas a 8.5 mL de THF congelado. La solución se calienta a temperatura
ambiente. A un matraz de fondo redondo se agrega (2S,3R)-N-(2-((3-
piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (8.49 g, 23.5
25 mmol) y acetona (85 mL). La mezcla se agita y se calienta a 45-50° C hasta que se
obtiene una solución completa. La solución de ácido clorhídrico/THF preparada
anteriormente se agrega en forma de gotas durante un periodo de 5 min, con THF

adicional (1.5 mL) utilizado en la transferencia. Los sólidos blancos granulares se empiezan a formar durante la adición de la solución de ácido. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se agita durante la noche (16 h). Los sólidos se recolectan mediante filtración por succión, la torta de filtro se lava con acetona (10 mL), y el sólido se seca al aire con succión durante 30 min. El sólido se seca adicionalmente en un horno de vacío a 75° C durante 2 h para dar 8.79 g de los cristales blancos finos (94% de rendimiento), pf 255-262° C. El análisis LC quiral da una pureza de 98.8% (270 nm). ¹H-NMR (DMSOd₆) no muestra disolventes residuales y confirma mono estequiometría. ¹H RMN (300 MHz, DMSOd₆) δ 10.7 (broad s, 1H - quaternary ammonium), 8.80 (s amplio, 1 H - amida H), 8.54 (s, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.47 (m, 2H), 7.33 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.05-3.55 (m, 6H), 2.00-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). Un análisis cristalográfico de rayos x de esta sal establece la asignación estereoquímica y estequiometría (ver Figuras 10A y 10B).

Diclorhidrato: Se burbujea lentamente gas de cloruro de hidrógeno en una solución enfriada en hielo de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2- carboxamida (1.9 g, 5.3 mmol) en éter anhidro (25 mL). Se remueven los volátiles, primero en una corriente de nitrógeno y luego con alto vacío (hidróxido de sodio separado en línea a alto vacío). El residuo se tritura varias veces con volúmenes pequeños de éter anhidro (desechado), y el sólido restante se seca bajo alto vacío. Esto da 2.17 g (94% de rendimiento) de polvo blancuzco, pf 210-212° C (higroscópico). El análisis LC quiral da una pureza de 93.7% (270 nm). Electrorociado de ión Positivo MS [MH-H]⁺ ión m/z = 362. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9.15 (s, 1 H), 8.84 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 7.97 (t, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.35 (t, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.32 (m, 1H), 3.40-3.85 (m, 6H), 1.95-2.40 (m, 5H).

Ejemplo 6: Síntesis de sal hemogalactarato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

5 Se agrega ácido galactárico (múico) (36.3 mg, 0.173 mmol) a una solución de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). La mezcla se pone en reflujo cuando se agrega agua (8 gotas); luego la mezcla caliente se filtra a través de una almohadilla de algodón, que se enjuaga posteriormente con etanol
10 (1 mL). El enfriamiento cae para dar un precipitado. Los volátiles se remueven mediante evaporación rotatoria, y el residuo (espuma blanca) se tritura con isopropanol (desechado), y el sólido restante se disuelve en acetona/agua en reflujo (4 mL de 7:1). El enfriado lento a 5° C produce un sólido blanco, que se filtra, se lava con isopropanol (3 x 1 mL), y se seca bajo alto vacío. Esto deja 118
15 mg (73% de rendimiento) de placas blancas finas, pf 134-139° C. ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8.29 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (t, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 4.08 (s, 1H, ácido galactárico), 3.98 (d, 1 H), 3.77 (s, 1 H, ácido galactárico), 3.66 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 2.95-3.30 (m, 4H), 1.65-2.05 (m, 5H).

20

Ejemplo 7: Síntesis de sal D-tartrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se agrega ácido tartárico (25.6 mg, 0.173 mmol) a una solución de (2S,3R)-
25 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). La solución resultante se enfría lentamente a temperatura ambiente. No se precipitan los sólidos, ya que la

solución se concentra para dar una espuma blanca. Los intentos para cristalizar en isopropanol fallan. La espuma se disuelve en metanol y se agrega otro equivalente a la mitad de ácido tartárico (25.6 mg, 0.173 mmol). La mezcla se concentra para dar una espuma blanca, que no se cristalizaría a partir de las mezclas de metanol e isopropanol. El material concentrado (mezcla de líquido pegajoso y sólido) luego se suspende en acetato de etilo (1 mL), produciendo un sólido blanco. Este se aísla mediante filtración (lavado de acetato de etilo) y se seca en un horno de vacío (18 h a 40° C), para dar 141 mg (79.7% de rendimiento) de la estequiometría de mono sal (RMN), pf 136- 140° C. El análisis LC quiral da una pureza de 98.1% (270 nm). ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8.50 (s, 1 H), 8.01 (d, 1H), 7.86 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.56 (m, 2H), 7.38 (t, 1 H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.34 (s, 2H, ácido tartárico), 4.26 (d, 1 H), 3.95 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.15-3.55 (m, 4H), 1.90-2.30 (m, 5H).

Ejemplo 8: Síntesis de sal metanosulfonato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se agrega ácido metaesulfónico (33.2 mg, 0.346 mmol) a una solución de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-

carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). El enfriamiento falla en para producir un precipitado. La mezcla se pone en reflujo, y la mezcla caliente se filtra a través de una almohadilla de algodón, que se enjuaga posteriormente con metanol (1 mL). Los volátiles se remueven mediante evaporación rotatoria, y el residuo (espuma amarilla clara) se disuelve en isopropanol caliente (1 mL). De nuevo, el enfriamiento falla en dar un precipitado. Se evapora el isopropanol, y el residuo se suspende en acetona (1 mL). La filtración y el secado en horno de vacío (18 h a 50° C) da 146 mg (92.5% de rendimiento) del sólido beige claro, pf

240-243° C. ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.01 (m, 1H), 4.09 (d, 1 H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 2.67 (s, 3H, ácido metanosulfónico), 1.75-2.15 (m, 5H).

5

Ejemplo 9: Síntesis de sal D-mandelato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se agrega ácido D-mandélico (52.6 mg, 0.346 mmol) a una solución de
10 (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-
carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). La dilución con
acetato de etilo (4 mL) y el enfriamiento falla en producir un precipitado. Se
remuden los volátiles mediante evaporación rotatoria, y el residuo (espuma
blanca) se disuelve en isopropanol caliente (0.5 mL). El enfriamiento a 5° C
15 produce cristales blancos que se recolectan mediante filtración por succión. El
secado en horno de vacío (18 h a 45° C) da 111 mg (62.4% de rendimiento) de
sólido beige claro, pf 188.5-193°C. ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8.33 (s, 1H), 7.83
(s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.60 (d, 1 H), 7.27 (m, 8H, incluye ácido mandélico), 7.12 (s,
1 H), 7.01 (m, 1 H), 4.85 (s, 1H, ácido mandélico), 4.10 (d, 1 H), 3.75 (m, 1 H),
20 3.48 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 1.75-2.15 (m, 5H).

Ejemplo 10: Síntesis de sal R-camforsulfonato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

25 Se agrega ácido R-10-Camforsulfónico (80.3 mg, 0.346 mmol) a una
solución de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-
carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). El enfriamiento falla

en depositar cualquier precipitado. Se remueven los volátiles mediante evaporación rotatoria, y el residuo (espuma blanca) se disuelve en isopropanol caliente (0.5 mL). El enfriamiento a 5° C produce unos pocos cristales blancos y una suspensión lechosa. Raspar los lados del matraz con una espátula transforma
5 eventualmente la mezcla en una masa espesa de cristales blancos finos. Se agregan otros 0.5 mL de isopropanol, y los cristales se recolectan mediante filtración por succión. El secado en horno de vacío (5 h a 70° C, seguido por 2 h a 110° C) da 193 mg (93.8% de rendimiento) del sólido blanco, pf 149.5-156° C. ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8.30 (s, 1H), 7.79 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36
10 (m, 2H), 7.18 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.07 (d, 1H), 3.73 (m, 1 H), 3.45 (m, 2H), 3.95-3.35 (m, 5H, incluye ácido camforsulfónico), 2.64 (d, 1H, ácido camforsulfónico), 2.22 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 8H, incluye ácido camforsulfónico), 1.45 (m, 1H, ácido camforsulfónico), 1.25 (m, 1 H, ácido camforsulfónico), 0.85 (s, 3H, ácido camforsulfónico), 0.68 (s, 3H, ácido camforsulfónico).

15

Ejemplo 11: Síntesis de sal S-camforsulfonato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se agrega ácido S-10- camforsulfónico (80.3 mg, 0.346 mmol) a una
20 solución de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). La dilución con acetato de etilo (4 mL) y el enfriamiento falla en depositar cualquier precipitado. Se remueven los volátiles mediante evaporación rotatoria, y el residuo (espuma blanca) se disuelve en isopropanol caliente (1.5 mL). El enfriamiento a 5° C
25 produce cristales blancos. La mezcla se concentra a -0.5 mL y se enfría de nuevo a 5° C. El sólido luego se recolecta mediante filtración por succión y se seca en vacío, inicialmente 18 h a 45° C, pero luego a temperaturas sucesivamente altas

(finalmente a 110° C) para remover isopropanol residual. Esto proporciona 143 mg (69.7% de rendimiento) del sólido blanco, pf 153.5-157° C. ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8.29 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 1 H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 1 H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (m, 1 H), 4.05 (d, 1 H), 3.73 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.95-3.35 (m, 5H, incluye ácido camforsulfónico), 2.67 (d, 1 H, ácido camforsulfónico), 2.23 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 8H, incluye ácido camforsulfónico), 1.46 (m, 1 H, ácido camforsulfónico), 1.25 (m, 1 H, ácido camforsulfónico), 0.84 (s, 3H, ácido camforsulfónico), 0.64 (s, 3H, ácido camforsulfónico).

Utilizando procedimientos similares a aquellos reportados anteriormente (ejemplos 3-11), se caracterizan varias otras formas de sal. Los resultados de estas preparaciones se reportan en los ejemplos 12-14.

Ejemplo 12: Síntesis de sal de sulfato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se precipita una sal de sulfato de una mezcla de acetato isopropilo y agua. pf 278° C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s amplio, 1 H, amida), 8.56 (dd, 1 H), 8.24 (t, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1 H), 7.21 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.10-3.60 (m, 5H), 2.05 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 1 H).

Ejemplo 13: Síntesis de sal ketoglutarato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

Se precipita una sal de α-ketoglutarato de acetato isopropilo. pf 177° C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1 H, amida), 8.50 (d, 1 H), 8.20 (d, 1H), 7.74

(d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 1 H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 1 H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.00-3.45 (m, 5H), 2.81 (m, 2H, ácido ketoglurárico), 2.41 (m, 2H, ácido ketoglurárico), 1.96 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

5 **Ejemplo 14: Síntesis de sal hipurato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida**

Se precipita la sal hipurato de acetona (muy higroscópico para obtener el punto de ebullición). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1 H, amida), 8.56 (d, 10 1 H), 8.44 (s, 1 H, ácido hipúrico), 8.29 (m, 1 H), 7.87 (m, 2H, ácido hipúrico), 7.76 (d, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.54 (m, 1H), 7.49 (m, 4H, incluye ácido hipúrico), 7.34 (m, 2H), 7.21 (m, 1 H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 5H), 2.80 (m, 2H, ácido hipúrico), 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 1H).

15 **Ejemplo 15: Aislamiento de (2R,3R)- y (2S,3S)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida y conversión a sales de ácido galactárico**

Una muestra del sobrenadante del aislamiento de p-toluenosulfonato de 20 (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (Ejemplo 2) se concentra mediante evaporación rotatoria, se ajusta el pH 10 con 10% de hidróxido de sodio acuoso y se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se evapora, y el residuo (1.8 g) se disuelve en etanol absoluto (55 mL) que contiene 0.5% di-n-butilamina. Esta solución se inyecta, en 25 porciones de 0.25 mL, en una columna HPLC quiral Chiralpak® AD de 25 cm x 2.1 cm, eluyendo con 60:40:0.2 de hexano/etanol/di-n-butilamina (velocidad de flujo= 30 mL/min), se monitorea a 270 nm. El aislamiento del efluente que eluye a -7.5

min y que eluye a -13.5 min da, después de la evaporación del disolvente, 0.48 g (98% pureza quiral) y 0.47 g (99% pureza quiral) respectivamente de aceite incoloro. Los dos espectros RMN son idénticos. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (t, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.55 (dt, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.90 (m, 5H), 2.09 (m, 1 H), 1.88 (m, 4H).

Una solución caliente de cada una de las muestras de base libre en etanol absoluto (10 mL) se trata con un equivalente de ácido galactárico. Las mezclas resultantes se calientan a 75° C durante 5 min y se enfrían, con agitación, a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración por succión y se secan en vacío, dando 0.65 g (87% de rendimiento) y 0.62 g (85% de rendimiento) respectivamente de sólido blanco granular (pf 200-205° C en cada caso). ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.94 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.32 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.35 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.02 (m, 3H).

Ejemplo 16: Síntesis de sal p-clorobenzoato de (2R,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida

20

Se agrega ácido p-clorobenzoico sólido (46.8 mg, 0.299 mmol) en una porción de una solución del isómero que eluye tempranamente de N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida del Ejemplo 15 (108 mg, 0.299 mmol) en acetona (10 mL). Esta mezcla se calienta en reflujo neto durante 30 min y se enfría a temperatura ambiente. No se forma precipitado, ya que la solución se concentra a aproximadamente 20% de su volumen formado (placa caliente), en la que se empiezan a formar los cristales de punto. La mezcla

25

se enfría y se diluye con isopropanol (2 mL). Esta mezcla se concentra mediante evaporación lenta del disolvente a temperatura ambiente, y los sólidos resultantes se recolectan y se secan. Esto produce 145 mg (94% de rendimiento) de cristales amarillos claros, pf 150-152°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 7.93 (d, 2H, ácido p-clorobenzoico), 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.36 (d, 2H, ácido p-clorobenzoico), 7.30 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.16 (m, 1H), 7.00 (d, 1 H, amida), 6.90 (s amplio, amonio cuaternario), 4.62 (m, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.36 (m, 1H), 2.95-3.25 (m, 5H), 2.16 (s, 1 H), 1.70-2.10 (m, 4H).

10 El análisis cristalográfico de rayos X de esta muestra revela su estereoquímica absoluta por ser 2R,3R (ver Figuras 11 A y 11 B). El último isómero que eluye en el Ejemplo 15 así mediante eliminación, tiene configuración absoluta 2S,3S.

15 **Ejemplo 17: Método Cromatográfico Quiral para el Análisis de los Estereoisómeros**

La generación de un método cromatográfico quiral para la separación de los cuatro estereoisómeros, uno del otro, prueban mucho cambio. Los intentos
20 iniciales (utilizando la fase móvil hexano/isopropanol/trietilamina) resulta en picos sobrepuestos y menos formas de pico óptimas. El cambio de isopropanol a etanol y de trietilamina a di-n-butilamina mejora la resolución y la forma de pico y acorta el tiempo de serie. Los detalles del método son como sigue:

Columna analítica: Chiralpak® AD (250 x 4.6 mm, 5 µm)

25 Fase móvil: 60:40:0.2 hexanos/etanol/di-n-butilamina

Volumen de inyección: 10 µL

Velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto

Temperatura: 20° C

Detección: UV a 270 nm

Tiempo de Corrida Total: -25 minutos

Orden de Elución (RT): 2S.3R (5.3 min); 2R.3S (7.3 min); 2R.3R (8.3 min); 2S.3S
5 (12.1 min).

Un cromatograma representativo de los análogos de estereoisómero se muestra en la Figura 12.

Ejemplo 18: XRPD

10

Se desarrolla análisis XRPD para varias muestras de sal descritas aquí. Se proporcionan los patrones de difracción para las sales de clorhidrato (Figura 13) y tosilato (La Figura 14).

15

Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD)

20

25

Los patrones de Difracción de Polvo de Rayos X se recolectan solos o ambos de los dos instrumentos. Algunos se recolectan en un difractómetro Siemens D5000 utilizando radiación CuK α (40kV, 40mA), θ - θ goniómetro, ranuras receptora y de divergencia V20, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. El instrumento desarrolla revisión utilizando un estándar Corundum certificado (NIST 1976). Las muestras que corren bajo condiciones ambiente se preparan como especímenes de placa plana utilizando polvo como recibe. Aproximadamente 35 mg de la muestra se empaca gentilmente en una cavidad cortada en fondo cero pulido (510) galleta de silicio. La muestra se rota en su propio plano durante análisis, la exploración de 2° a 42° en las etapas de 0.05° a 4 segundos por etapa, utilizando CuK α (λ = 1.5406Å).

Algunos patrones de Difracción de Polvo de Rayos X se recolectan en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS utilizando radiación CuK α (40kV, 40mA), etapa automática XYZ, microscopio de video láser para posicionamiento automuestreado y un detector de área HiStar 2-dimensional. Los ópticos de rayos X consisten de un único espejo multicapa Góbel acoplado con un colimador de pasador de 0.3mm. La divergencia de rayo (es decir el tamaño efectivo de rayos X en la muestra) es aproximadamente 4 mm. Un modo de exploración continuo θ - θ se emplea con una distancia de detector de muestra de 20 cm que da el rango 2θ efectivo de 3.2° - 30.0°. Típicamente la muestra se expone a un rayo X durante 120 segundos. Las muestras que corren bajo condiciones ambiente se preparan como especímenes de placa plana utilizando polvo cuando se recibe sin molido. Aproximadamente 1 -2 mg de la muestra se presiona ligeramente en una oblea de silicio para obtener una superficie plana. Las muestras corren bajo condiciones de no ambiente se montan en oblea de silicio con compuesto que conduce a calor. La muestra luego se calienta en la temperatura apropiada a ca. 10°C/min y posteriormente se mantiene isotérmicamente durante aproximadamente 5 min antes que se inicia la recolección de los datos.

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

Los datos DSC se recolectan en un Instrumento TA Q1000 equipado con un automuestreador en posición 50. El instrumento se calibra para la calibración de energía y temperatura utilizando indio certificado. Típicamente 0.5-1.5 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio perforada, se calienta a 10°C/min de 25°C a 175-200°C. Una purga de nitrógeno a 30 mL/min se mantiene sobre la muestra.

Análisis Termo-Gravimétrico (TGA)

Los datos TGA se recolectan en un Instrumento TA Q500 TGA, equipado con un automuestreador en posición 16. El instrumento calibra la temperatura utilizando Alumel certificado. Típicamente 5-10 mg de cada muestra se carga sobre una bandeja de DSC de aluminio y crisol platino prepesado y, y se calienta a 10°C/min de temperatura ambiente a 350°C. Se mantiene una purga de nitrógeno a 60 mL/min sobre la muestra.

10 Microscopía de Luz Polarizada (PLM)

Se estudian muestras en un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM con una cámara de video digital para captura de imagen. Una cantidad pequeña de cada muestra se coloca en un portaobjetos de vidrio, se monta en aceite de inmersión y se cubre con una tapa de vidrio, las partículas individuales se separan tanto como sea posible. La muestra se inspecciona con magnificación apropiada y se polariza parcialmente en la luz, se acopla a un filtro de color falso λ .

Microscopia de Etapa Caliente (HSM)

20

Se lleva a cabo Microscopio en Etapa Caliente utilizando un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM combinado con una cámara Mettler-Toledo MTFP82HT de etapa caliente y una cámara de video digital para captura de imagen. Una cantidad pequeña de cada muestra se coloca en un porta objetos con partículas individuales separadas tanto como sea posible. La muestra se inspecciona con magnificación apropiada y luz particularmente polarizada,

25

acoplado a un filtro de color falso λ , mientras se calienta a temperatura ambiente típicamente a 10°C/min.

Absorción de Vapor Gravimétrico (GVS)

5

Las isothermas de adsorción se determinan en cualquiera o ambos de dos instrumentos. Algunos experimentos se hicieron utilizando un analizador de adsorción humedad VTI Corporation SGA-100, controlado por el software VTI FlowSystem 4. La temperatura de muestra se mantiene a 25° C con la ayuda de un baño de temperatura constante de Polyscience. La humedad se controla al mezclar corrientes de nitrógeno seco y húmedo. El cambio de peso como una función del %RH se monitorea utilizando Cahn Digital Recording Balance D-200 con una exactitud de +/-0.0001 g.

15

Típicamente se coloca una muestra de 10-20 mg sobre la bandeja de la balanza bajo condiciones ambiente. La muestra se seca a 50° C durante 1 h. Se desarrolla la isoterma de adsorción estándar a 25° C en intervalos de 5% RH sobre un rango de 5-95% RH, y se hace de manera similar la isoterma de desorción a 25° C en intervalos de 5% RH sobre un rango de 95-5% RH. El criterio de equilibrio de muestra incluye 0.0100 % en peso en 5 min o un tiempo de equilibrio máximo de 180 min para cada punto de dato de %RH.

20

Se obtienen algunas isothermas de adsorción utilizando un analizador de adsorción de humedad Hiden IGASorp, controlado por el software CFRSorp. La temperatura de la muestra se mantiene a 25° C mediante un baño de agua re-circulante Huber. La humedad se controla al mezclar corrientes de nitrógeno húmedo y seco, con una velocidad de flujo total de 250 mL/min. La humedad

25

relativa se mide utilizando una sonda calibrada Vaisala RH (rango dinámico de 0-95% RH), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de masa) de la muestra como una función del % RH se monitorea constantemente por la microbalanza (exactitud ± 0.001 mg). Típicamente 10-20 mg de la muestra se coloca en una canasta de acero inoxidable de malla bajo condiciones ambientes. La muestra se carga y descarga a 40% RH y 25° C (típicamente a condiciones ambiente). Se desarrolla una isoterma de adsorción de humedad como se bosqueja adelante (2 exploraciones dan 1 ciclo completo). Se desarrolla isoterma estándar a 25° C en intervalos de 10% RH sobre un rango de 0-90% RH.

Parámetro de método genérico GVS

Parámetros	Valores
Adsorción – Exploración 1	40 – 90
Desorcpción / Adsorción – Exploración 2	85 – Seco, Seco – 40
Intervalos (% RH)	10
Número de exploraciones	2
Velocidad de flujo (mL/min)	250
Temperatura (° C)	25
Estabilidad (° C/min)	0.05
Tiempo de Adsorción Mínimo (horas)	1
Tiempo de Adsorción Máximo (horas)	4
Modo	AF2
Exactitud (%)	98

El software utiliza un procedimiento de mínimo cuadrados junto con un modelo de relajación de masa, para predecir un valor asintótico. El valor de relajación de masa medido debe estar dentro del 5% de aquel predicho por el software, antes que se seleccione el siguiente valor % RH. El tiempo de equilibrio

mínio se establece en 1 h y el máximo a 4 h. Típicamente, se recuperan muestras después de la terminación de la isoterma y se re-analizan mediante XRPD.

Determinación de Agua por Karl Fischer (KF)

5

El contenido de agua de cada muestra se mide en un Coulómetro Mettler Toledo DL39 utilizando reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Se introducen muestras sólidas pesadas en el recipiente sobre una bandeja TGA de platino que se conecta a un subsello para evitar el ingreso de agua.

10 Aproximadamente 10 mg de la muestra se utiliza por valoración y se hace la determinación por duplicado.

Solubilidad acuosa termodinámica por HPLC

15 Se determina la solubilidad acuosa al suspender suficiente compuesto en 0.25 mL de agua para dar una concentración final máxima de ≥ 10 mg/mL de la forma libre progenitora del compuesto. La suspensión se equilibra a 25° C durante 24 h, y luego se mide el pH. La suspensión se filtra luego a través de un filtro C de fibra de vidrio dentro de una placa de 96 pozos. Luego se diluye el filtrado
20 mediante un factor de 101. La cuantificación es por HPLC con referencia a una solución estándar de aproximadamente 0.1 mg/mL en DMSO. Se inyectan diferentes volúmenes de muestra estándar, diluida y no diluida. Se calcula la solubilidad utilizando las áreas pico determinadas por integración del pico encontrado en los mismos tiempos de retención que el pico principal en la
25 inyección estándar. Si hay suficiente sólido en la placa de filtro, se recolecta el XRPD.

Detalles del método genérico para el método de solubilidad acuosa termodinámica.

Tipo de método	Fase inversa con elución de gradiente		
Columna:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 µm, 50 x 4.6 mm.		
Temperatura de Columna (º C):	25		
Inyección (µL):	5, 8 y 50		
Detección:			
Longitud de onda, Ancho de banda, (nm):	260, 80		
Velocidad de Flujo (mL/min):	2		
Fase A:	0.1% TFA en agua		
Fase B:	0.085% TFA en acetonitrilo		
Horario	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

5 Pureza Química por HPLC

Se desarrolla análisis de pureza en un sistema de series Agilent HP1100 equipado con un detector de disposición de diodos y utiliza un software ChemStation v9. Se utiliza uno de los dos métodos detallados adelante.

10

Método 1

Tipo de método	Fase inversa con elución de gradiente
Columna:	Kromasil 5µm C18, 150 x 4.6 mm.

Temperatura de Columna (° C):	26		
Inyección (µL):	10		
Detección: Longitud de onda, Ancho de banda, (nm):	302, 8		
Velocidad de Flujo (mL/min):	1.0		
Fase A:	0.0256 M KH ₂ PO ₄ + 0.02 M 1 sal Na ácido hexano sulfónico		
Fase B:	Acetonitrilo		
Horario	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	90	10
	8	90	10
	40	10	90
	41	90	10
	49	90	10
	50	90	10

Método 2

Tipo de método	Fase inversa con elución de gradiente		
Columna:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 4.6 mm, 5 µm		
Temperatura de Columna (° C):	25		
Inyección (µL):	5		
Detección: Longitud de onda, Ancho de banda, (nm):	255,90		
Velocidad de Flujo (mL/min):	1		
Fase A:	0.1% TFA en agua		
Fase B:	0.085% TFA en acetonitrilo		
Horario	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	95	5
	25	5	95
	25.2	95	5
	30	95	5

Cromatografía de Ión

Se recolectan datos en un Metrohm 861 Advanced Compact IC utilizando software IC Net v2.3. Se preparan muestras como solución en agua de 1000 ppm. Cuando la solubilidad de la muestra es baja, se utiliza un co-disolvente adecuado tal como DMSO. Las muestras se diluyen a 50 ppm o 100 ppm con un disolvente apropiado antes de prueba. Se alcanza la cuantificación mediante comparación con soluciones estándar de concentración conocida del ión que se analiza.

Método de Cromatografía de Ión para Aniones

Tipo de método	Intercambio de anión
Columna:	Metrosep A Supp 5 - 250 (4.0 x 250 mm)
Temperatura de Columna (° C):	Ambiente
Inyección (µL):	20
Detección:	Detector de conductividad
Velocidad de Flujo (mL/min):	0.7
Eluente:	3.2 mM de carbonato de sodio, 1.0 mM de hidrogen carbonato de sodio en agua

Método de Cromatografía de Ión para Cationes

Tipo de método	Intercambio de catión
Columna:	Metrosep C 2 - 250 (4.0 x 250 mm)
Temperatura de Columna (° C):	Ambiente
Inyección (µL):	20
Detección:	Detector de conductividad
Velocidad de Flujo (mL/min):	1.0
Eluente:	4.0 mM de ácido tartárico, 0.75 mM de ácido dipicolínico en agua

Se pesa aproximadamente 50 mg de clorhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida en un frasco de vidrio y se calienta a 50° C. Se agregan porciones de 100 µl de 1-butanol/agua

(H)

(5% de volumen de agua) al sólido hasta que se forma una solución clara (500 μ l total). La muestra se agita a 50° C durante 1 hora y se hacen observaciones. Después de calentar a 50° C durante 1 hora una muestra permanece como solución clara y se enfría de 50° C a 25° C a una velocidad de 1.4° C por hora. La muestra deja una solución clara en enfriamiento y se cubre con una parapelícula, perforada, y se deja evaporar a temperatura ambiente. Después de 2 semanas, se ven cristales grandes en la muestra parcialmente evaporada. La Figura 13 es un XRPD de monoclóhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida que ilustra ambos patrones observados (más claros) y calculados (más oscuros).

El patrón experimental es de la muestra de monoclóhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida mientras el ejemplo calculado es de la estructura de rayos X de cristal sencillo como se describe aquí y se describe en las Figuras 10A y 10B. Ambos patrones están de acuerdo con respecto a los valores 2θ y la menor diferencia en intensidad y ancho de pico de puede atribuir a la resolución del instrumento y a los efectos de orientación preferidos. Adicionalmente, se pueden atribuir las menores diferencias a un cambio de temperatura debido a los datos observados que se recolectan a temperatura ambiente y los datos calculados tomados de una estructura a 120K.

La sal de tosilato, específicamente la sal monocristalina, se confirma mono y el patrón de difracción se muestra en la Figura 14 utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ (40kV, 40mA), θ - θ goniómetro, divergencia V20 y ranuras receptoras, monocromatografo secundario de grafito, y contador de centelleo. Un difractograma XRPD de sal de tosilato después de 1 semana a 40° C/75%RH

179

revela un cambio pero la muestra todavía es de la Forma 1. Probablemente, el cambio se debe a una forma más hidratada.

VII. Ensayos Biológicos

5

La capacidad del Compuesto A y sus estereoisómeros para unirse a y modular la función de varios subtipos NNR se evalúa como se describe en la patente Estadounidense 6,953,855 otorgada a Mazurov et al, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia. La determinación del perfil de selectividad de receptor para el Compuesto A (que incluye 5HT₃ y muscarínico) se conduce por NovaScreen® Biosciences Corporation.

10

La medición electrofisiológica de la respuesta $\alpha 7$ NNR se toma en dos sistemas de expresión: rata $\alpha 7$ NNR en células GH4C1 de mamífero y NNR $\alpha 7$ humano en oocitos *Xenopus*.

15

Las células GH4C1 que expresan el NNR $\alpha 7$ de rata se preparan como se describe por Placzek et al., Mol. Pharm. 68(6): 1863-1876 (2005), incorporado como referencia. Las mediciones electrofisiológicas de la actividad agonista se alcanzan utilizando el sistema de perfusión rápida Dynaflo y pinza de parche utilizando éste sistema de expresión celular GH4C1. La acetilcolina y nicotina producen la activación dependiente de concentración del $\alpha 7$ actual medido. Los valores EC₅₀ agonistas de la literatura son comparables con aquellos obtenidos utilizando éste método (ver Dunlop et al. Biochem Pharmacol en prensa (2007) y materiales en línea Dynaflo (www.cellelectricon.com), cada uno incorporado como referencia con respecto a tal método).

20

25

Corrientes de células completas registradas con un amplificador Axopatch 700A se filtran en 1 kHz y se muestrean en 5 kHz mediante una tarjeta PCI (National Instrument). Comparado con estudios anteriores se modifican las soluciones salinas como se indica para incrementar la estabilidad de la corriente.

- 5 Las células se registran a temperatura ambiente en el siguiente medio extracelular: 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , 2 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES, ajustado a pH 7.4 con NaOH acuoso. Se llenan electrodos de borosilicato (3 - 5 M Ω) con el siguiente medio: 130 mM TRIS fosfato, 5 mM NaCl, 2 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES, 10 mM EGTA, ajustado a pH 7.4 con KOH acuoso (ver Wu et al., J. Physiol. 576: 103-118 (2006), incorporado como referencia con respecto a tal enseñanza). Bajo estas condiciones, la actividad macro de la corriente obtenida con células completas NNR registran duraciones de hasta 60 min cuando se provocan con una concentración de 1000 μM de acetilcolina (ACh).

- 15 Se adoptan procedimientos de manejo celular de notas de aplicación Cellectricon para Dynaflo. En resumen, después de la remoción de la incubadora, se lavan las células a fondo tres veces con medio de registro y se colocan en la etapa de un microscopio Zeisse invertido. En necesario un promedio de 5 min antes que se establezca la configuración de registro de células completas. Para evitar la modificación de las condiciones celulares, se registra una única célula por carga sencilla de células en el chip de silicio Dynaflo. No se pueden detectar diferencias en la fracción de células sensibles entre condiciones experimentales. Más del 95% de las células responde a ACh, y cada célula presente una corriente medible que se tiene en cuenta. Las células se mantienen a -60 mV a través del experimento. Todas las soluciones de artículo de prueba se preparan diariamente a partir de soluciones madre. La solución madre de acetilcolina fresca (ACh) se hace diariamente en solución de Ringer y se diluye.
- 25

Las curvas de respuesta de dosis se describen por las ecuaciones de Hill sencillas utilizando software Prism 5.0.

Se prepararan oocitos *Xenopus* que expresan NNR $\alpha 7$ humano como se describe por Papke y Papke, Brit. J. Pharmacol. 137: 49-61 (2002), incorporado como referencia. Se utilizan sapos africanos *Xenopus laevis* hembras maduras (>9 cm) (Nasco, Ft. Atkinson, WI) como una fuente de oocitos. Antes de cirugía, se anestesian los sapos al colocar el animal en una solución de 1.5 g/L de etil éster de ácido 3-aminobenzoico durante 30 min. Se remueven los oocitos a partir de una incisión hecha en el abdomen.

Con el fin de remover la capa celular folicular, se tratan los oocitos cosechados con 1.25 mg/mL de colagenasa de Worthington Biochemical Corporation (Freehold, NJ) durante 2 horas a temperatura ambiente en solución de Barth libre de calcio (88 mM NaCl, 1 mM KCl, 15 mM HEPES pH 7.6, 0.81 mM MgSO₄, 2.38 mM NaHCO₃, 0.1 mg/mL sulfato de gentamicina). Posteriormente, se aíslan 5 oocitos y se inyectan con 50 nL (5-20 ng) cada uno del cARN $\alpha 7$ humano. Se hacen los registros 2 a 7 días después de inyección. Se hacen soluciones madre de acetilcolina (ACh) fresca diariamente en solución de Ringer.

20

Se conducen experimentos utilizando OpusXpress 6000A (Axon Instruments, Union City CA). OpusXpress es un sistema integrado que suministra empalamiento automatizado y pinzamiento de voltaje de hasta ocho oocitos en paralelo. El voltaje y los electrodos de corriente se cargan con 3 M KCl. Las células son pinzadas con voltaje a un potencial de -60mV. Se recolectan los datos a 50 Hz y se filtran a 20 Hz. Se hace baño a las células de interfusión con solución de Ringer, y las soluciones agonistas se suministran a una placa de

25

96 pozos a través de puntas desechables, que eliminan cualquier posibilidad de contaminación cruzada. Se establecen velocidades de flujo a 2 mL/min. Se alternan aplicaciones de fármaco entre los controles ACh y agonistas experimentales. Se hacen aplicaciones a 12 segundos de duración seguido por
5 periodos de lavado de 181 segundos.

Se calculan las respuestas como carga neta (ver Papke y Papke, Brit. J. Pharmacol. 137: 49-61 (2002), como se mencionó anteriormente) para los receptores $\alpha 7$. Cada oocito recibe una aplicación de control inicial de ACh, luego
10 una aplicación de fármaco experimental, y luego una aplicación de control de ACh (300 μ M). Se calculan las respuestas para aplicaciones de fármaco experimentales con relación a las respuestas de control ACh precedentes con el fin de normalizar los datos, compensando los niveles variantes de expresión de canal entre los oocitos. Cabe notar que respuestas de carga neta máxima evocan
15 300 μ M ACh de receptores $\alpha 7$ de tal manera que la normalización para los controles ACh normaliza efectivamente los datos a las respuestas máximas de ACh. Se calculan la media y los errores estándar (SEM) de las respuestas normalizadas de por lo menos cuatro oocitos para cada concentración experimental. Para relaciones de respuesta de concentración, se grafican datos
20 derivados de los análisis de carga neta utilizando Kaleidagraph 3.0.2 (Abelbeck Software; Reading, PA), y se generan curvas a partir de la ecuación de Hill.

Se conduce una caracterización de comportamiento del Compuesto A de acuerdo con los siguientes protocolos. Se desarrolla la tarea de reconocimiento de
25 objeto (OR) de acuerdo con la descripción de Ennaceur y Delacour Behav. Brain Res. 100: 85-92 (1988), incorporado como referencia. Realiza el paradigma de laberinto de brazo radial (RAM) de acuerdo con la descripción de Levin et al.,

Behav. Pharm. 10: 675-680 (1999), incorporado como referencia. Se desarrolla el ensayo de inhibición de pre-pulso (PPI) de acuerdo con la descripción de Suemaru et al., Brit. J. Pharmacol. 142(5): 843-850 (2004). Se desarrolla el ensayo de actividad locomotora inducida por apomorfina inversa (APO LOCO) de acuerdo con la descripción de Roux et al., Curr. Protocols in Pharmacol. Unit 5.17 (1999).

Resumen de la Actividad Biológica In Vitro

El Compuesto A inhibe competitivamente la unión de MLA radioetiquetado al NNR $\alpha 7$ del hipocampo de cerebro de rata con un valor de constante equilibrio (K_i) de ~ 1 nM, lo que indica que tiene una muy alta afinidad para el subtipo NNR $\alpha 7$. Los estereoisómeros del Compuesto A tienen los siguientes valores K_i en NNR $\alpha 7$ de rata: 2R,3S (42 nM) [previamente reportado como 28 nM]; 2R,3R (1 nM); 2S,3S (25 μ M) (ver la Figura 1A). Como se ilustra en la Figura 1A2, Compuesto A, el enantiómero 2S,3R, demuestra una actividad en el subtipo alfa7 en contraste con sus tres análogos enantioméricos, que se representan como puntos sobrepuestos con débil actividad. El Compuesto A no se une al NNR $\alpha 4\beta 2$ con ninguna afinidad significativa (valores $K_i > 2$ μ M).

La actividad funcional de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o un sal farmacéuticamente aceptable de la misma (Compuesto A) y sus estereoisómeros se examinan utilizando técnicas electrofisiológicas de pinza de parche con NNR $\alpha 7$ de rata expresa establemente en células GH4C1 (de mamífero). En estos experimentos, el Compuesto A, produce un perfil funcional diferente destacado en comparación con otros isómeros individuales y con la mezcla racémica de todos los cuatro isómeros. Como se puede ver en las Figuras 1A y 1B, el Compuesto A es mucho

más potente y eficaz en provocar una respuesta funcional ($E_{\max}$ = 93% con relación a acetilcolina (ACh); EC_{50} = 14 nM) que cualquiera de los otros isómeros o la mezcla de cuatro isómeros. De hecho, el Compuesto A (el isómero 2S,3R) es el único isómero de N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida que es capaz de proporcionar potente agonismo a través del rango de concentración de 1-50 nM, con 10 nM que se asocian con actividad in vivo como se describe aquí, como se muestra en la Figura 1 B.

La actividad funcional del Compuesto A también se evalúa electrofisiológicamente en oocitos *Xenopus* transitoriamente que expresan NNR $\alpha 7$ humano. En este sistema, el Compuesto A tiene un valor EC_{50} de 33 nM y un $E_{\max}$ de 100% de sensibilidad al ACh. Hubo una reducción en las respuestas de control posteriores al ACh luego de la aplicación de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida en concentraciones mayores de 100 nM (IC_{50} = 200 nM). En contraste a lo previamente descrito los agonistas completos $\alpha 7$ (ver Astles et al., Current Drug Targets SNC Neurological Disorders 1(4): 337-348 (2002), incorporada aquí como referencia con respecto a tal informe), la separación entre los valores EC_{50} e IC_{50} para (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida indica que las concentraciones que producen la respuesta funcional máxima media de $\alpha 7$ conduce a inhibición residual mínima, a diferencia de completa. No hubo activación detectable cuando se aplica (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida a oocitos que expresan el subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano y no se reduce significativamente en respuestas de control posterior para ACh, lo que indica que (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida no es un agonista ni antagonista en $\alpha 4\beta 2$.

Los compuestos exhiben poca o ninguna actividad agonista en modelos funcionales que llevan los receptores de tipo muscular (subtipo $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ en células clonales TE671/RD humanas), o receptores de tipo ganglio (subtipo $\alpha 3\beta 4$ en el subclon Shooter de células PC12 de feocromocitoma de rata y en células clonales SHSY-5Y humanas), lo que genera $\leq 10\%$ (músculo humano), $\leq 20\%$ (ganglio de rata) y $\leq 10\%$ (ganglio humano) de respuesta de nicotina en estos subtipos. Estos datos indican la selectividad para los subtipos del SNC sobre los subtipos PNS.

Debido a la cercana homología estructural y de secuencia entre los receptores $\alpha 7$ y 5-hidroxitriptamina ($5HT_3$), y la reactividad cruzada de estos 2 receptores observada otros ligandos nicotínicos, la afinidad del Compuesto A a los receptores $5HT_3$ se investiga. El Compuesto ($10 \mu M$) presenta 59% de inhibición de unión de radioligando en el receptor $5HT_3$ de ratón y 25% de inhibición en el receptor humano. La investigación de activación funcional en el receptor $5HT_3$ humano sugiere una activación mínima a ninguna (es decir, se obtiene una respuesta máxima del 15% de activación en $100 \mu M$).

Los receptores muscarínicos son otra área de interés debido a las interacciones que se han observado con otros ligandos nicotínicos. El Compuesto A presenta una interacción mínima a ninguna cuando se examina en ensayos de inhibición de unión competitivos para M1, M2, receptores muscarínicos periféricos no selectivos y centrales no selectivos.

Los datos muestran que el Compuesto A es selectivo para los ligandos NNR $\alpha 7$. El Compuesto A no se une bien a aquellos subtipos del receptor nicotínico que son característicos del sistema nervioso periférico o en receptores

serotinérgicos 5HT₃ o muscarínicos. Así, el Compuesto A posee potencial terapéutico en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central sin producir efectos colaterales asociados con la interacción con el sistema nervioso periférico.

5

Resumen de Actividad Biológica *In Vivo*

Compuesto A, (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta eficacia significativa en dos modelos de comportamiento de cognición. El Compuesto A demuestra potente actividad en el paradigma de reconocimiento de objetos en ratas, luego de administración i.p. (intraperitoneal, Figura 3) y p.o. (oral, Figura 4), y también demuestra actividad a través de un amplio rango de dosis luego de administración oral (Figura 4). Administrado intraperitonealmente en la misma dosis baja (0.3 y 1 mg/kg) Compuesto A tiende a inducir déficits MK-801 inversos en tareas OR (Figura 5), y administrada oralmente en 0.3 mg/kg de efectos cognitivos del Compuesto A durante por lo menos 18 horas (Figura 6). En el paradigma del laberinto de brazo (RAM) (Figura 7) que examina la memoria de trabajo, el Compuesto A incrementa significativamente el número de elecciones correctas antes del error. Estos resultados muestran potencial para (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida en el tratamiento de déficits cognitivos y disfunciones asociadas con esquizofrenia, que incluye aquellas de memoria de trabajo.

25

Para que un compuesto sea útil para el tratamiento de la disfunción cognitiva en esquizofrenia, ésta no debe disminuir los efectos de antipsicóticos clásicos o atípicos contra los síntomas positivos de esquizofrenia. Así, resume

que, en adición a sus propiedades cognitivas mejoradoras, el Compuesto A también presenta efectividad en invertir la actividad locomotriz inducida por apomorfina (APO LOCO) (Figura 8) y modelos de inhibición de pre-pulso (PPI) (Figura 9) de síntomas positivos de esquizofrenia. Así, (2S,3R)-N-(2-((3-
5 piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida se esperaría que proporcione un beneficio adicional contra los síntomas positivos, así como también los cognitivos asociados con esquizofrenia.

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de
10 acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si existen portadores farmacéuticos presentes, así como también el tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones esperadas o diferencias en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

15

Aunque modalidades específicas de la presente invención se ilustran aquí y describen en detalle, la invención no se limita a éstas. Las anteriores descripciones detalladas se proporcionan como ejemplo de la presente invención y no se deben constituir como cualquier limitación de la invención. Las
20 modificaciones serán obvias a aquellos expertos en la técnica, y todas las modificaciones que no se apartan del espíritu de la invención están destinadas a ser incluidas con el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

187

REIVINDICACIONES

1. (2S,3R)N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

2. (2S,3R)N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, en forma sustancialmente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

3. (2S,3R)N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, sustancialmente libre de isómeros (2S,3S), (2R,3S), o (2R,3R), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

4. (2S,3R)- N-(2-((3-piridinil)metil-1- azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida estereoisoméricamente enriquecido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

5. El (2S,3R)- N-(2-((3-piridinil)metil-1- azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida estereoisoméricamente enriquecido de la reivindicación 4, en donde el exceso enantiomérico o diastereomérico se selecciona de 90% o más; 95% o más; 98% o más; 99% o más; o 99.5% o más.

25

6. Una sal de ácido de (2S,3R) N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, en donde el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido toluenosulfónico, ácido galactárico (múxico), ácido D-mandélico, ácido D-

188

tartárico, ácido metanosulfónico, ácidos R- y S-10-camforsulfónico, ácido ketoglurárico, o ácido hipúrico.

7. La sal de ácido de la reivindicación 6 en donde la estequiometría (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida al ácido es 2:1, 1:1, o 1:2.
8. La sal de ácido de la reivindicación 7 en donde la estequiometría es 1:1.
9. (2S,3R)-(2-((3-piridinil)metil)-3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octano.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 - 9 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
11. Un método para tratar o prevenir un trastorno del sistema nervioso central, inflamación, dolor, o neovascularización que comprende administrar un compuesto de las reivindicaciones 1 - 9.
12. El método de la reivindicación 11, en donde el trastorno del sistema nervioso central se caracteriza por una alteración en la liberación de neurotransmisor normal.
13. El método de las reivindicaciones 11 o 12, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de deterioro cognitivo moderado, deterioro de la memoria asociado con la edad, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer,

Enfermedad de Alzheimer, Demencia de Cuerpo de Lewy, demencia de microinfarto, demencia relacionada con SIDA, demencia por VIH, infartos cerebrales múltiples, Parkinsonismo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, cólera de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o Síndrome de Tourette.

10 14. El método de las reivindicaciones 11 - 13, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de enfermedad de Alzheimer, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o síndrome de Tourette.

15 15. Uso de un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1-9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central, inflamación, dolor, o neovascularización.

20 16. El uso de la reivindicación 15, en donde el trastorno del sistema nervioso central se caracteriza por una alteración en la liberación de neurotransmisor normal.

25 17. El uso de las reivindicaciones 15 o 16, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de deterioro cognitivo moderado, deterioro

de la memoria asociado con la edad, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, demencia de Cuerpo de Lewy, demencia de microinfarto, demencia relacionada con SIDA, demencia por VIH, infartos cerebrales múltiples, Parkinsonismo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, cólera de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o síndrome de Tourette.

18. El uso de las reivindicaciones 15 - 17, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de enfermedad de Alzheimer, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o síndrome de Tourette.

19. Un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 - 9 para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central, inflamación, dolor, o neovascularización.

20. El uso de la reivindicación 19, en donde el trastorno del sistema nervioso central se caracteriza por una alteración en la liberación de neurotransmisor normal.

21. El uso de las reivindicaciones 19 o 20, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de deterioro cognitivo moderado, deterioro de la memoria asociado con la edad, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, demencia de Cuerpo de Lewy, demencia de microinfarto, demencia relacionada con SIDA, demencia por VIH, infartos cerebrales múltiples, Parkinsonismo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, cólera de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o síndrome de Tourette.
22. El uso de las reivindicaciones 19 - 21, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona de enfermedad de Alzheimer, manía, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, disfunción cognitiva en esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivos-compulsivos, o síndrome de Tourette.
23. Un método para fabricar (2S,3R)- N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende resolución dinámica s^o Cuencial y aminación reductiva estereoselectiva (2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ona.

24. Un método para fabricar (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende (2S,3R)-(2-((3-piridinil)metil)-3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octano).

5

25. Clorhidrato (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o un hidrato o solvato del mismo.

26. monoclóridrato (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o un hidrato o solvato del mismo.

10

(2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-1-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, FORMAS DE SAL NOVEDOSAS, Y
MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

5 Resumen

La presente invención se relaciona con (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, formas de sal novedosas del mismo, métodos para su preparación, intermedios novedosos, y métodos para

10 tratar una amplia variedad de afecciones y trastornos, que incluyen aquellos asociados con disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo.

Afinidad de unión
hipocampo de rata

Mezcla:	1 nM
2S,3R (Cpd A):	1 nM
2R,3S:	42 nM
2R,3R:	1 nM
2S,3S:	25 μM

Figura 1A. 1

Registro de células completas de alfa 7 de rata en células de mamífero

Compuesto A Vs estereoisómeros

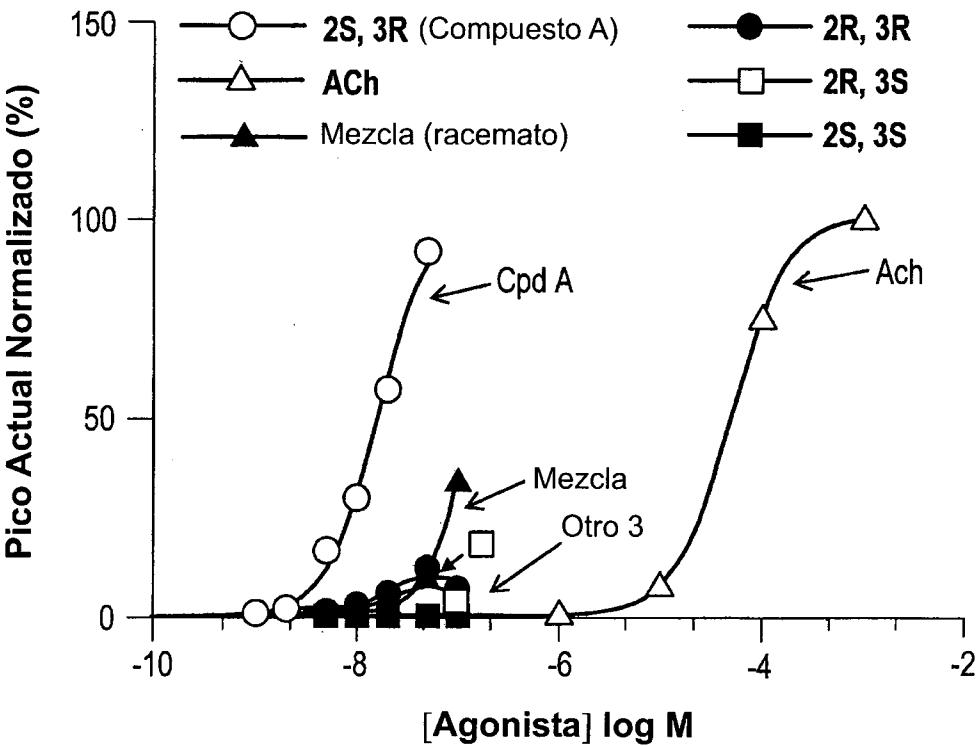


Figura 1A.2

Comp A en estirpe celular GH4C1 en rata a7

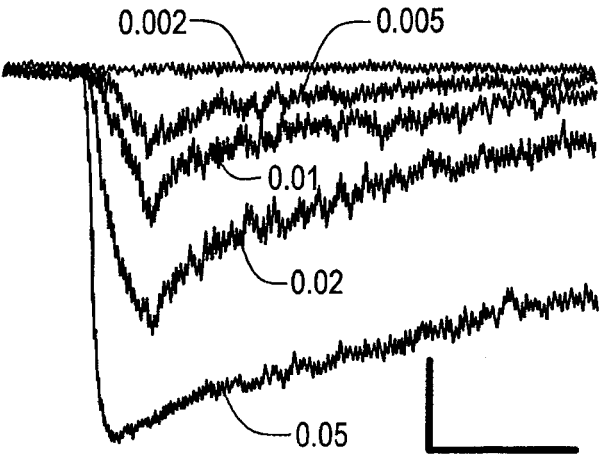


Figura 1A.3

A Ch en una estirpe celular GH4C1 de rata a 7

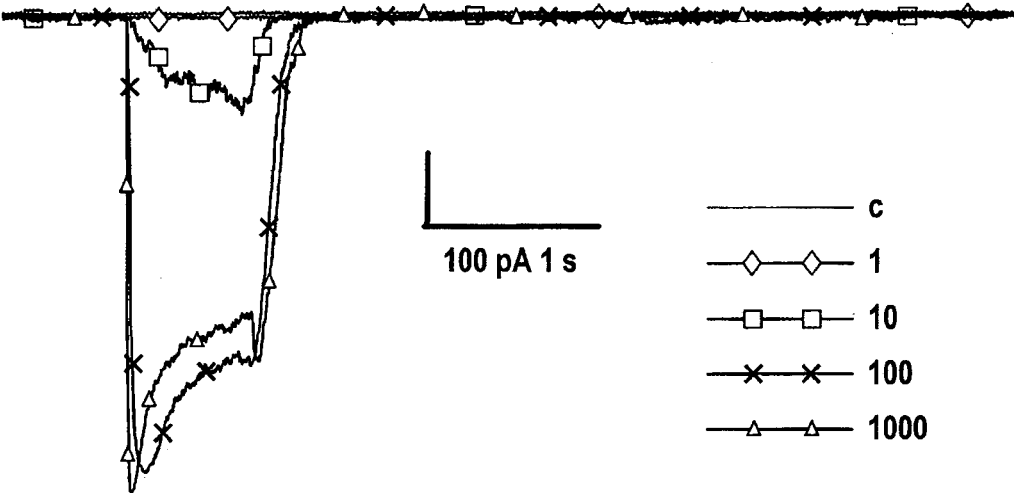


Figura 1A.4

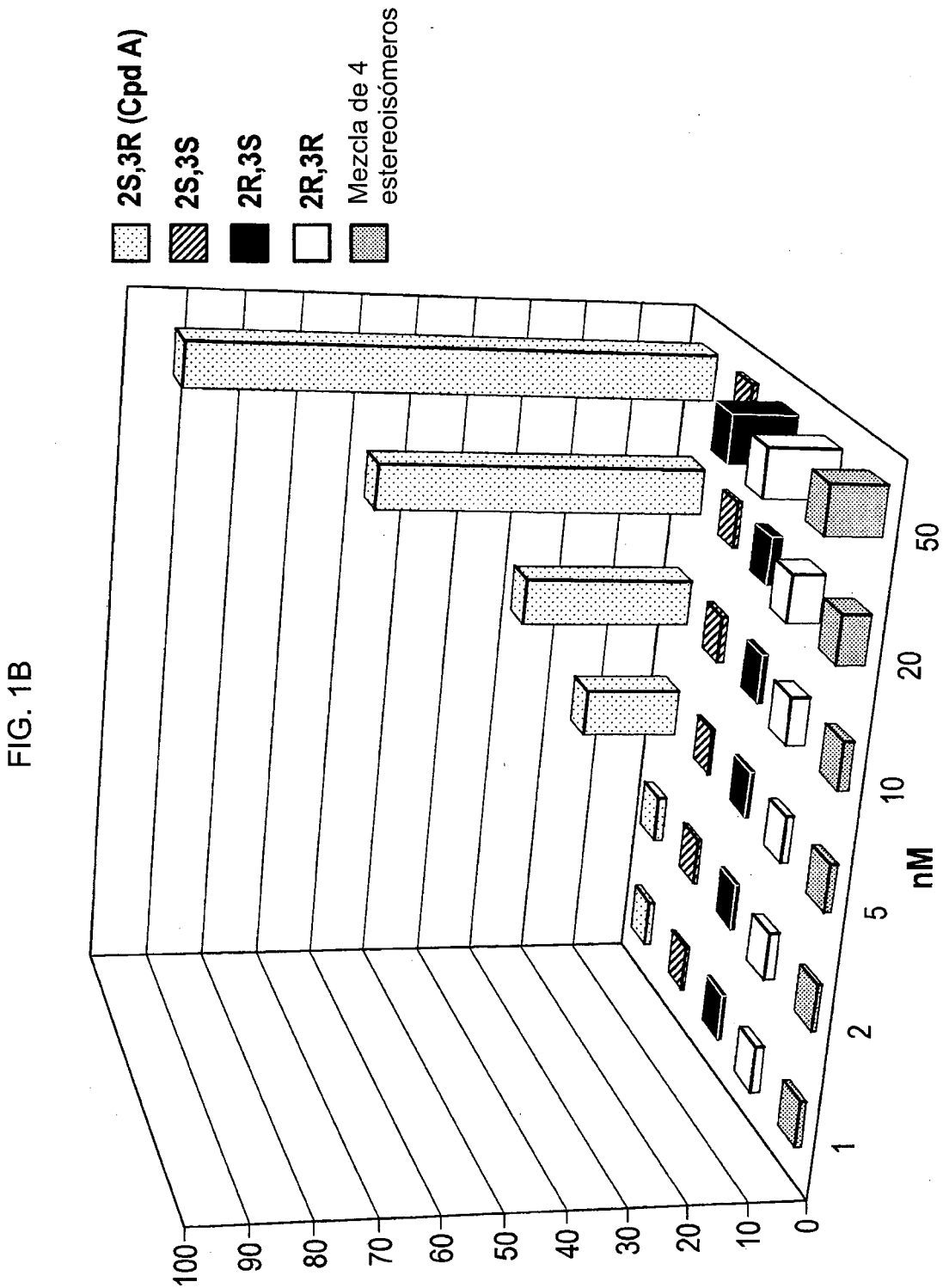


FIG. 2A

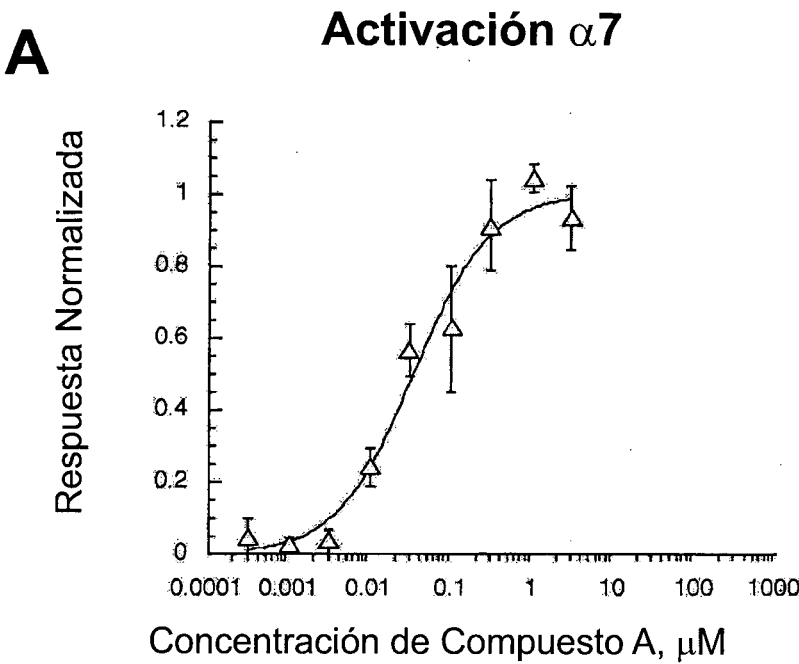
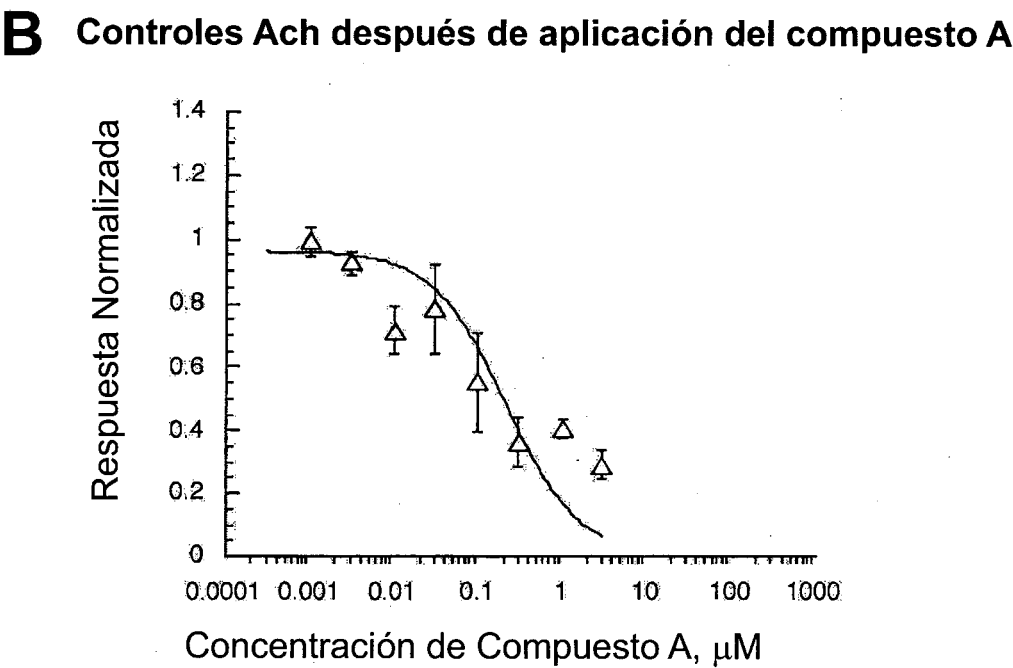
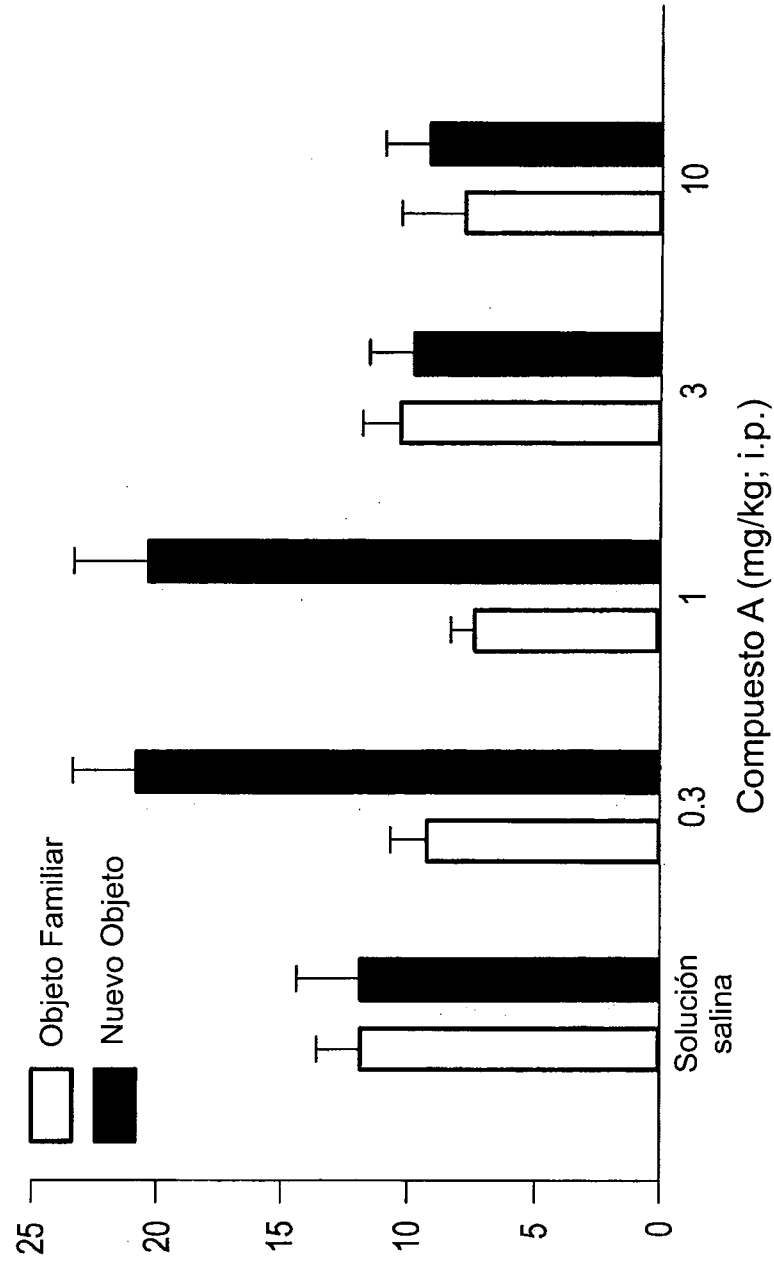


FIG. 2B



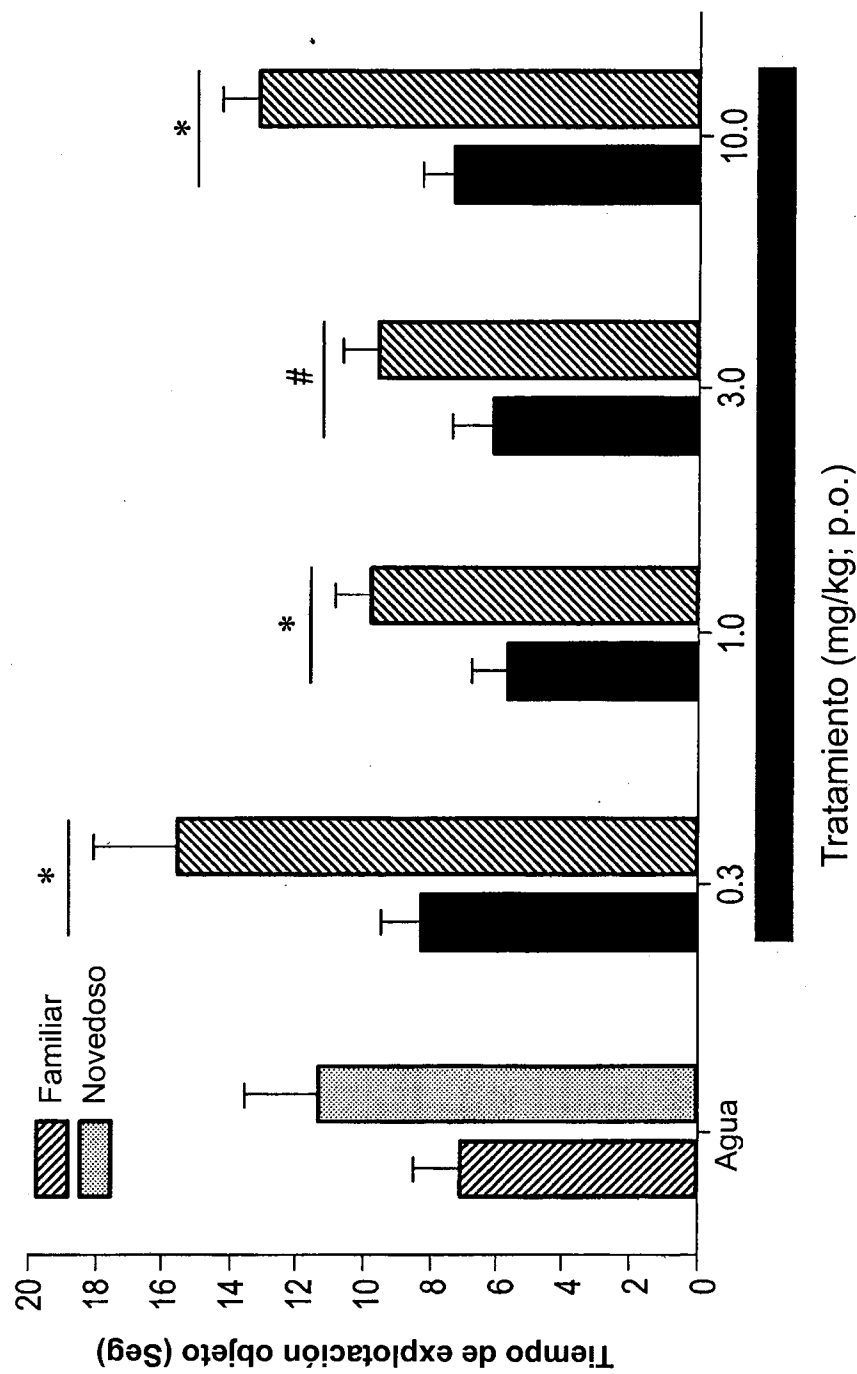
198

FIG. 3



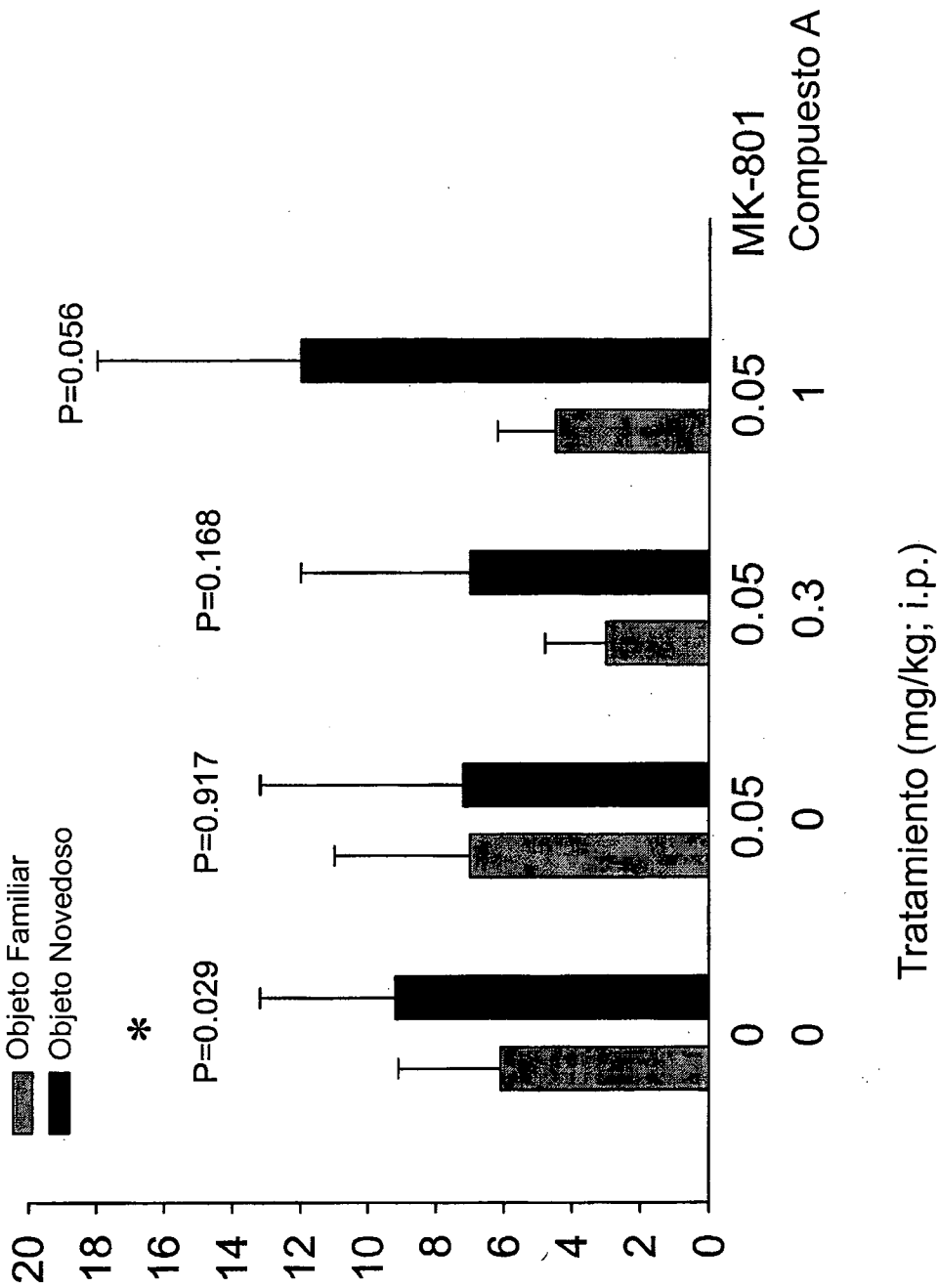
199

FIG. 4



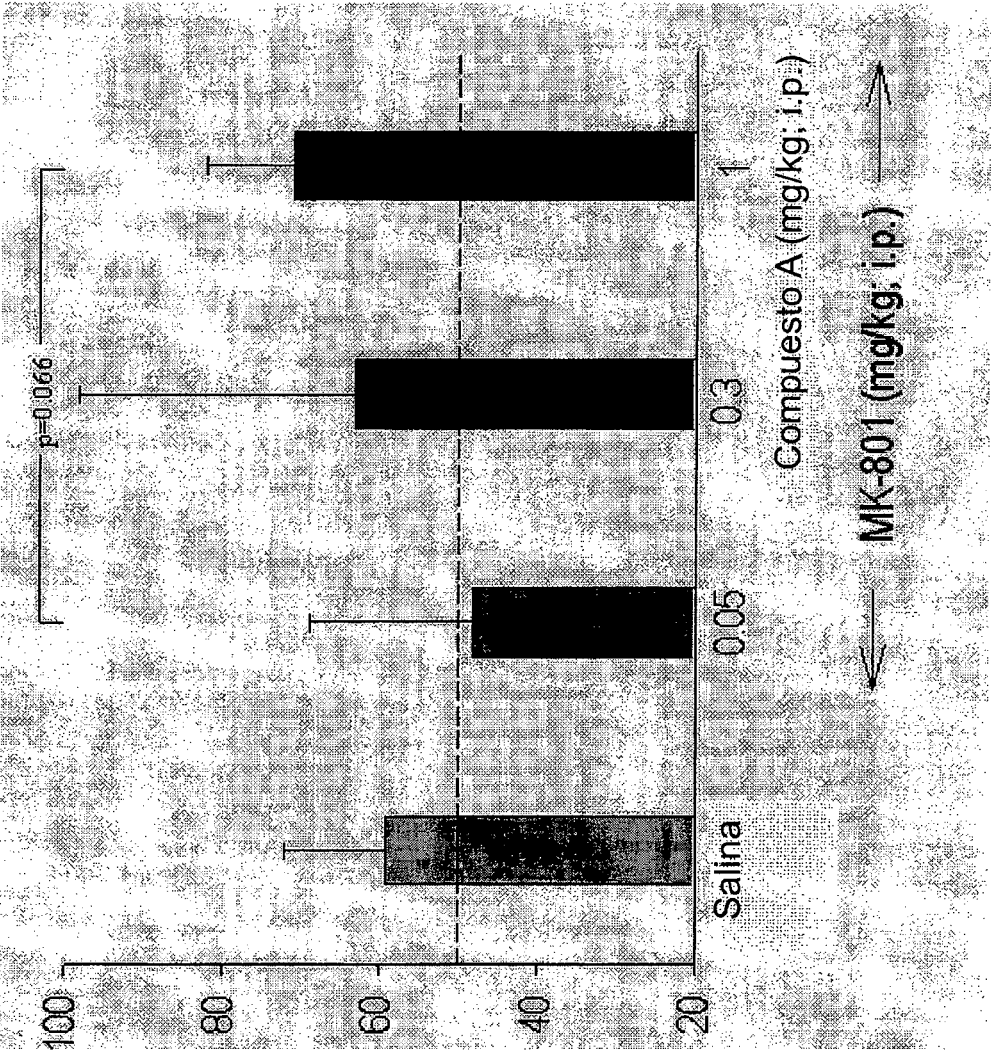
200

FIG. 5A



201

FIG. 5B



202

FIG. 6

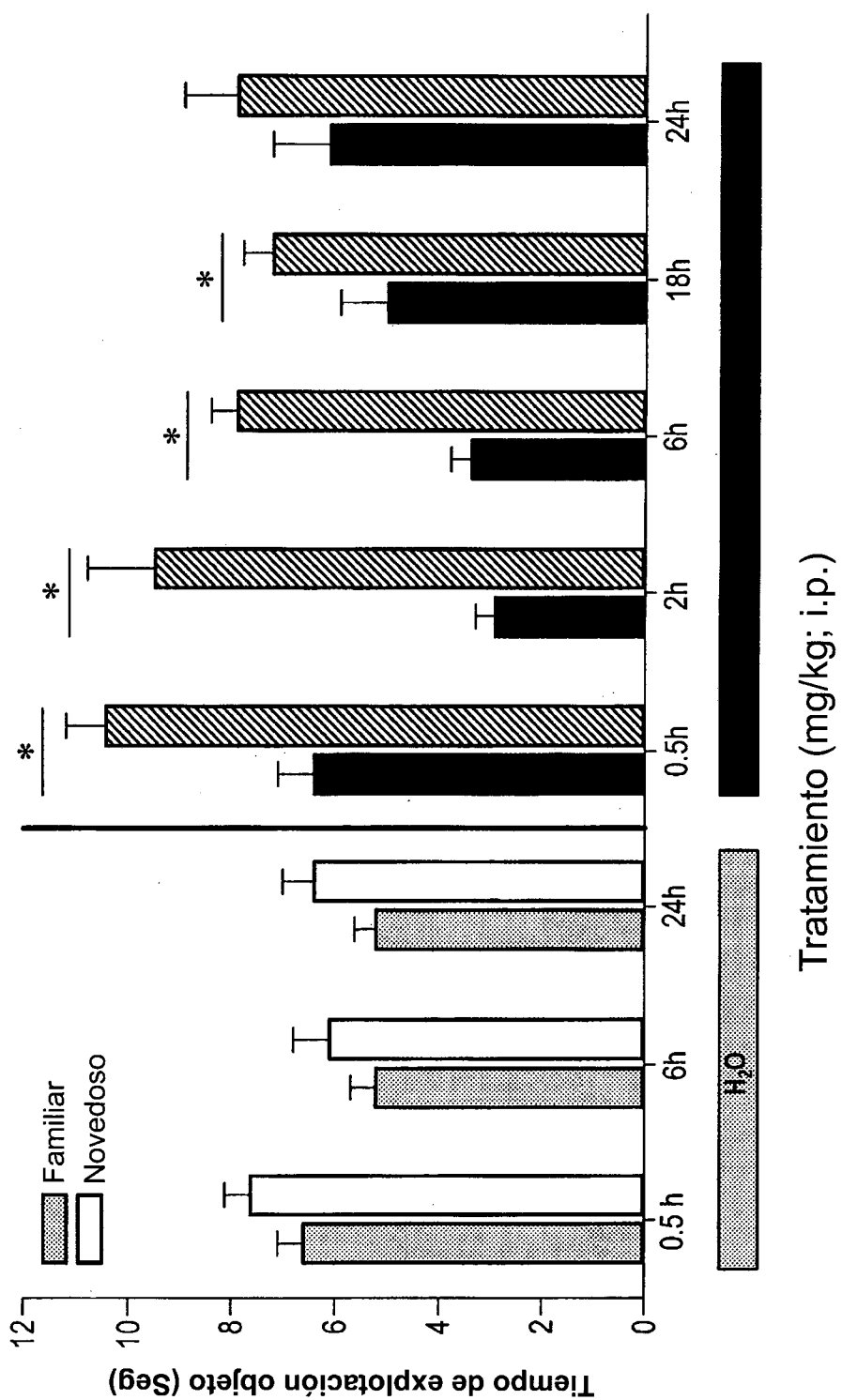


FIG. 7

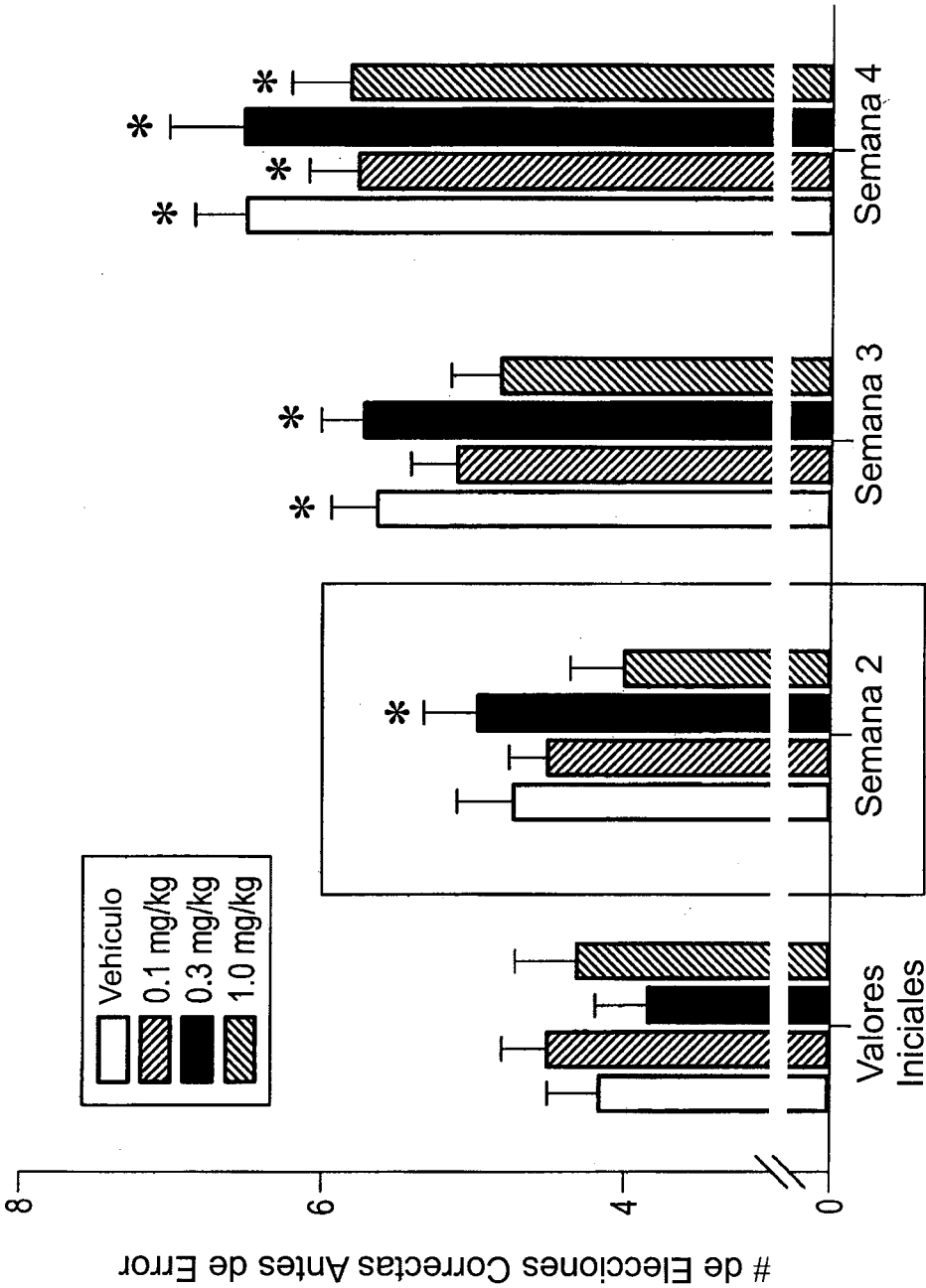
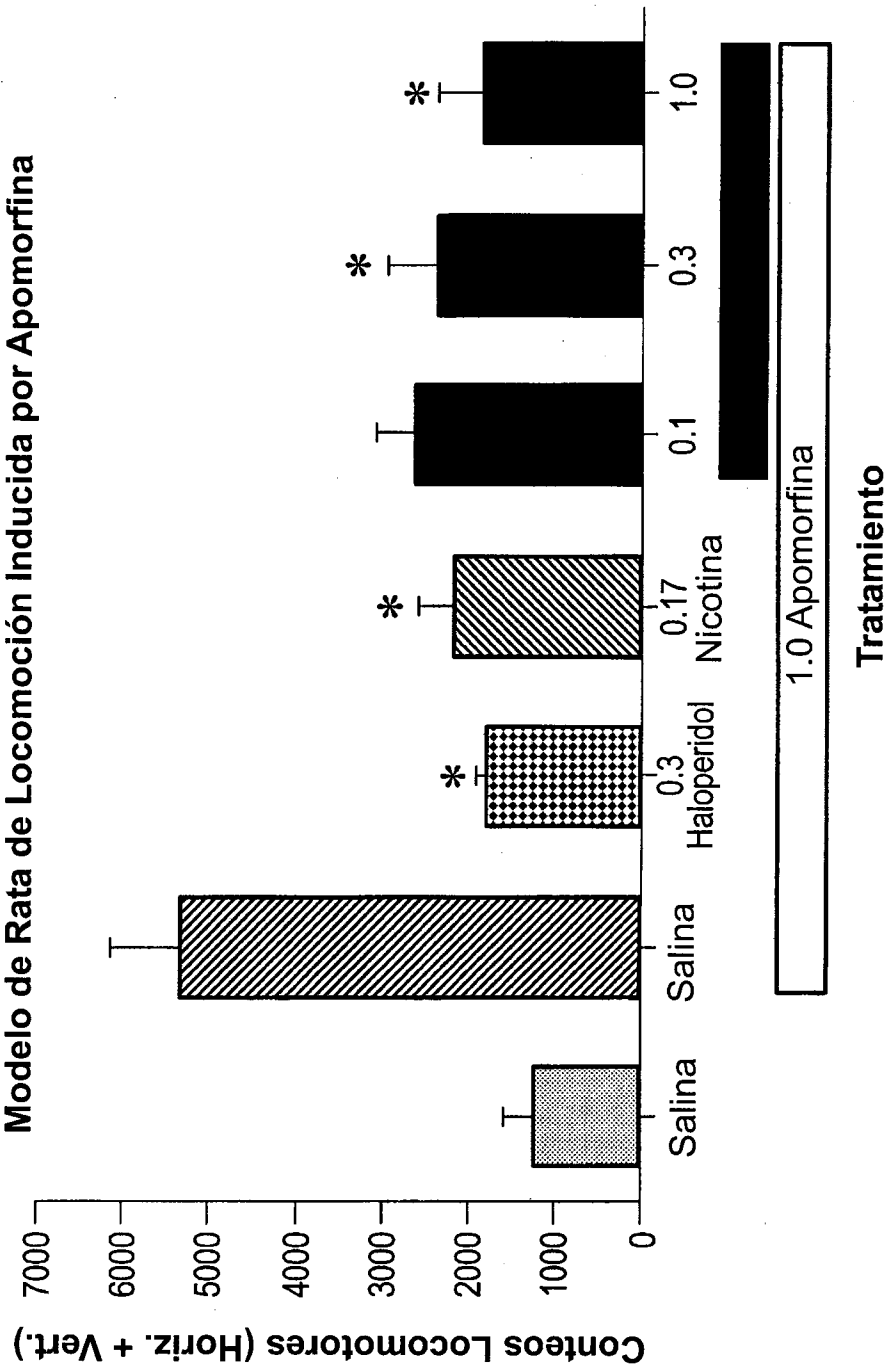
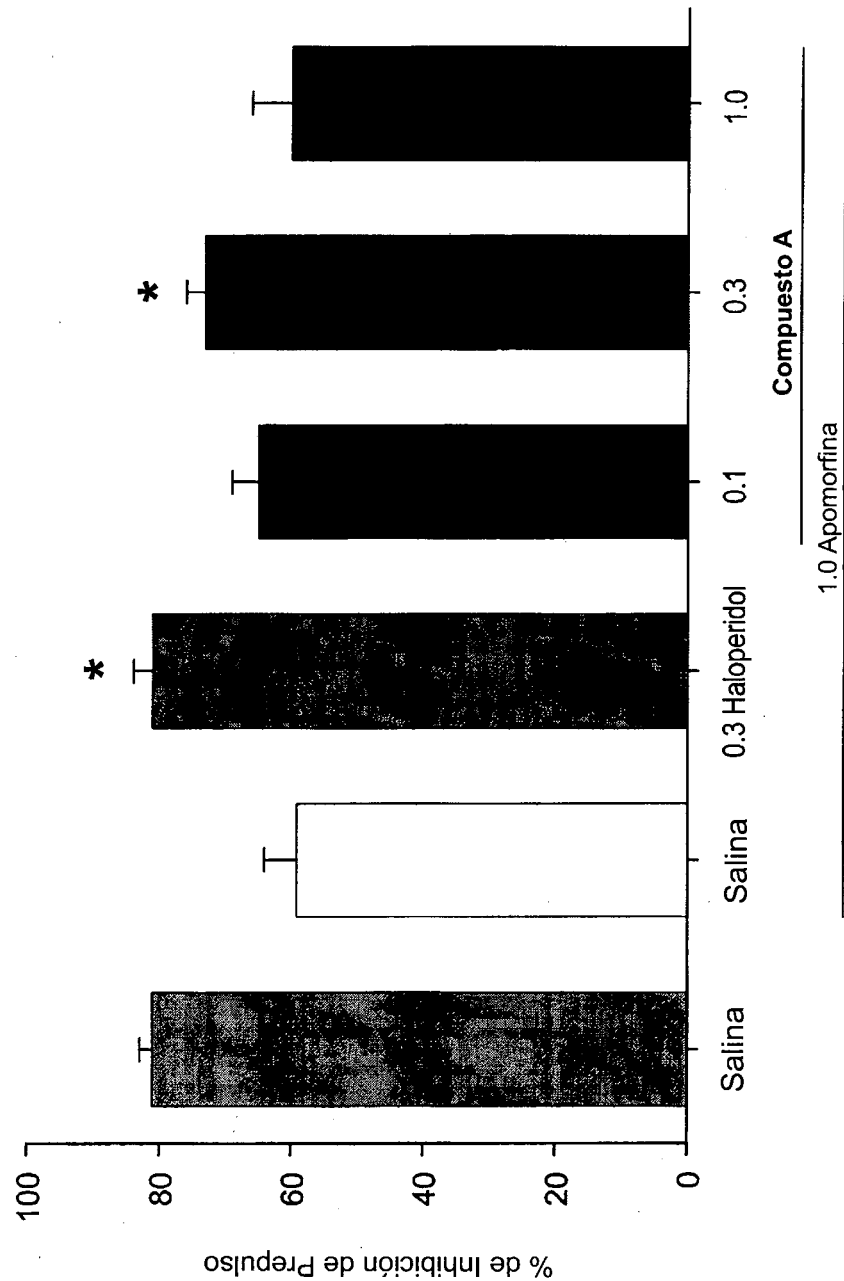


FIG. 8



265

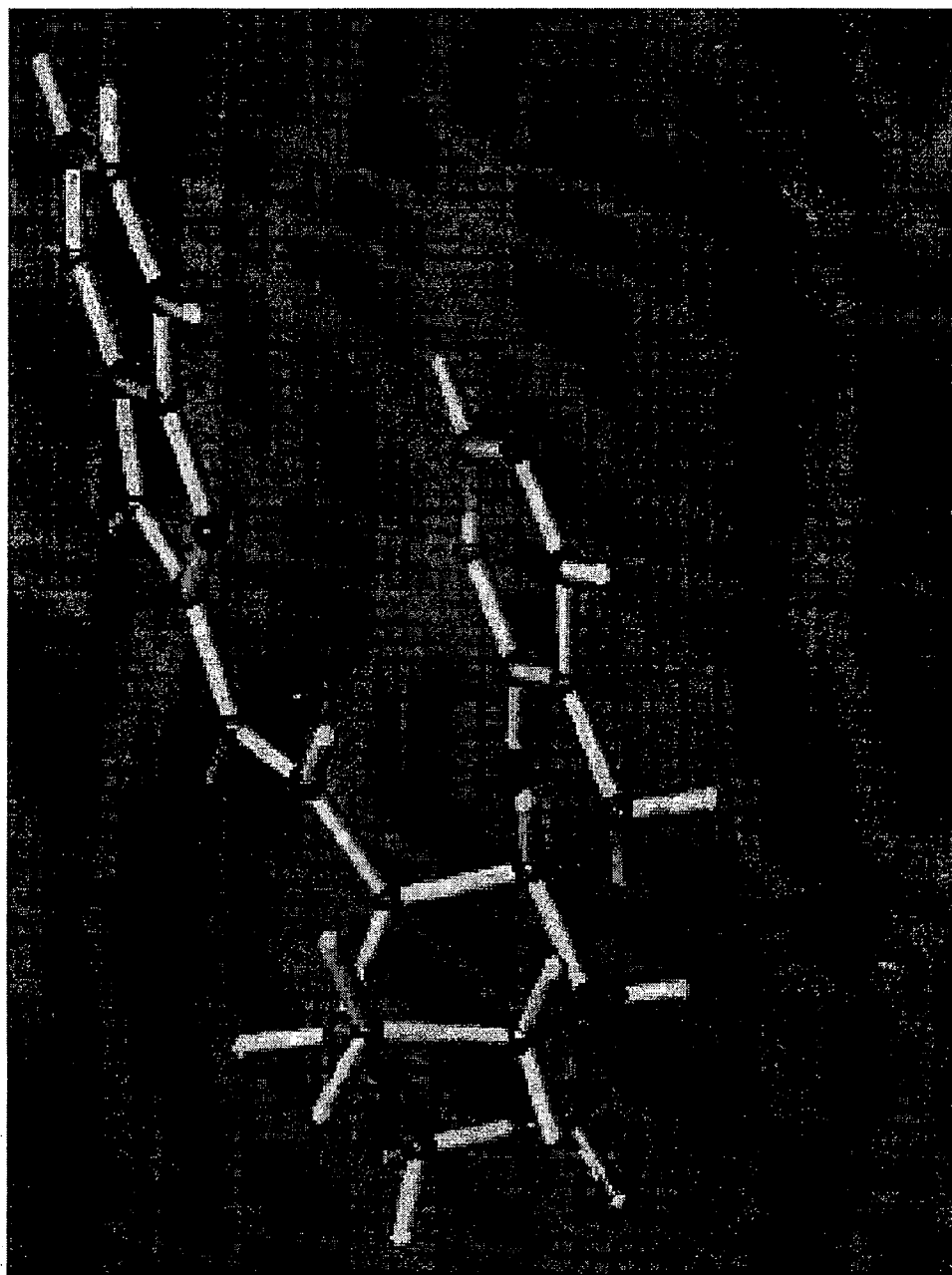
FIG. 9



Tratamiento (mg/kg, s.c.)

Significativamente diferente de salina + mg/Kg de Apomorfina, $P < 0.05$

FIG. 10A



264

FIG. 10B

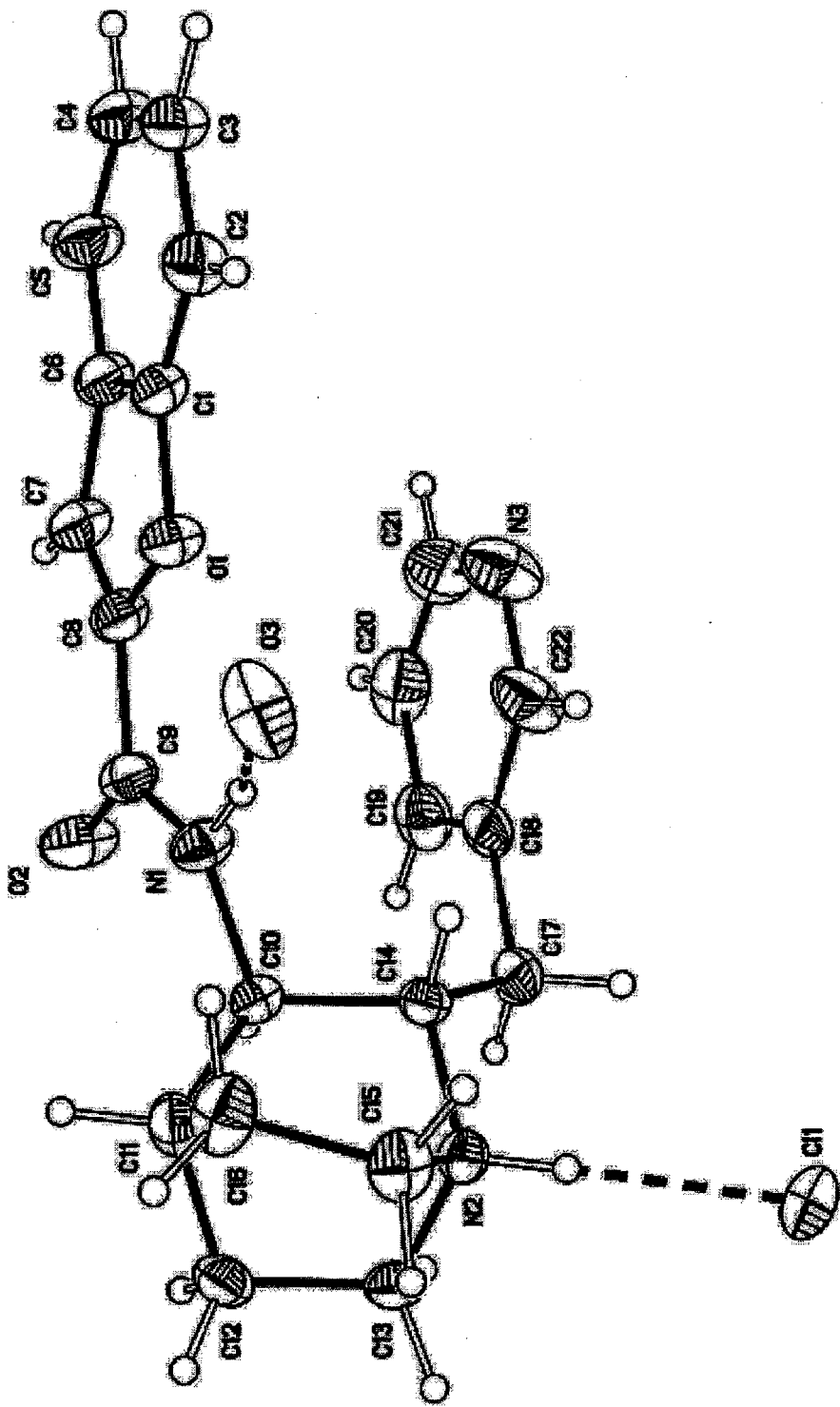
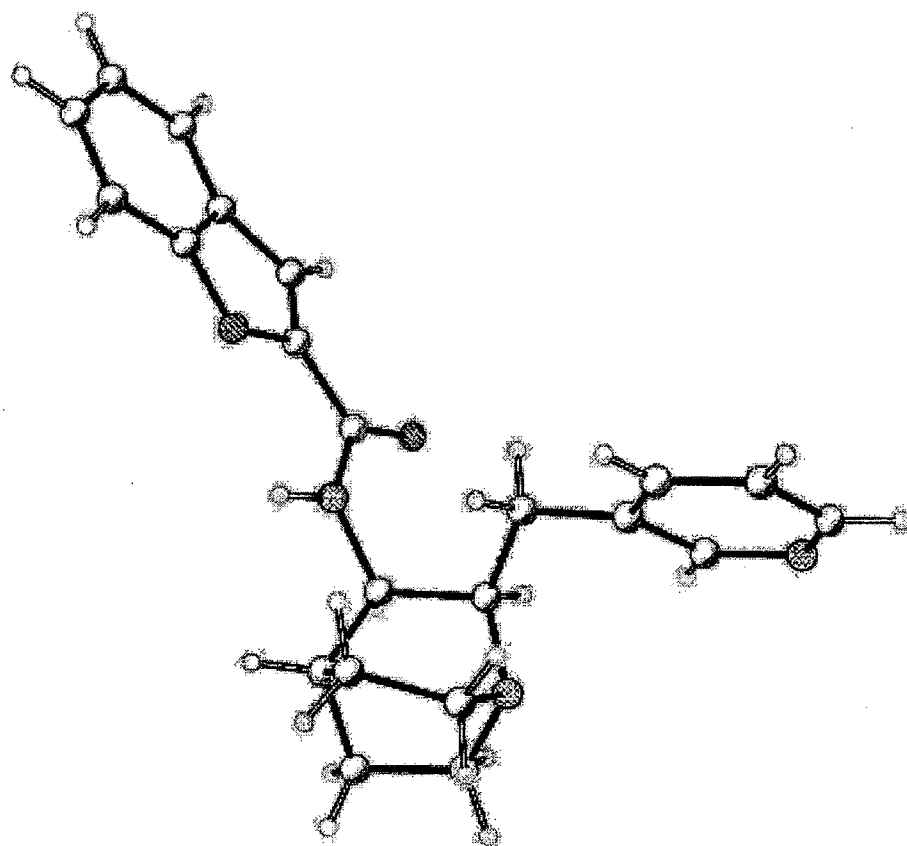


FIG. 11A



269

FIG. 11B

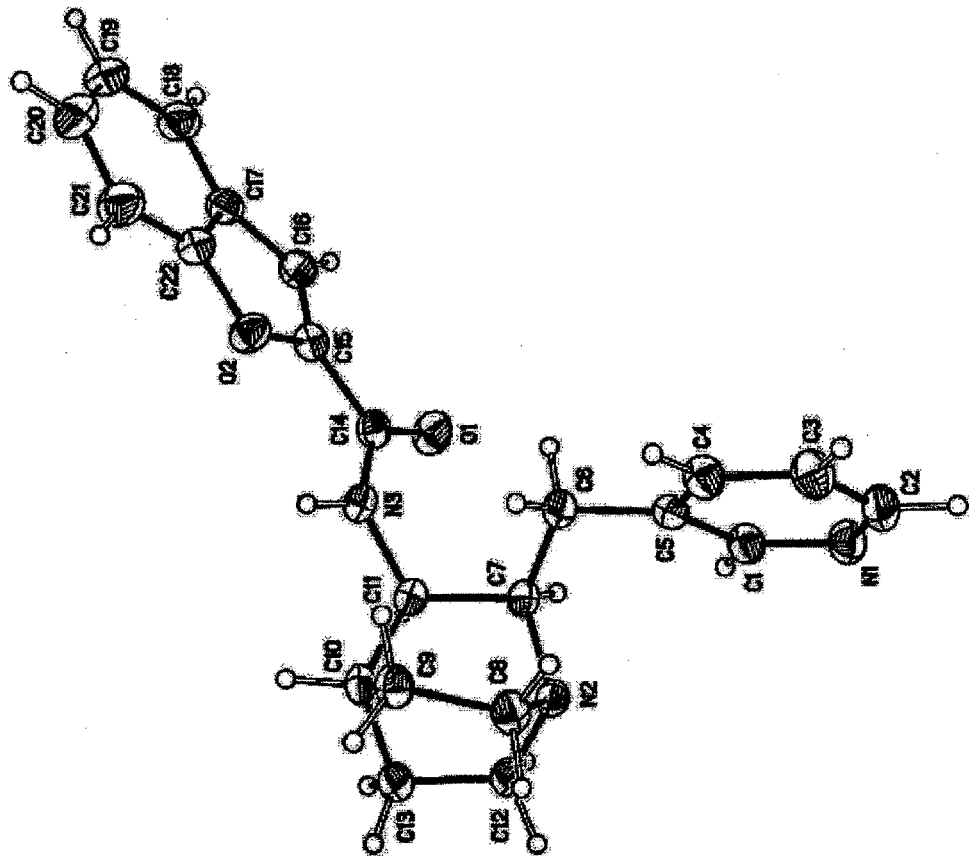
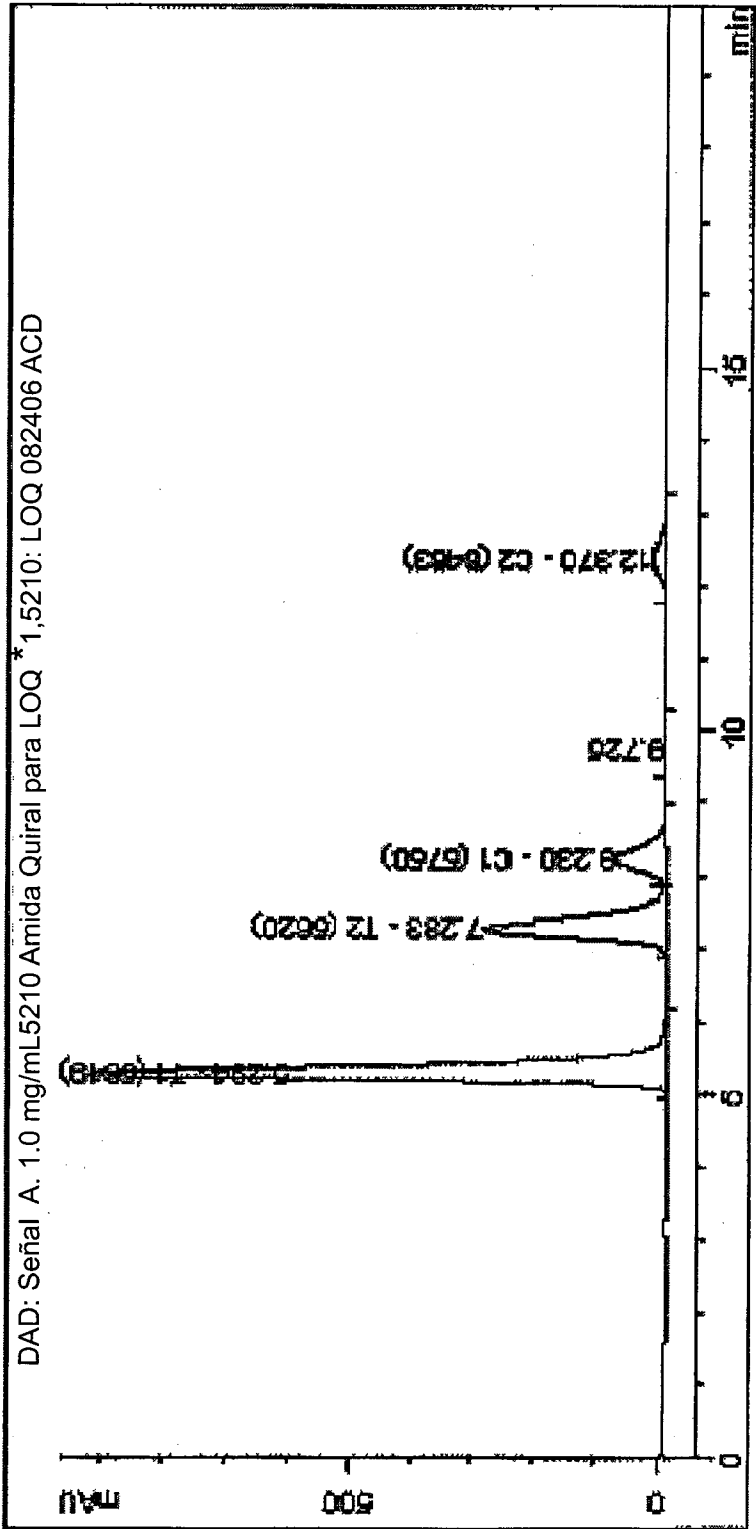


FIG. 12



211

FIG. 13

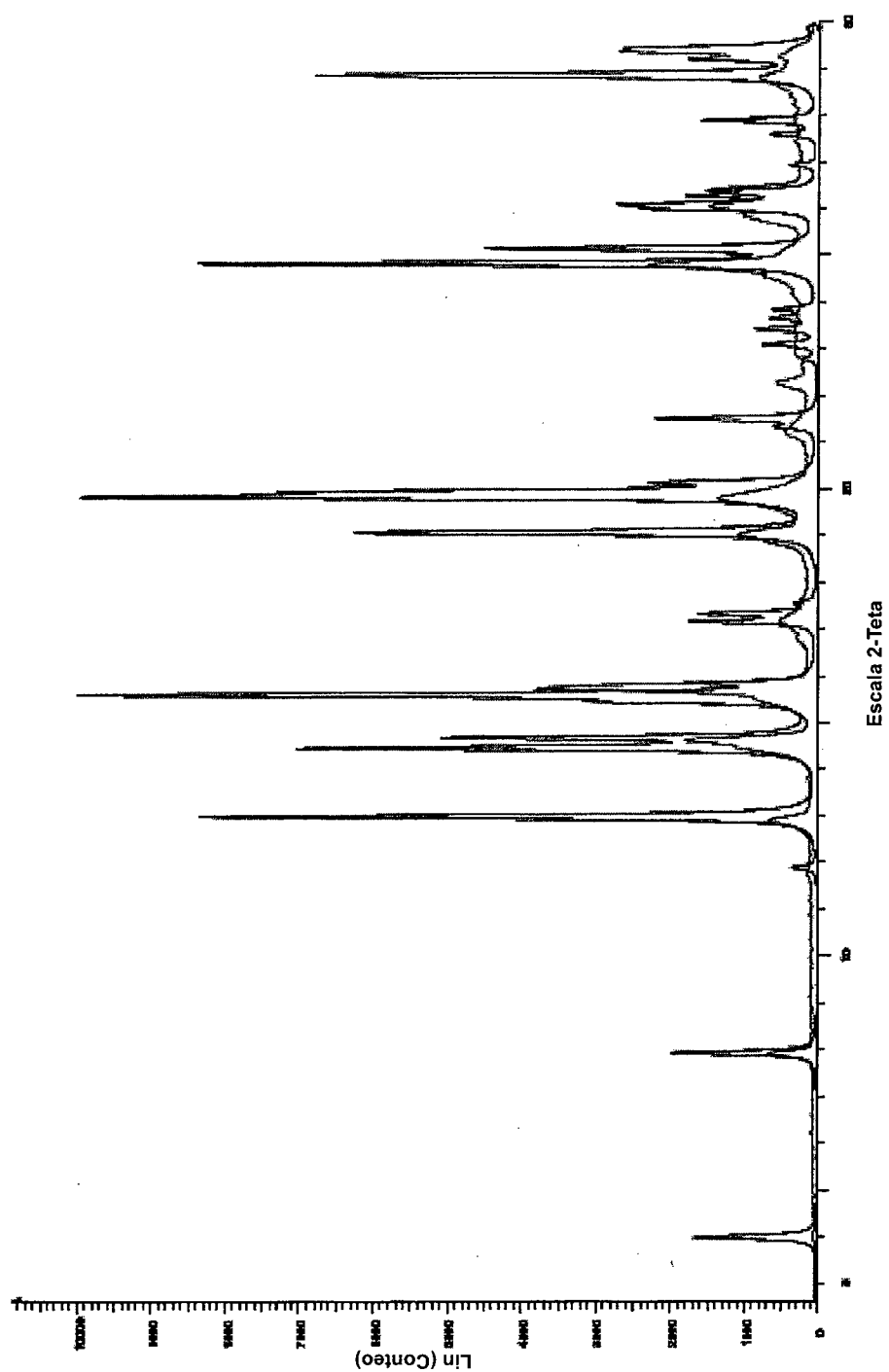
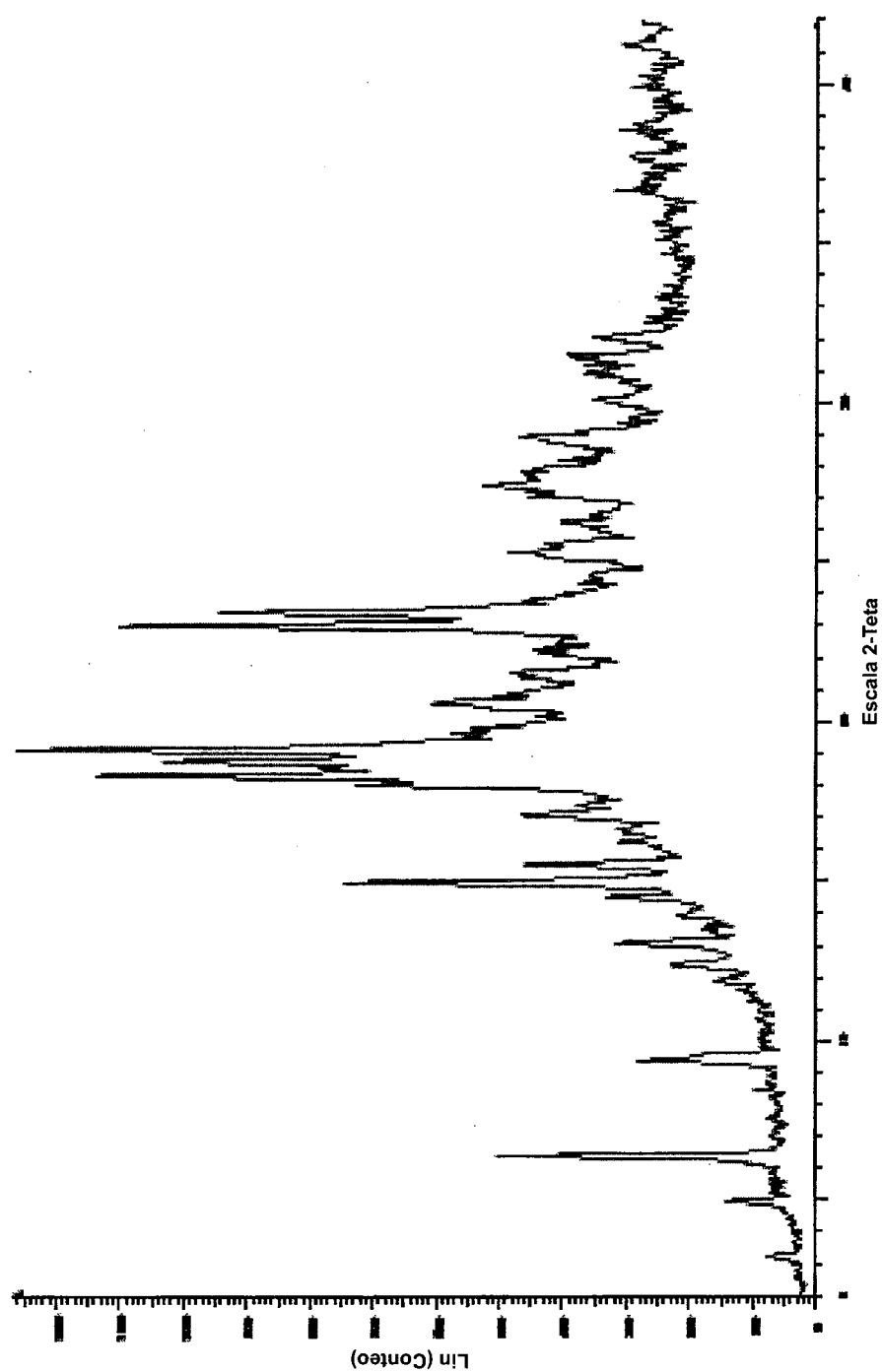


FIG. 14



213

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4545 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/28 A61P29/00 A61P35/00 A61P43/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2004/076449 A (TARGACEPT INC [US]; MAZUROV ANATOLY A [US]; KLUCIK JOZEF [US]; MIAO LA) 10 September 2004 (2004-09-10) page 39, line 25 page 20, lines 9,10 page 59; compound 9			1-26
X				1-8, 10-26
X	page 55, scaffold 2 claims 33,35,36,46-50 ----- -/--			9-22
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 18 November 2008			Date of mailing of the international search report 03/12/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Lemarchand, Aude	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071872

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 953 855 B2 (MAZUROV ANATOLY A [US] ET AL) 11 October 2005 (2005-10-11) cited in the application	1-26
X	column 36, line 58.- column 37, line 10	9-22
X	column 40; table 2; compound 9	1-26
	column 58, lines 43-45; claim 7	
	column 26, lines 41-48; claim 14	
X	column 25, lines 28-40	6
X	column 7, lines 7-24	6
X	column 4, lines 31-44	11-22

215

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/071872

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004076449 A	10-09-2004	AT 381563 T	15-01-2008
		AU 2004215386 A1	10-09-2004
		BR PI0407708 A	14-02-2006
		CA 2514135 A1	10-09-2004
		CN 1751041 A	22-03-2006
		CN 101220026 A	16-07-2008
		DK 1594869 T3	07-04-2008
		EP 1594869 A2	16-11-2005
		ES 2300749 T3	16-06-2008
		HK 1083627 A1	13-06-2008
		JP 2006518746 T	17-08-2006
		KR 20060002770 A	09-01-2006
		MX PA05008926 A	05-10-2005
		NZ 541794 A	28-03-2008
		US 2004002513 A1	01-01-2004
		ZA 200506515 A	28-06-2006
US 6953855 B2	11-10-2005	AT 381563 T	15-01-2008
		AU 2004215386 A1	10-09-2004
		BR PI0407708 A	14-02-2006
		CA 2514135 A1	10-09-2004
		CN 1751041 A	22-03-2006
		CN 101220026 A	16-07-2008
		DK 1594869 T3	07-04-2008
		EP 1594869 A2	16-11-2005
		ES 2300749 T3	16-06-2008
		HK 1083627 A1	13-06-2008
		JP 2006518746 T	17-08-2006
		KR 20060002770 A	09-01-2006
		MX PA05008926 A	05-10-2005
		NZ 541794 A	28-03-2008
		US 2004002513 A1	01-01-2004
		WO 2004076449 A2	10-09-2004
		ZA 200506515 A	28-06-2006

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 031/4545	
22) Fecha de solicitud:				(71)Solicitante(s) TARGACEPT , INC.	
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		60/953,610		02/08/2007	US
		60/953,613		02/08/2007	US
		60/953,614		02/08/2007	US
		60/971,654		12/09/2007	US
				(72) Inventor(es) MEROUANE BENCHERIF Y OTROS	
				(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:			02/03/2010	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				
	Fecha de presentación de la solicitud:			01/08/2008	
	No. de solicitud PCT/US2008/071872				
				(87) Publicación internacional	
				Fecha: 05/02/2009	
				N° publicación: WO 2009/018505 A1	
(54) Titulo: (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					

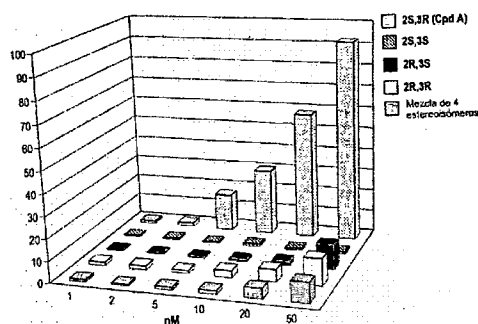
Reivindicación(es):

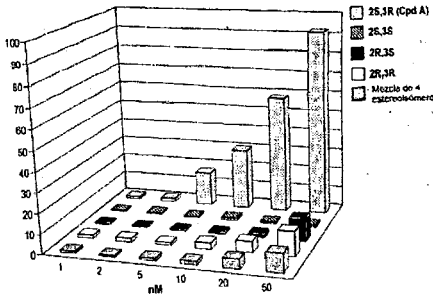
- (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2- carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2- carboxamida, en forma sustancialmente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2- carboxamida, sustancialmente libre de isómeros (2S,3S), (2R,3S), o (2R,3R), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- (2S,3R)- N-(2-((3-piridinil)metil-1- azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida estereoisoméricamente enriquecido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- El (2S,3R)- N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida estereoisoméricamente enriquecido de la reivindicación 4, en donde el exceso enantiomérico o diastereomérico se selecciona de 90% o más; 95% o más; 98% o más; 99% o más; o 99.5% o más.
- Una sal de ácido de (2S,3R) N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, en donde el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido toluenosulfónico, ácido galactárico (múlico), ácido D-mandélico, ácido D-tartárico, ácido metanosulfónico, ácidos R- y S-10-camforsulfónico, ácido ketoglutarico, o ácido hipúrico.
- La sal de ácido de la reivindicación 6 en donde la estequiometría (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida al ácido es 2:1, 1:1, o 1:2.
- La sal de ácido de la reivindicación 7 en donde la estequiometría es 1:1.
- (2S,3R)-(2-((3-piridinil)metil)-3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octano.

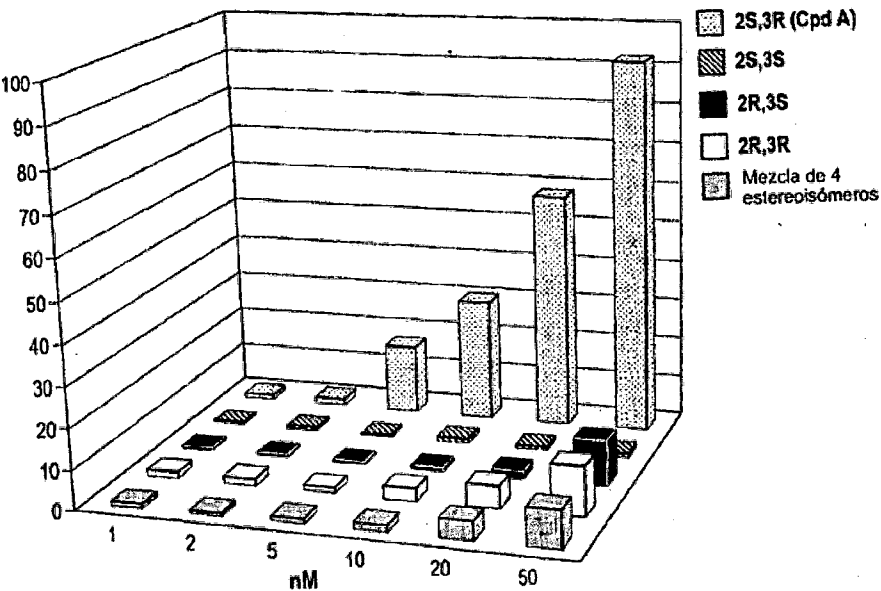
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 - 9 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

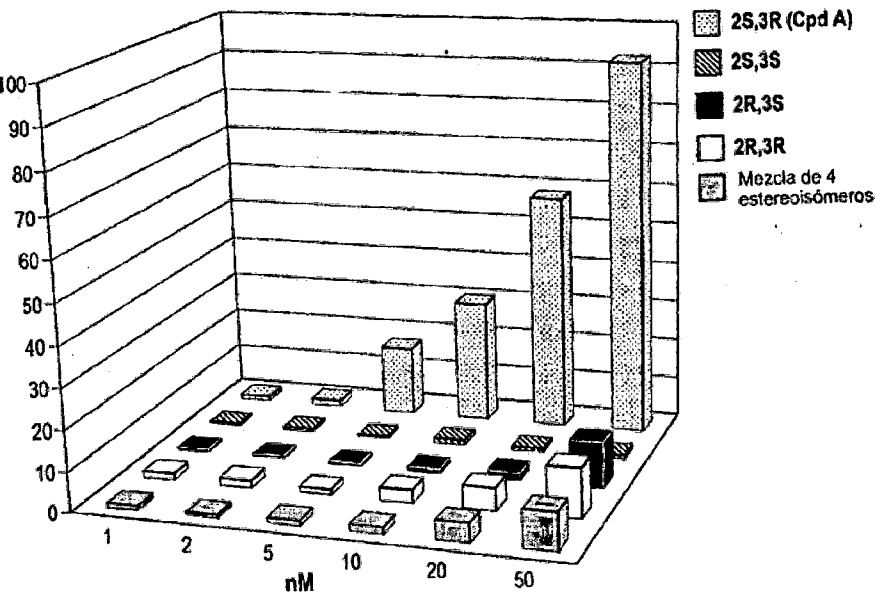
11. Un método para tratar o prevenir un trastorno del sistema nervioso central, inflamación, dolor, o neovascularización que comprende administrar un compuesto de las reivindicaciones 1 - 9.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el trastorno del sistema nervioso central se caracteriza por una alteración en la liberación de neurotransmisor normal.









217

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,426
FECHA : FEBRERO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	- 175552554	22/02/2010	57,025,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

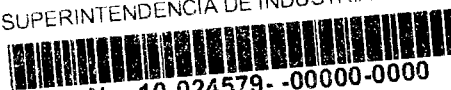
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 15769 - 841 - 003 - 0.

218

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 9,734
FECHA : FEBRERO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529605	08/02/2010	37,065,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SDN: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COCO: 15769-841-003-0.

219

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,243
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS D	
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 15769-841-003-0.

220

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,244
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O	
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 55769 - 841 - 003 - 0.

221

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,245
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tia. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O	
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 15769 - 841 - 003 - 0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,246
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O	83,000.00
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Bo10: 15769 - 841 - 003 - 0.

223.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,247
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175529583	15/02/2010	40,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O	
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Polo: 15769 - 841 - 003 - 0 .



No. 10-024579- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:44:27

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 223

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TARGACEPT INC

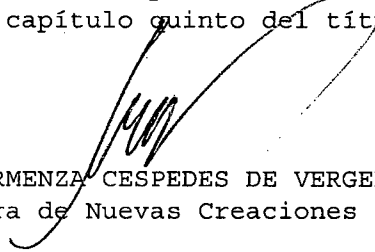
REFERENCIA	Radicación No.	10 24579
	Solicitud internacional	PCT/US2008/071872
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3551

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 MAR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia