



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-24587

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO TRATAMIENTO CON LIGANDOS α 7-SELECTIVOS

54. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE TARGACEPT, INC. y MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA

DOMICILIO WISTON-SALEM, NORTH CAROLINA y AUGUSTA, GEORGIA, U.S.A.

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

T.A.J. P. "M. C."
02-03-2010



**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. Y MEDICAL
COLLEGE OF GEORGIA**Sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes de los Estados de Delaware y
Georgia, Estados Unidos de América,
respectivamente.Dirección: 200 East First Street, Suite 300,
Winston-Salem,
North Carolina 27101,
Estados Unidos de América

y

Office of Technology Transfer,
1120 15th Street,
California 2126,
Augusta, Georgia 30912
Estados Unidos de América

Respectivamente

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

y

California,
Augusta, Georgia 30912
Estados Unidos de América

Respectivamente

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 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Merouane BENCHERIF**104 Brampton Court,
Winston-salem,
North Carolina 27106,
Estados Unidos de América**2. Mario B. MARRERO**4480 Andover Drive,
Evans,
Georgia 30809,
Estados Unidos de América

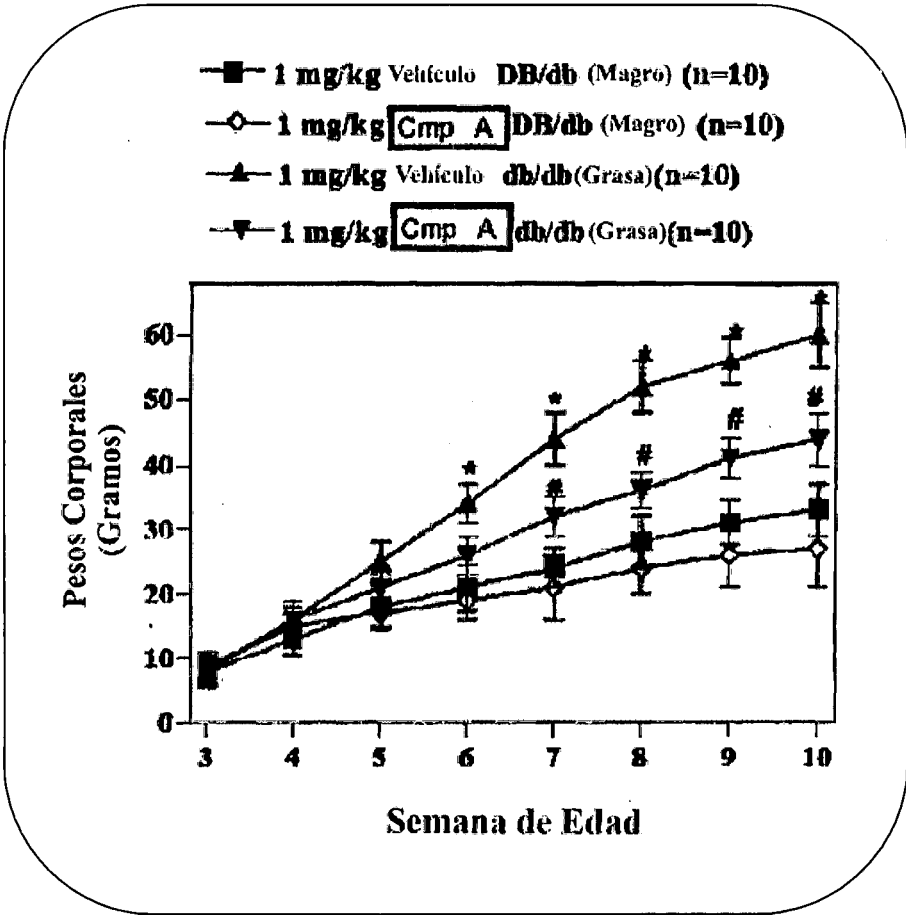
5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2008/071893Fecha: 01 de agosto de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/018511 A3Fecha: 05 de febrero de 2009

6	Título (54) TRATAMIENTO CON LIGANDOS α7-SELECTIVOS (Folio 296)			
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/4545</u> <u>A61P 43/00</u> <u>A61P 3/10</u> <u>A61P 25/00</u>			
8	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>10-14,427</u> Comprobante de pago No.: <u>10-9,690</u> Comprobante de pago No.: <u>10-14,382</u>		Fecha: <u>22 de febrero de 2010</u> Fecha: <u>08 de febrero de 2010</u> Fecha: <u>22 de febrero de 2010</u>	
10	Anexos:			
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.			
☒	Comprobante de pago por 20 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$520.000.00.			
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒	Poder de la sociedad TARGACEPT, INC..			
☐	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

7

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/018511 A3

Descripción:

Páginas 57 en el idioma original

Páginas 91 en español

Reivindicaciones: Número (s) 30

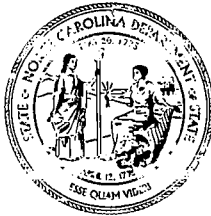
Figuras: Número (s) 40

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

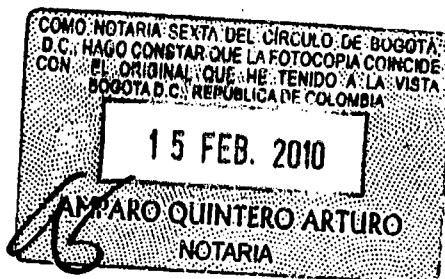
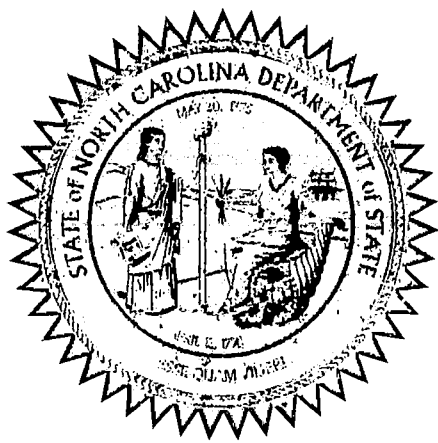
APOSTILLE

(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



Claine J. Marshall
Claine J. Marshall

Secretary of State

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CALLE 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,

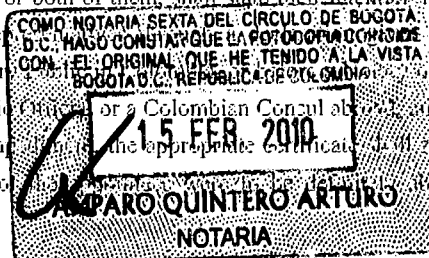
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GEFMANI

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 cecare 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 GEFMANI 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 before a Notary Public or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the named persons should be absent, the

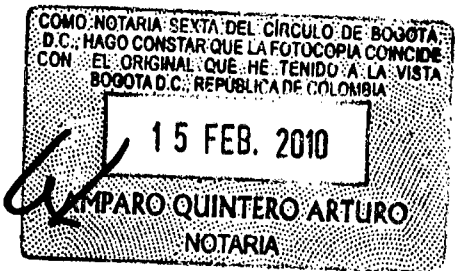


7

del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, acumiéndola 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 del 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 cumplir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

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 of 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 emblem, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licences 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 licences, 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.

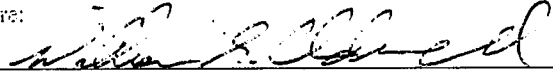


8.

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, Ph.D

Vice President, Drug Discovery & Development

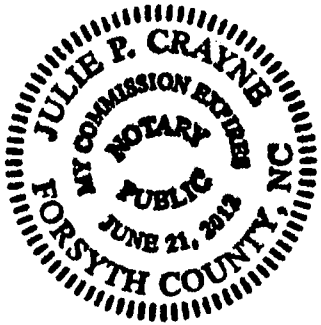
STATE OF NORTH CAROLINA

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

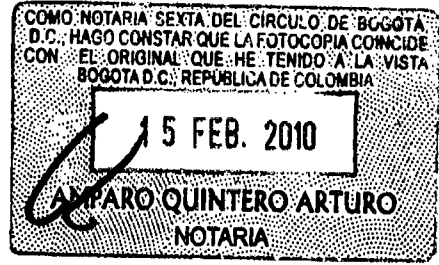
(Official Seal)



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.



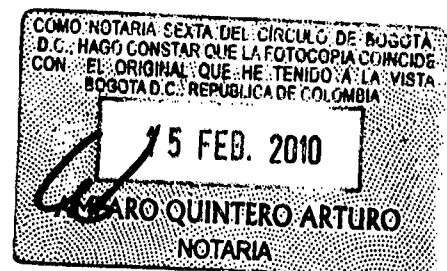
2725940 8100X

090733780

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

AUTHENTICATION: 7443551

DATE: 07-28-09



10

**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.

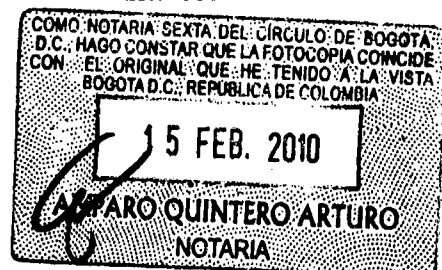
IN WITNESS WHEREOF, said Targacept, Inc. has caused this Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer, this 18 day of April 2006.

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



22

EXHIBIT A

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

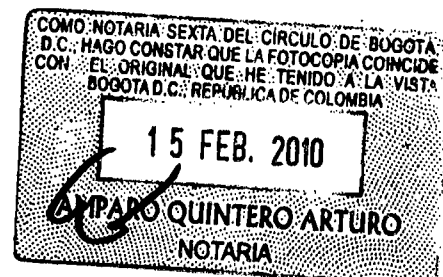
FIRST: The name of the corporation (hereinafter called the "**corporation**") is Targacept, Inc.

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



De

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

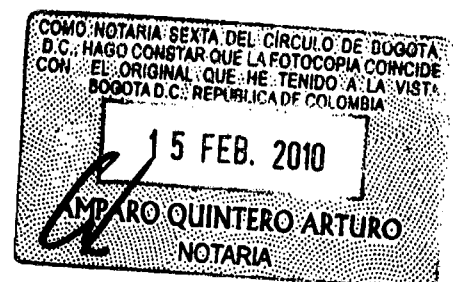
FIFTH: The corporation is to have perpetual existence.

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.

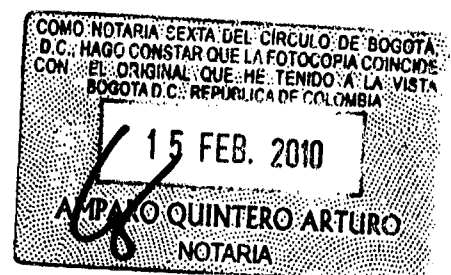
SEVENTH:

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.

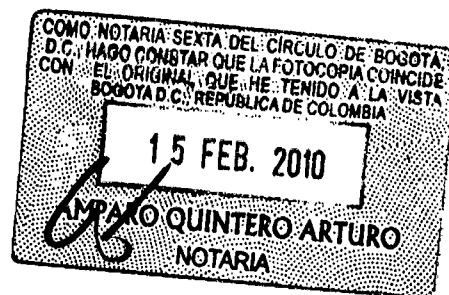


6. Subject to the rights of the holders of any series of Preferred Stock then outstanding and except as otherwise provided in this certificate of incorporation or required by law, any director, or all of the directors, may be removed from the Board with or without cause, but only by the affirmative vote 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.

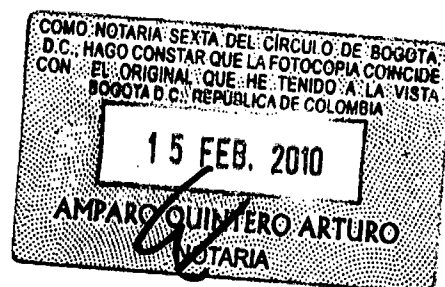
TENTH: The corporation shall, to the fullest extent permitted by the provisions of Section 145 of the General Corporation Law of the State of Delaware, as the same may be amended and supplemented, indemnify any person who is or was a director or officer of the corporation, or is or was serving at the 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



19

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

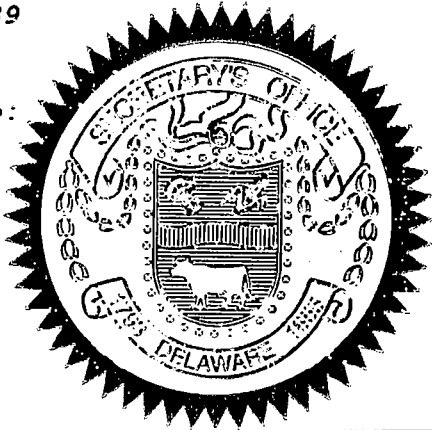
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. Country: United States of America
- 2. This public document:
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

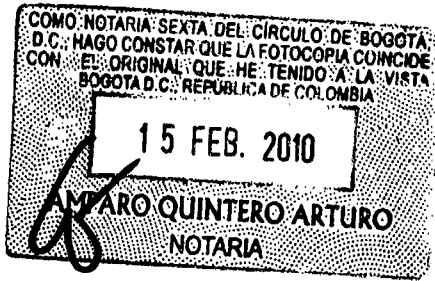
- 5. at Dover, Delaware
- 6. the twenty-eighth day of July, A.D. 2009
- 7. by Secretary of State, Delaware Department of State
- 8. No. 0391739

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

[Handwritten Signature]
Secretary of State



22

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

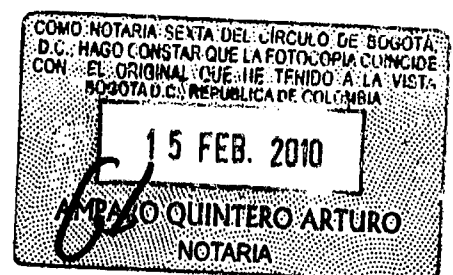
FIRMADO: JULIE P. CRAYNE, NOTARIO

NOTARIO PUBLICO

CON COMISIÓN HASTA EL 21 DE JUNIO DE 2012.

HAY SELLO DE NOTARIO

[Handwritten signature]



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

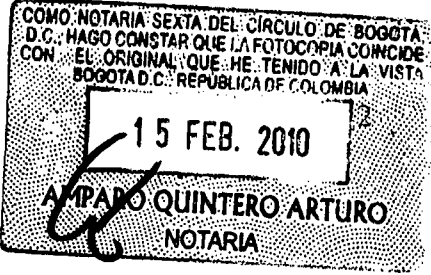
RECEIVED
13803
JULIE P. CRAYNE
NOTARIO PUBLICO
CONDADO DE FORSYTH
CAROLINA DEL NORTE

RECEIVED
2009 SEP 24 CA 10:32
SECRETARIO DE ESTADO
BOGOTA D.C.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



TRADUCCION OFICIAL NO.782/2009.-

**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.

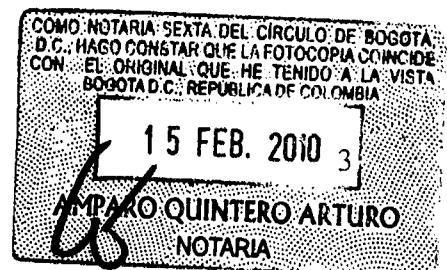
FIRMADO: JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO

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

MANUEL DE
RELACIONES
EXTERIORES
138037
QUIA FIRMADO POR EL
NOTARIO PUBLICO
FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C.

CERTIFICADO

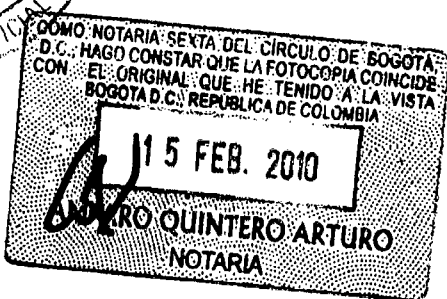
5. EN: DOVER, DELAWARE
6. EL: 28 DE JULIO DE 2009
7. POR: SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE DELAWARE
8. BAJO EL NO.: 0391739
9. SELLO: ESTADO DE DELAWARE
10. FIRMADO: ILEGIBLE.

2009 SEP 24 A 10:32
JEFE DE LIBRERIAS
BOGOTA D.C.
NO ASBE
RESPONSABILIDAD
DE 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 060359289 -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.

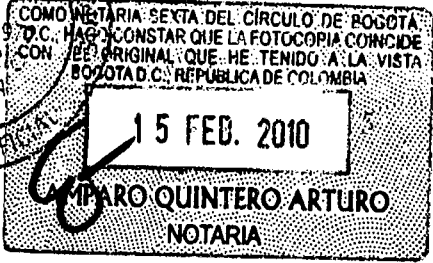
1. El nombre de la sociedad es **Targacept, Inc.** El Certificado de Constitución Original de la Sociedad fue radicado el 7 de Marzo de 1997.
2. El Certificado de Constitución de la Sociedad se modifica y confirma en su totalidad tal como se estipula en el texto del Cuarto Certificado de Constitución 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

[Handwritten signature]



12

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

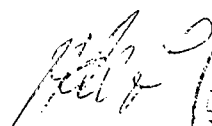
PRIMERO: El nombre de sociedad (de aquí en adelante llamada la "Sociedad") es Targacept, Inc.

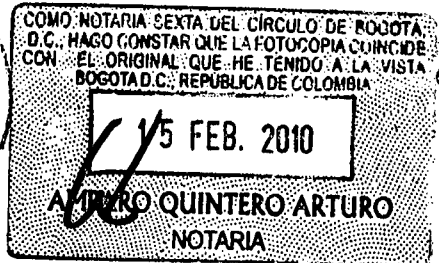
SEGUNDO: la dirección, incluyendo la calle, el número, la ciudad y el Condado de la oficina registrada de la sociedad en el Estado de Delaware, es 2711 Centerville Road, Suite 400, Ciudad de Wilmington 19808, Condado de New Castle, y el nombre del Agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware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



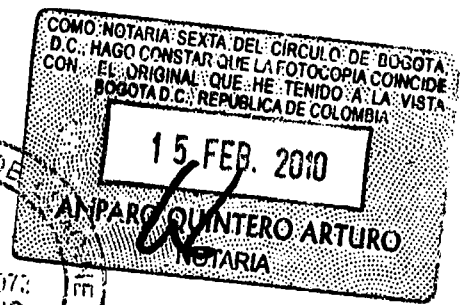


13

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.

Hele



(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 2009/018511 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 31.45.45 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/071893

(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) Applicants (for all designated States except US): TAR-
GACEPT, INC. [US/US]; 200 East First Street, Suite 300,
Winston-salem, North Carolina 27101 (US). MEDICAL
COLLEGE OF GEORGIA [US/US]; Office of Technol-
ogy Transfer, 1120 15th Street, CA-2126, Augusta, Geo-
rgia 30912 (US).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BENCHERIF, Mer-
ouane [US/US]; 104 Brampton Court, Winston-salem,
North Carolina 27106 (US). MARRERO, Mario B.
[US/US]; 4420 Andover Drive, Evans, Georgia 30309
(US).

(74) Agent: MASSEY, JR., Carl B.; WOMELE CARLYLE
SANDRIDGE & PICE, PLLC, Attention: Patent Docket-
ing, P. O. Box 7637, Atlanta, Georgia 30357 (US).

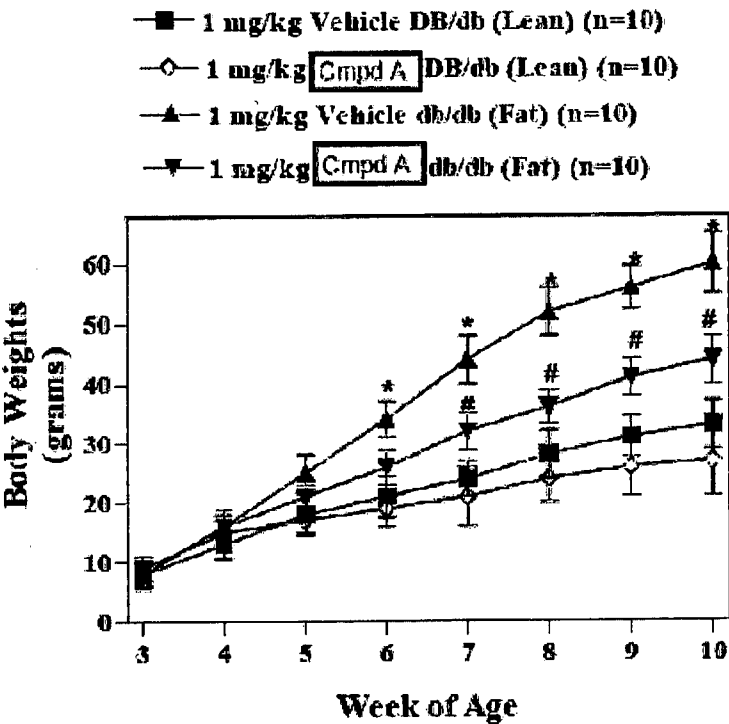
(51) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BP, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, JM, JI, JT, KF, KZ, LA, LC, LE,
LP, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
PQ, PS, PU, SE, SF, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TH, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VI, ZA, ZM,
ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: ALPHA7 NACHR. AGONISTS FOR TREATING OR PREVENTING METABOLIC DISORDERS

(57) Abstract: The present invention includes methods, uses, and selective $\alpha 7$ nAChR agonist compounds for treating or preventing metabolic disorders.

FIG. 1



WO 2009/018511 A3

25



(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AFIPO (BW, GH, GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, FZ, 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, GU, GQ, GW, ML, MR, NE, NI, TD, TG).

— 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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

(88) Date of publication of the international search report:
23 April 2009

TREATMENT WITH $\alpha 7$ -SELECTIVE LIGANDS

Cross-Reference to Related Applications

The present application claims benefit to U.S. Provisional Application Serial Nos.
5 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

10 The present invention includes methods, uses, and selective $\alpha 7$ nAChR agonist compounds for treating or preventing metabolic disorders.

Background

Many patients who have insulin resistance or Type 2 diabetes mellitus (T2DM) often
15 have several symptoms that together are referred to as syndrome X, or metabolic syndrome. Metabolic syndrome is a combination of medical disorders that increase the risk for cardiovascular disease and diabetes. Metabolic syndrome affects as much as 25% of the US population and is known by various other names such as (metabolic) syndrome X, insulin resistance syndrome, or Reaven's syndrome. A patient diagnosed with metabolic syndrome
20 typical exhibits three or more symptoms selected from the following group of five symptoms: (1) abdominal obesity; (2) hypertriglyceridemia; (3) low high-density lipoprotein cholesterol (low HDL); (4) high blood pressure; and (5) elevated fasting glucose, which may be in the range characteristic of Type 2 diabetes. Each of these symptoms is defined in the recently released *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on*
25 *Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670, herein incorporated by reference with regard to the definition of metabolic syndrome and its symptoms. Symptoms and features include diabetes mellitus type 2, insulin resistance, high blood pressure, fat deposits mainly around the waist, decreased HDL, elevated triglycerides,
30 and elevated uric acid levels. Primary clinical problems are obesity and the high incidence of diabetes, a condition secondary to the insulin resistant state caused by excess adiposity. Insulin resistance in skeletal muscle, liver and adipose tissue impedes glucose disposal and results in the release of free fatty acids and the characteristic triglyceride dyslipidemia associated with the metabolic syndrome. Elevations in post-prandial and ultimately fasting
35 glucose levels result in compensatory hyperinsulinemia, a condition which causes β -cell hypertrophy and eventual failure of the Islets and frank type 2 diabetes. Different

quantitative inclusion criteria for metabolic syndrome have been proposed by the National Diabetes Federation, the World Health Organization, the European Group for the Study of Insulin Resistance (1999) and the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (2001). Patients with metabolic syndrome, whether or not they have or develop overt diabetes mellitus, have an increased risk of developing the macrovascular and microvascular complications that occur with type 2 diabetics, such as atherosclerosis and coronary heart disease.

In addition to the hyperglycemia experienced with diabetes mellitus and metabolic syndrome, certain drug therapies can cause similar symptomatic effects. Statins, otherwise referred to as 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, are potent inhibitors of cholesterol synthesis that are extensively used in the treatment of hypercholesterolemia. Several studies have demonstrated the beneficial effects of statins in reducing cardiovascular morbidity and mortality. There is recent evidence however, from clinical and preclinical studies, that treatment with statins has unwanted effects, including increased glycemia. See, for example, Ohmura et al., *Acute Onset and Worsening of Diabetes Concurrent with Administration of Statins*, Endocrine Journal, 52: 369-372, 2005; Sasaki et al., *Statins: Beneficial or Adverse For Glucose metabolism (review)*, Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 13: 123-129, 2006; Takano et al., *Influence of Statins on Glucose tolerance in Patients with Type II Diabetes mellitus*, Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 13: 95-100, 2006; and Nakata et al., *Effects of Statins On the Adipocyte Maturation and Expression of Glucose Transporter -4; Implications in Glycemic Control*, Diabetologia 49: 1881-1892, 2006.

In addition to hyperglycemia, there is evidence from epidemiological studies that long-term treatment with statins has unwanted effects like increasing the risk for Alzheimer Disease. Nicotine has been found to inhibit death of PC12 cells cultured in serum-free medium. Furthermore, the selective $\alpha 7$ receptor agonist, 3-(4)-dimethylaminocinnamylidene anabaseine (DMAC), and the nAChR (including the $\alpha 7$ subtype) activator, ABT-418, have also been reported to exert cytoprotective effects. It was also recently shown that nicotine activates the growth promoting enzyme janus kinase 2 (JAK2) in PC12 cells, and that pre-incubation of these cells with the JAK2 specific inhibitor AG-490 blocks the nicotine-induced activation of neuroprotective signaling cascades.

The following references are incorporated by reference with regard to a background understanding of relevant disease, as well as management and prevention: Baner AK, Shaw S, Jenkins J, Redd H, Amiri F, Pollock DM and Marrero MB, *Angiotensin II blockade prevents hyperglycemia-induced activation of JAK and STAT proteins in diabetic rat kidney*

- glomerul, *Am J Physiol Renal Physiol* 236: F653-F659, 2004; Bartholomeusz C, Itamochi H, Yuan LX, Esteva FJ, Wood CG, Terakawa N, Hung MC and Ueno NT, *Bcl-2 antisense oligonucleotide overcomes resistance to E1A gene therapy in a low HER2-expressing ovarian cancer xenograft model*, *Cancer Res* 65: 8406-8413, 2005; Cho-Chung YS, Park YG and Lee YN, *Oligonucleotides as transcription factor decoys*, *Curr Opin Mol Ther* 1: 386-392, 1999; Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, Philips C, Zeng L, Lin S, Sahai A and Kanwar YS. *3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy*, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 8301-8305, 2002; de Fiebre CM, Meyer EM, Henry JC, Muraskin SI, Kem WR and Papke RL. *Characterization of a series of anabaseine-derived compounds reveals that the 3-(4)-dimethylaminocinnamylidene derivative is a selective agonist at neuronal nicotinic $\alpha 7/1251$ - α -bungarotoxin receptor subtypes*, *Mol. Pharmacol.* 47: 164-171, 1995; Deigner HP, Haberkorn U and Kinscherf R, *Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases*, *Expert Opin. Investig. Drugs* 9: 747-764, 2000; Donnelly-Roberts DL, Xue IC, Arneric SP and Sullivan JP, *In vitro neuroprotective properties of the novel cholinergic channel activator (ChCA), ABT-418*, *Brain Res* 719: 36-44, 1996; Epstein M and Campese VM, *Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on renal function*, *Am J Kidney Dis* 45: 2-14, 2005; Garcia-Roman N, Alvarez AM, Toro MJ, Montes A and Lorenzo MJ, *Lovastatin Induces Apoptosis of Spontaneously Immortalized Rat Brain Neuroblasts: Involvement of Nonsterol Isoprenoid Biosynthesis Inhibition*, *Molecular and Cellular Neuroscience* 17: 329-341, 2001; Kastelein JJ, *The future of lipid-lowering therapy: the big picture*, *Neth J Med* 61: 35-39, 2003; Kirito K, Watanabe T, Sawada K, Endo H, Ozawa K and Komatsu N, *Thrombopoietin regulates Bcl-xL gene expression through Stat5 and phosphatidylinositol 3-kinase activation pathways*, *J Biol Chem* 277: 8329-8337, 2002; Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES and Wang X, *Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade*, *Cell* 91: 479-489, 1997; Li Y, Higashi Y, Itabe H, Song YH, Du J and Delafontaine P, *Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Activation Inhibits Oxidized LDL-Induced Cytochrome C Release and Apoptosis via the Phosphatidylinositol 3 Kinase/Akt Signaling Pathway*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 2178-2184, 2003; Mata P, Alonso R and Badimon J, *Benefits and risks of simvastatin in patients with familial hypercholesterolaemia*, *Drug Saf* 26: 769-786, 2003; McKay DM, Botelho F, Ceponis PJ and Richards CD, *Superantigen immune stimulation activates epithelial STAT-1 and PI 3-K: PI 3-K regulation of permeability*, *Am J Physiol Gastrointest*

- Liver Physiol 279: G1094-G1103, 2000; Meske V, Albert F, Richter D, Schwarze J and Ohm TG, *Blockade of HMG-CoA reductase activity causes changes in microtubule-stabilizing protein tau via suppression of geranylgeranylpyrophosphate formation: implications for Alzheimer's disease*, European Journal of Neuroscience 17: 93-102, 2003; Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, Bickford PC, Tighe T and Sanberg PR, *Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS*, Life Sciences 71: 2807-2820, 2002; Marrero MB, Papke RL, Bhatti BS, Shaw S, Bencherif M. *The neuroprotective effect of 2-(3-pyridyl)-1-azabicyclo[3.2.2]nonane (TC-1698), a novel $\alpha 7$ ligand, is prevented through angiotensin II activation of a tyrosine phosphatase*. J. Pharmacol Exp Ther. 2004 Apr;309(1):16-27;
- 10 Yamashita H, Nakamura S. *Nicotine rescues PC12 cells from death induced by nerve growth factor deprivation*. Neurosci. Lett. 1996 Aug 2;213(2):145-7; Isomaa, B. *A major health hazard: the metabolic syndrome*. Life Sci. 73, 2395-2411 (2003); Sykiotis, G.P. & Papavassiliou, A.G. *Serine phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1: A novel target for the reversal of insulin resistance*. Mol. Endocrinol. 15, 1864-1869 (2001); Dandona, P., Aljada, A. & Bandyopadhyay, A. *Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes*, Trends Immunol., 25, 4-7 (2004); Miao, F.J.P., Green, P., Benowitz, N. & Levine, J.D., *Vagal modulation of spinal nicotine-induced inhibition of the inflammatory response mediated by descending antinociceptive controls*, Neuropharmacology, 45, 605-611 (2003); Borovikova, L.V. et al., *Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation*, Autonomic Neurosci.: Basic and Clinical, 85, 141-147
- 20 (2000); Borovikova, L.V. et al., *Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin*, Nature, 405, 458-462 (2000); Wang, H. et al., *Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation*, Nature, 421, 384-387 (2003); de Jonge, W.J. & Ulloa, L., *The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation*, British J. Pharmacol., 151, 915-929 (2007); Fornari, A. et al., *Nicotine withdrawal increases body weight, neuropeptide Y and Agouti-related protein expression in the hypothalamus and decreases uncoupling protein-3 expression in the brown adipose tissue in high-fat fed mice*, Neurosci. Lett., 411, 72-76 (2007); Asante-Appiah, E. & Kennedy, B.P., *Protein tyrosine phosphatases: the quest for negative regulators of insulin action*, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. 284, E663-E670
- 30 (2003); Elchebly, M. et al., *Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene*. Science, 283, 1544-1548 (1999); Dube, N. & Tremblay, M.L., *Beyond the metabolic function of PTP1B*, Cell Cycle, 3, 550-553 (2004); Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W. & Hotamisligil, G.S., *Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function*, Nature, 389, 610-614
- 35

(1997); Gallowitsch-Puerta, M. & Tracey, K.J., *Immunologic role of the cholinergic anti-inflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine alpha 7 receptor*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1062, 209-19 (2005); Shaw, S., Bencherif, M. & Marrero, M.B., *Janus kinase 2, an early target of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection against A β -(1-42) amyloid*, J. Biol. Chem., 277, 44920-44924 (2002); de Jonge, W.J. et al., *Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway*, Nat. Immunol., 6, 844-51 (2005); Ahima, R.S., Qi, Y. & Singhal, N.S., *Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus*, Prog. Brain Res., 153, 155-174 (2006); Kenner, K.A., Ezenta, A., Olefsky, J.M. & Kusari, J., *Protein-tyrosine phosphatase 1B is a negative regulator of Insulin- and Insulin-like Growth Factor-I-stimulated signaling*, J. Biol. Chem. 271, 19810-19816 (1996); Klamon, L.D. et al., *Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in Protein-tyrosine Phosphatase 1B-deficient mice*, Mol. Cell. Biol., 20, 5479-5489 (2000); Dadke, S., Kusari, J. & Chernoff, J., *Down-regulation of insulin signaling by Protein-tyrosine Phosphatase 1B is mediated by an N-terminal binding region*, J. Biol. Chem., 275, 23642-23647 (2000); Cheng, A. et al., *Attenuation of leptin action and regulation of obesity by Protein-tyrosine Phosphatase 1B*, Dev. Cell, 2, 497-503 (2002); Myers, M.P. et al. *TYK2 and JAK2 are substrates of Protein-tyrosine Phosphatase 1B*, J. Biol. Chem., 276, 47771-47774 (2001); and Bence, K.K. et al., *Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action*, Nat. Med., 12, 917-24 (2006).

Summary of the Invention

One aspect of the present invention includes a method for treating or preventing metabolic disorders comprising the administration of a selective $\alpha 7$ nAChR agonist.

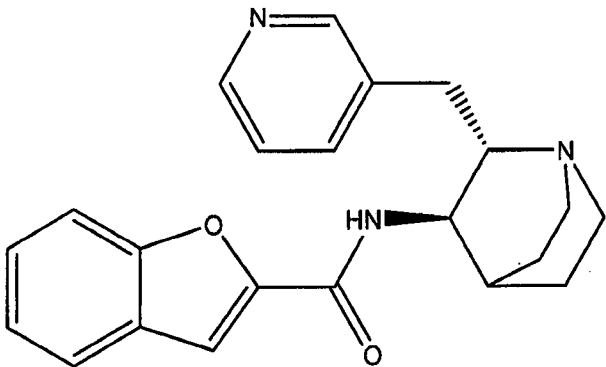
Another aspect of the present invention includes a method for treating or preventing drug-induced central nervous system disorders comprising the administration of a selective $\alpha 7$ nAChR agonist.

In one embodiment, the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound A, Compound B, or Compound C, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment, the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound C or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia. In a further embodiment, the hyperglycemia is a result of statin therapy.

In one embodiment, the drug-induced central nervous system disorder is a result of statin therapy.

One aspect of the present invention is a method for treating or preventing a metabolic disorder comprising the administration of



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment, the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia. In one embodiment, a daily dose is from about 0.001 mg/kg to about 3.0 mg/kg.

One aspect of the present invention is use of a selective $\alpha 7$ nAChR agonist in the manufacture of a medicament for treating or preventing metabolic disorders.

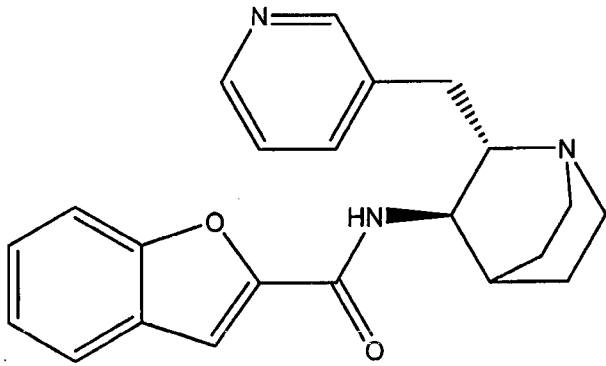
Another aspect is use of a selective $\alpha 7$ nAChR agonist in the manufacture of a medicament for treating or preventing drug-induced central nervous system disorders.

In one embodiment, the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound A, Compound B, or Compound C, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment, the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound C or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia.

In one embodiment, the hyperglycemia is a result of statin therapy. In one embodiment, the drug-induced central nervous system disorder is a result of statin therapy.

Another aspect of the present invention is use of Compound C:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for treating or preventing a metabolic disorder. In one embodiment, the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia. In one embodiment, a daily dose is from about 0.001 mg/kg to about 3.0 mg/kg.

Another aspect of the present invention is a selective $\alpha 7$ nAChR agonist compound for use in treating or preventing metabolic disorders.

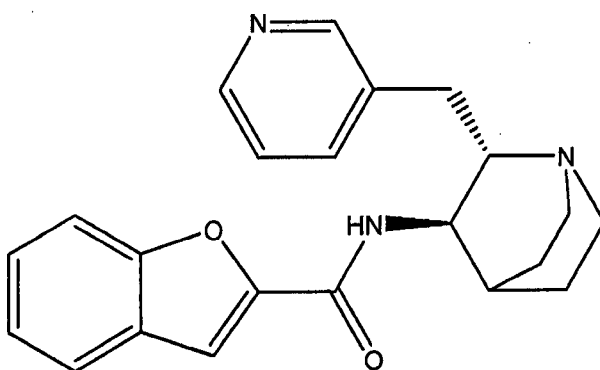
Another aspect of the present invention is a selective $\alpha 7$ nAChR agonist compound for use in treating or preventing drug-induced central nervous system disorders.

In one embodiment, the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound A, Compound B, or Compound C, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment, the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound C or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia.

In one embodiment, the hyperglycemia is a result of statin therapy. In one embodiment, the drug-induced central nervous system disorder is a result of statin therapy.

Another aspect of the present invention is a selective $\alpha 7$ nAChR agonist compound



or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treating or preventing a metabolic disorder. In one embodiment, the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia. In one embodiment, a daily dose is from about 0.001 mg/kg to about 3.0 mg/kg.

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

Brief Description of the Figures

The Figures describe results obtained according to particular embodiments of the invention and exemplify aspects of the invention but should not be construed to be limiting.

Figure 1 is a graphic representation showing the effects of Compound A on body weight in obese db/db mice.

5 Figure 2 is a graphic representation showing the effects of Compound A on plasma glucose in obese db/db mice.

Figure 3 is a graphic representation showing the effects of Compound A on food consumption in obese db/db mice.

10 Figure 4 is a graphic representation showing the effects of Compound A on body weight in obese db/db mice.

Figure 5 is a graphic representation showing the effects of Compound A on glucose levels in obese db/db mice.

15 Figure 6 is a graphic representation showing the partial inhibition of the effects of Compound A on food consumption in obese db/db mice of the JAK2 tyrosine phosphorylation inhibitor AG-490. AG-490, a known inhibitor of JAK2 tyrosine phosphorylation, partially inhibits effects of Compound A.

Figures 7A and 7B are graphic representations showing the effects of JAK2 loss-of-function on multiple low dose (MLDS) STZ-induced diabetes (Fasting Blood Glucose) in mice in the presence or absence of Compound A.

20 Figures 8A and 8B are graphic representations showing the effects of JAK2 loss-of-function on multiple low dose (MLDS) STZ-induced increase in HbA1c in mice in the presence or absence of Compound A.

25 Figures 9A and 9B are graphic representations showing the effects of JAK2 loss-of-function on multiple low dose (MLDS) STZ-induced decrease in plasma insulin in mice in the presence or absence of Compound A.

Figures 10A and 10B are graphic representations showing the effects of JAK2 loss-of-function on multiple low dose (MLDS) STZ-induced increase in plasma TNF α in mice in the presence or absence of Compound A.

30 Figure 11 is a graphic representation showing the effects of Compound B on food consumption in db/db mice. Results represent the mean $\pm$ SEM of eight treated mice and are expressed as food consumed in grams/day. Fat mice show a significant increase in food consumption (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound B treatment (+P < 0.01).

35 Figure 12 is a graphic representation showing the effects of Compound B on body mass in db/db mice. Results represent the mean $\pm$ SEM of eight treated mice and are

expressed as their body mass in grams. Fat mice show a significant increase in body mass (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound B (+P < 0.01).

Figure 13 is a graphic representation showing the effects of Compound B on plasma blood glucose (BG) in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of eight treated mice and are expressed as mg/dL. Fat mice show a significant increase in BG (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound B treatment (+P < 0.01).

Figure 14 is a graphic representation showing the effects of Compound B on plasma triglycerides (TG) in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of eight treated mice and are expressed as mg/dL. Fat mice show a significant increase in plasma TG (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound B treatment (+P < 0.01).

Figure 15 is a graphic representation showing the effects of Compound B on plasma glycosylated hemoglobin (Hb1ac) in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of five treated mice and are expressed as %. Fat mice show a significant increase in plasma HbA1c (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound B treatment (+P < 0.01).

Figure 16 is a graphic representation showing the effects of Compound B on plasma TNF α in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of five treated mice and are expressed as pg/ml. Fat mice show a significant increase in TNF α (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound B treatment (+P < 0.01).

Figure 17 is a graphic representation showing the effects of Compound B on the Glucose Tolerance Test (GTT) in db/db mice PTP-1B WT mice. Results represent the mean +/- SEM of four treated mice and are expressed as mg/dL. Fat mice show a significant increase in glucose levels (*P < 0.01) and a significant effect with Compound B treatment (+P < 0.01).

Figure 18 is a graphic representation of the effects of simvastatin, referred generally as "statin," and Compound A on body mass in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of eight treated mice and are expressed as their body mass in grams. Fat mice show a significant increase in body mass (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound A (+P < 0.01). Simvastatin alone did not significantly inhibit the increase in body mass (#P > 0.05). However, the combination of simvastatin and Compound A had a significant effect in lowering the body mass compared to simvastatin alone (**P < 0.01).

Figure 19 is a graphic representation of the effects of simvastatin, referred generally as "statin," and Compound A on food consumption in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of eight treated mice and are expressed as food consumed in grams/day. Fat mice show a significant increase in food consumption (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound A (+P < 0.01). Simvastatin alone did not significantly inhibited the

26.

increased in food consumption (#P > 0.05). However, the combination of simvastatin and Compound A had a significant effect (**P < 0.01).

Figure 20 is a graphic representation of the effects of simvastatin, referred generally as "statin," and Compound A on Hb1ac in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of eight treated mice and are expressed as % glycated hemoglobin (%Hb1ac). Fat mice show a significant increase in %Hb1ac (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound A (+P < 0.01). Simvastatin alone did not lower the levels %Hb1ac. On the other hand, it significantly increased the levels of %Hb1ac (++P < 0.01) above the fat mice treated with vehicle alone. The combination of simvastatin and Compound A significantly decreased the levels of %Hb1ac when compared to both the fat (**P < 0.01) and the fat plus simvastatin (#P < 0.01).

Figure 21 is a graphic representation of the effects of simvastatin, referred generally as "statin," and Compound A on plasma blood glucose (BG) in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of eight treated mice and are expressed as mg/dL. Fat mice show a significant increase in BG (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound A (+P < 0.01). Simvastatin alone significantly increased the levels of BG (++P < 0.01) above the fat mice treated with vehicle alone. However, the combination of simvastatin and Compound A significantly decreased the levels of BG when compared to both the fat (**P < 0.01) and the fat plus simvastatin (#P < 0.01).

Figures 22A and 22B are graphic representations of the effects of simvastatin, referred generally as "statin," and Compound A on insulin resistance glucose tolerance test in db/db mice.

Figure 23 is a graphic representation of the effects of simvastatin, referred generally as "statin," and Compound A on plasma triglycerides (TG) in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of eight treated mice and are expressed as mg/dL. Fat mice show a significant increase in TG (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound A (+P < 0.01). Simvastatin alone did not significantly decreased the levels of TG (++P > 0.01) above the fat mice treated with vehicle alone. However, the combination of simvastatin and Compound A significantly decreased the levels of TG when compared to both the fat and the fat (**P < 0.01) and the fat plus simvastatin (#P < 0.01).

Figure 24 is a graphic representation of the effects of simvastatin, referred generally as "statin," and Compound A on plasma cholesterol (Chol) in db/db mice. Results represent the mean +/- SEM of eight treated mice and are expressed as mg/dL. Fat mice show a significant increase in Chol (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound A (+P < 0.01). Simvastatin alone also significantly decreased the levels of Chol (++P > 0.01)

36

above the fat mice treated with vehicle alone. The combination of simvastatin and Compound A also significantly decreased the levels of Chol when compared to the fat (**P < 0.01). However, there was no significant difference between the Compound A plus simvastatin and the simvastatin alone (#P > 0.05).

5 Figure 25 is a graphic representation of the effects of simvastatin, referred generally as "statin," and Compound A on plasma TNF α in db/db mice. Results represent the mean $\pm$ SEM of eight treated mice and are expressed as pg/ml. Fat mice show a significant increase in TNF α (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound A (+P < 0.01). Simvastatin alone did not significantly inhibit the increased in TNF α (#P > 0.05). However,
10 the combination of simvastatin and Compound A had a significant effect in lowering the levels of TNF α (**P < 0.01).

Figure 26A is an illustration of the identification of hippocampal progenitor cells using flow cytometry.

Figure 26B is a graphic representation of the effect of anti-depressants on
15 hippocampal progenitor proliferation in mice.

Figure 27 is a graphic representation of the effect of Compound A on hippocampal progenitor cell proliferation.

Figure 28 is a graphic representation illustrating a microglial cell proliferation assay.

Figure 29 is a graphic representation of the effects of nicotine, Compound D,
20 Compound E, and Compound A on microglial cell proliferation in an LPS-induced model of neuroinflammation.

Figure 30 is a Western blot showing the effects of simvastatin on the nicotine-induced JAK2 activation in PC12 cells. Cells were pretreated with simvastatin (5 μ M) for 24 hours and with nicotine at the time indicated. The methods for blotting are as described (see,
25 Shaw S. et al, J. Biol. Chem., 2002, herein incorporated by reference). Pretreatment of cells with simvastatin significantly inhibited JAK2 activation induced by nicotine for the times indicated.

Figure 31 is a Western blot showing the effects of simvastatin on the nicotine-induced neuroprotection against A β -induced apoptosis in PC12 cells. The methods are as
30 described. Poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) is marker of cells undergoing apoptosis. PARP expression was determined by Western analysis of PC12 cells nuclear extract.

Figure 32 is a Western blot showing the effects of 10 μ M farnesyl pyrophosphate (FPP) and geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) on the simvastatin-induced apoptosis in PC12 cells. The methods are as described.

37

Figure 33 is graphic representation showing the effects of 10 μ M farnesyl pyrophosphate (FPP) and geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) on the simvastatin blockade of nicotine-induced ROS production in PC12 cells.

Figure 34 is a graphic representation of the effects of Compound C on food consumption in db/db mice. The illustrated results represent the mean $\pm$ SEM of five treated mice/group and are expressed as food consumed in grams/day. Fat mice show a significant increase in food consumption above lean mice (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound C treatment (+P < 0.01). There is no significant difference between fat wild type and fat PTP-1B KO mice in decreased food consumption due to Compound C treatment (#P > 0.05).

Figure 35 is a graphic representation of the effects of Compound C on body mass in db/db mice. The illustrated results represent the mean $\pm$ SEM of five treated mice/group and are expressed as body mass in grams. Fat mice show a significant increase in body mass (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound C treatment (+P < 0.01). There is no significant difference between fat wild type and fat PTP-1B KO mice due to Compound C treatment (#P > 0.05).

Figure 36 is a graphic representation of the effects of Compound C on plasma blood glucose (BG) in db/db mice. The illustrated results represent the mean $\pm$ SEM of five treated mice/group and are expressed as mg/dL of BG. Fat mice show a significant increase in BG (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound C treatment (+P < 0.01). There is no significant difference between fat wild type and fat PTP-1B KO mice due to Compound C treatment (#P > 0.05).

Figure 37 is a graphic representation of the effects of Compound C on plasma triglycerides in db/db mice. The illustrated results represent the mean $\pm$ SEM of five treated mice/group and are expressed as mg/dL. Fat mice show a significant increase in plasma TG (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound C treatment (+P < 0.01) in the fat PTP-1B wild type but not in the fat PTP-1B KO. There is also a significant difference in plasma TG levels between the treated fat wild type and treated fat PTP-1B KO (#P < 0.01).

Figure 38 is a graphic representation of the effects of Compound C on plasma glycosylated hemoglobin (Hb1ac) in db/db mice. The illustrated results represent the mean $\pm$ SEM of five treated mice/group and are expressed as %. Fat mice show a significant increase in plasma Hb1ac (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound C treatment (+P < 0.01). There is no significant difference in plasma Hb1ac between fat PTP-1B wild type and fat PTP-1B KO (#P > 0.05).

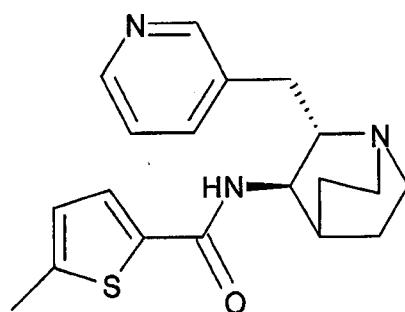
Figure 39 is a graphic representation of the effects of Compound C on TNF α in db/db mice. The illustrated results represent the mean $\pm$ SEM of five treated mice/group and are expressed as pg/mL. Fat mice show a significant increase in TNF α (*P < 0.01) which was significantly inhibited by Compound C treatment (+P < 0.01). There is a significant
 5 difference between TNF α plasma levels between the fat wild type and fat PTP-1B KO (#P < 0.01).

Figure 40 is a graphic representation of the effects of Compound C in the glucose tolerance test (GTT) in db/db mice PTP-1B wild type mice. The illustrated results represent the mean $\pm$ SEM of four treated mice/group and are expressed as mg/dL. Fat mice show a
 10 significant decrease in glucose deposition (*P < 0.01) with Compound C treatment. Fat mice show a significant increase in deposition (+P < 0.01).

Detailed Description of the Preferred Embodiments

One aspect of the present invention includes the role of $\alpha 7$ nAChRs in regulating key
 15 biological pathways involved in the metabolic syndrome and the potential of selective $\alpha 7$ nAChR agonists as a novel therapeutic approach to treat this condition. Although $\alpha 7$ has been implicated in the cholinergic inflammatory pathway, the evidence is based exclusively on the use of non-selective agonists in the presence of putative selective antagonists, some with rather poor pharmacokinetics or brain penetration properties. Thus, another aspect of
 20 the present invention includes compounds (hereinafter defined and referred to as Compounds A, B, or C) with high selectivity for the $\alpha 7$ nAChR.

Compound A is (5-methyl-N-[(2S,3R)-2-(pyridin-3-ylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thiophene-2-carboxamide), illustrated below.

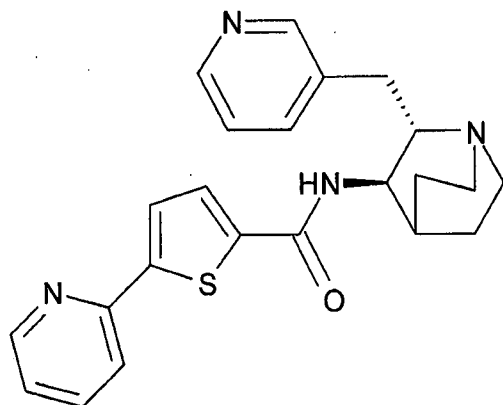


Compound A,

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. As will be appreciated, alternate naming conventions provide alternative names. Thus, Compound A may also be referred to as (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-5-methylthiophene-2-

carboxamide. Such naming conventions should not impact the clarity of the present invention.

Compound B is (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-(2-pyridinyl)thiophene-2-carboxamide, illustrated below:

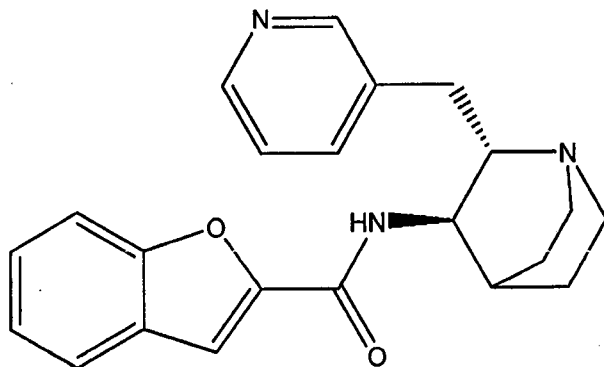


5

Compound B,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Compound C is (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, illustrated below:



Compound C,

10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

In the studies of this application, evidence is presented showing that $\alpha 7$ -selective ligands inhibit the metabolic syndrome observed in db/db mice by reducing weight gain, normalizing glucose levels, increasing insulin secretion, decreasing glycated hemoglobin, reducing pro-inflammatory cytokines, reducing triglycerides, and normalizing insulin resistance glucose tolerance test. These data indicate that $\alpha 7$ -selective ligands are useful for the management of the metabolic syndrome (diabetes I and II, atherosclerosis, obesity).

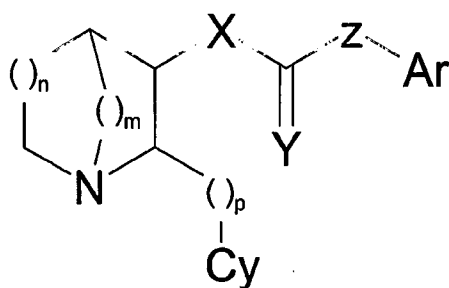
Another aspect of the present invention provides methods and compositions relating to co-administration of $\alpha 7$ selective ligands with statins, in order to decrease unwanted side

effects of statins, including increased glycemia. Relevant statins include atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, mevastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, and additional statins, defined based on their inhibition of HMG CoA reductase. Although trade names or generic names may be used herein, reference is had to the underlying active ingredient(s) in such drug products.

Compounds

Compounds useful according to the present invention are $\alpha 7$ NNR selective ligands, as exemplified by Compounds A, B, and C, herein.

Compounds A, B and C are members of a genus of compounds described in US Patent 6,953,855 (incorporated herein by reference in its entirety). US Patent 6,953,855 includes compounds represented by Formula 1.



Formula 1

In Formula 1, m and n individually can have a value of 1 or 2, and p can have a value of 1, 2, 3 or 4. In the Formula, X is either oxygen or nitrogen (i.e., NR'), Y is either oxygen or sulfur, and Z is either nitrogen (i.e., NR'), a covalent bond or a linker species, A. A is selected from the group -CR' R'', -CR' R''- CR' R'', -CR'= CR', and -C-, wherein R' and R'' are as hereinafter defined. When Z is a covalent bond or A, X must be nitrogen. Ar is an aryl group, either carbocyclic or heterocyclic, either monocyclic or fused polycyclic, unsubstituted or substituted; and Cy is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, unsubstituted or substituted. Thus, the invention includes compounds in which Ar is linked to the azabicyclo by a carbonyl group-containing functionality, such as an amide, carbamate, urea, thioamide, thiocarbamate or thiourea functionality. In addition, in the case of the amide and thioamide functionalities, Ar may be bonded directly to the carbonyl (or thiocarbonyl) group or may be linked to the carbonyl (or thiocarbonyl) group through linker A. Furthermore, the invention includes compounds that contain a 1-azabicyclo, containing either a 5-, 6-, or 7-membered ring and having a total of 7, 8 or 9 ring atoms (e.g., 1-azabicyclo[2.2.1]heptane, 1-azabicyclo[3.2.1]octane, 1-azabicyclo[2.2.2]octane, and 1-azabicyclo[3.2.2]nonane).

In one embodiment, the value of p is 1, Cy is 3-pyridinyl or 5-pyrimidinyl, X and Y are oxygen, and Z is nitrogen. In another embodiment, the value of p is 1, Cy is 3-pyridinyl or 5-

pyrimidinyl, X and Z are nitrogen, and Y is oxygen. In a third embodiment, the value of p is 1, Cy is 3-pyridinyl or 5-pyrimidinyl, X is nitrogen, Y is oxygen, and Z is a covalent bond (between the carbonyl and Ar). In a fourth embodiment, the value of p is 1, Cy is 3-pyridinyl or 5-pyrimidinyl, X is nitrogen, Y is oxygen, Z is A (a linker species between the carbonyl and Ar).

The compounds of Formula 1 have one or more asymmetric carbons and can therefore exist in the form of racemic mixtures, enantiomers and diastereomers. Both relative and absolute stereochemistry at asymmetric carbons are variable (e.g., *cis* or *trans*, R or S). In addition, some of the compounds exist as E and Z isomers about a carbon-carbon double bond. All these individual isomeric compounds and their mixtures are also intended to be within the scope of Formula 1.

As used in Formula 1, Ar ("aryl") includes both carbocyclic and heterocyclic aromatic rings, both monocyclic and fused polycyclic, where the aromatic rings can be 5- or 6-membered rings. Representative monocyclic aryl groups include, but are not limited to, phenyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl and the like. Fused polycyclic aryl groups are those aromatic groups that include a 5- or 6-membered aromatic or heteroaromatic ring as one or more rings in a fused ring system. Representative fused polycyclic aryl groups include naphthalene, anthracene, indolizine, indole, isoindole, benzofuran, benzothiophene, indazole, benzimidazole, benzthiazole, purine, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinazoline, quinoxaline, 1,8-naphthyridine, pteridine, carbazole, acridine, phenazine, phenothiazine, phenoxazine, and azulene.

As used in Formula 1, "Cy" groups are 5- and 6-membered ring heteroaromatic groups. Representative Cy groups include pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl and the like, where pyridinyl is preferred.

Individually, Ar and Cy can be unsubstituted or can be substituted with 1, 2 or 3 substituents, such as alkyl, alkenyl, heterocyclyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, halo (e.g., F, Cl, Br, or I), -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')_rC(=O)R', -O(CR'R'')_rNR''C(=O)R', -O(CR'R'')_rNR''SO₂R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', and -NR'SO₂R'', where R' and R'' are individually hydrogen, C₁-C₃ alkyl (e.g., straight chain or branched alkyl, preferably C₁-C₆, such as methyl, ethyl, or isopropyl), cycloalkyl (e.g., C₃₋₆ cyclic alkyl), heterocyclyl, aryl, or arylalkyl (such as benzyl), and r is an integer from 1 to 6. R' and R'' can also combine to form a cyclic functionality.

Compounds of Formula 1 form acid addition salts which are useful according to the present invention. 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; salts with acidic amino acid such as aspartate and glutamate. The salts may be in some cases hydrates or ethanol solvates.

Representative compounds of Formula 1 include:

- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-phenylcarbamate,
- 10 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-fluorophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-chlorophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-bromophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-fluorophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-chlorophenyl)carbamate,
- 15 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-bromophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-fluorophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-chlorophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-bromophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3,4-dichlorophenyl)carbamate,
- 20 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-methylphenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-biphenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-methylphenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-biphenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-methylphenyl)carbamate,
- 25 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-biphenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-cyanophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-cyanophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-cyanophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-trifluoromethylphenyl)carbamate,
- 30 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-dimethylaminophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-methoxyphenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-phenoxyphenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-methylthiophenyl)carbamate,
- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-phenylthiophenyl)carbamate,
- 35 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-methoxyphenyl)carbamate,

- 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-phenoxyphenyl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-methylthiophenyl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-phenylthiophenyl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-methoxyphenyl)carbamate,
 5 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-phenoxyphenyl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-methylthiophenyl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(4-phenylthiophenyl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2,4-dimethoxyphenyl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-thienyl)carbamate,
 10 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-thienyl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(3-benzothieryl)carbamate,
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(1-naphthyl)carbamate, and
 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl N-(2-naphthyl)carbamate.

Other compounds representative of Formula 1 include:

- 15 N-phenyl-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(4-fluorophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(4-chlorophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(4-bromophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-fluorophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 20 N-(3-chlorophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-bromophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-fluorophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-chlorophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-bromophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 25 N-(3,4-dichlorophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-methylphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-biphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-methylphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-biphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 30 N-(4-methylphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(4-biphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-cyanophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-cyanophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(4-cyanophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 35 N-(3-trifluoromethylphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,

N-(4-dimethylaminophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-methoxyphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-phenoxyphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2-methylthiophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 5 N-(2-phenylthiophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-methoxyphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-phenoxyphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-methylthiophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-phenylthiophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 10 N-(4-methoxyphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(4-phenoxyphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(4-methylthiophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(4-phenylthiophenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(2,4-dimethoxyphenyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 15 N-(2-thienyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-thienyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(3-benzothieryl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea,
 N-(1-naphthyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea, and
 N-(2-naphthyl)-N'-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)urea.

20 Other compounds representative of Formula 1 include:

N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-fluorobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-fluorobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-fluorobenzamide,
 25 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-chlorobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-chlorobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-chlorobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-bromobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-bromobenzamide,
 30 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-bromobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3,4-dichlorobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-methylbenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methylbenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-methylbenzamide,
 35 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-phenylbenzamide,

- N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-phenylbenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenylbenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-cyanobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-cyanobenzamide,
 5 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-cyanobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-trifluoromethylbenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-dimethylaminobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-methoxybenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methoxybenzamide,
 10 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-methoxybenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-phenoxybenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-phenoxybenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenoxybenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-methylthiobenzamide,
 15 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methylthiobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-methylthiobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-phenylthiobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-phenylthiobenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenylthiobenzamide,
 20 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2,4-dimethoxybenzamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-bromonicotinamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-chloronicotinamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-phenylnicotinamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)furan-2-carboxamide,
 25 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)furan-3-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)thiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-bromothiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-methylthiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-phenylthiophene-2-carboxamide,
 30 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-methylthiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methylthiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-bromothiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-chlorothiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-(2-pyridinyl)thiophene-2-
 35 carboxamide,

- N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-acetylthiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-ethoxythiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methoxythiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-acetyl-3-methyl-5-
 5 methylthiothiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)thiophene-3-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-methylpyrrole-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)pyrrole-3-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)indole-2-carboxamide,
 10 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)indole-3-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-benzylindole-3-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-benzimidazole-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-isopropyl-2-trifluoromethyl-1H-
 15 benzimidazole-5-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-isopropyl-1H-benzotriazole-5-
 carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzo[h]thiophene-3-carboxamide,
 20 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-3-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methylbenzofuran-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-nitrobenzofuran-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-methoxybenzofuran-2-carboxamide,
 25 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7-methoxybenzofuran-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7-ethoxybenzofuran-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methyl-5-chlorobenzofuran-2-
 carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-bromobenzofuran-2-carboxamide,
 30 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-acetyl-7-methoxybenzofuran-2-
 carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-methylbenzofuran-4-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)naphtho[2,1-b]furan-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)naphthalene-1-carboxamide,
 35 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)naphthalene-2-carboxamide,

- N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-aminonaphthalene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methoxynaphthalene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-methoxynaphthalene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-hydroxynaphthalene-2-carboxamide,
 5 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-hydroxynaphthalene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-6-acetoxynaphthalene-2-carboxamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-phenylprop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-fluorophenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-enamide,
 10 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(2-fluorophenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-methylphenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-methylphenyl)prop-2-enamide,
 15 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(2-furyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(2-methoxyphenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-bromophenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-enamide,
 20 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-bromophenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enamide,
 25 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(2-thienyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-pyridinyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-biphenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(1-naphthyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-thienyl)prop-2-enamide,
 30 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-isopropylphenyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-methyl-3-phenylprop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-furyl)prop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-ethyl-3-phenylprop-2-enamide,
 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(2-pyridinyl)prop-2-enamide,

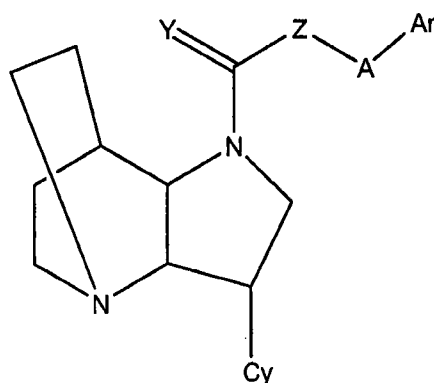
N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3,4-dimethylthieno[2,3-b]thiophen-2-yl)prop-2-enamide,

N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(3-methylthien-2-yl)prop-2-enamide,

N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(2-naphthyl)prop-2-enamide, and

5 N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-(4-methylthiophenyl)prop-2-enamide.

A second genus of $\alpha 7$ NNR selective ligands (see US Appln. No. 11/465,914, Pub. No. 2007 00197579 A1; also see published international application WO 2007/024814 A1; each of which is incorporated herein by reference in its entirety), useful according to the present invention, is represented by Formula 2.



Formula 2

In Formula 2, Y is either oxygen or sulfur, and Z is either nitrogen (i.e., NR') or a covalent bond. A is either absent or a linker species selected from the group -CR' R'', -CR' R''- CR' R'', -CR'= CR', and -C₂-, wherein R' and R'' are as hereinafter defined. Ar is an aryl group, either carbocyclic or heterocyclic, either monocyclic or fused polycyclic, unsubstituted or substituted; and Cy is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, unsubstituted or substituted. Thus, the invention includes compounds in which Ar is linked to the diazatricycle, at the nitrogen of the pyrrolidine ring, by a carbonyl group-containing functionality, forming an amide or a urea functionality. Ar may be bonded directly to the carbonyl group-containing functionality or may be linked to the carbonyl group-containing functionality through linker A. Furthermore, the invention includes compounds that contain a diazatricycle, containing a 1-azabicyclo[2.2.2]octane. As used in reference to Formula 2, a "carbonyl group-containing functionality" is a moiety of the formula -C(=Y)-Z-, where Y and Z are as defined herein.

In one embodiment, Cy is 3-pyridinyl or 5-pyrimidinyl, Y is oxygen, Z is a covalent bond and A is absent. In another embodiment, Cy is 3-pyridinyl or 5-pyrimidinyl, Y is oxygen, Z is nitrogen and A is absent. In a third embodiment, Cy is 3-pyridinyl or 5-pyrimidinyl, Y is oxygen, Z is a covalent bond, and A is a linker species. In a fourth

embodiment, Cy is 3-pyridinyl or 5-pyrimidinyl, Y is oxygen, Z is nitrogen and A is a linker species.

The junction between the azacycle and the azabicyclic can be characterized by any of the various relative and absolute stereochemical configurations at the junction sites (e.g., *cis* or *trans*, R or S). The compounds have one or more asymmetric carbons and can therefore exist in the form of racemic mixtures, enantiomers and diastereomers. In addition, some of the compounds exist as E and Z isomers about a carbon-carbon double bond. All these individual isomeric compounds and their mixtures are also intended to be within the scope of the present invention.

As used in Formula 2, Ar ("aryl") includes both carbocyclic and heterocyclic aromatic rings, both monocyclic and fused polycyclic, where the aromatic rings can be 5- or 6-membered rings. Representative monocyclic aryl groups include, but are not limited to, phenyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl and the like. Fused polycyclic aryl groups are those aromatic groups that include a 5- or 6-membered aromatic or heteroaromatic ring as one or more rings in a fused ring system. Representative fused polycyclic aryl groups include naphthalene, anthracene, indolizine, indole, isoindole, benzofuran, benzothiophene, indazole, benzimidazole, benzthiazole, purine, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinazoline, quinoxaline, 1,8-naphthyridine, pteridine, carbazole, acridine, phenazine, phenothiazine, phenoxazine, and azulene.

As used in Formula 2, "Cy" groups are 5- and 6-membered ring heteroaromatic groups. Representative Cy groups include pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl and the like, where pyridinyl is preferred.

Individually, Ar and Cy can be unsubstituted or can be substituted with 1, 2 or 3 substituents, such as alkyl, alkenyl, heterocyclyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, halo (e.g., F, Cl, Br, or I), -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R''), C(=O)R', -O(CR'R''), NR'C(=O)R', -O(CR'R''), NR'SO₂R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', and -NR'SO₂R'', where R' and R'' are individually hydrogen, C₁-C₆ alkyl (e.g., straight chain or branched alkyl, preferably C₁-C₅, such as methyl, ethyl, or isopropyl), cycloalkyl (e.g., C₃₋₈ cyclic alkyl), heterocyclyl, aryl, or arylalkyl (such as benzyl), and r is an integer from 1 to 6. R' and R'' can also combine to form a cyclic functionality.

Compounds of Formula 2 form acid addition salts which are useful according to the present invention. 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; salts with acidic amino acid such as aspartate and glutamate. The salts may be in some cases hydrates or ethanol solvates.

Representative compounds of Formula 2 include:

- 5-benzoyl-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(2-fluorobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(3-fluorobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 10 5-(4-fluorobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(2-chlorobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(3-chlorobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(4-chlorobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(2-bromobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 15 5-(3-bromobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(4-bromobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(2-iodobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(3-iodobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(4-iodobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 20 5-(2-methylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(3-methylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(4-methylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(2-methoxybenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(3-methoxybenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 25 5-(4-methoxybenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(2-methylthiobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(3-methylthiobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(4-methylthiobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(2-phenylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 30 5-(3-phenylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(4-phenylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(2-phenoxybenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(3-phenoxybenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 5-(4-phenoxybenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
- 35 5-(2-phenylthiobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

- 5-(3-phenylthiobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(4-phenylthiobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(2-cyanobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(3-cyanobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5 5-(4-cyanobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(2-trifluoromethylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(3-trifluoromethylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(4-trifluoromethylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(2-dimethylaminobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 10 5-(3-dimethylaminobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(4-dimethylaminobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(2-ethynylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(3-ethynylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(4-ethynylbenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 15 5-(3,4-dichlorobenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(2,4-dimethoxybenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(naphth-1-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(naphth-2-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 20 5-(thien-2-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(thien-3-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(furan-2-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(benzothien-2-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(benzofuran-2-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 25 5-(7-methoxybenzofuran-2-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-
 diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane, and
 5-(1H-indol-3-ylcarbonyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane.

Other compounds representative of Formula 2 include:

- 5-(phenylacetyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 30 5-(diphenylacetyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 5-(2-phenylpropanoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane, and
 5-(3-phenylprop-2-enoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane.

Other compounds representative of Formula 2 include:

- 5-N-phenylcarbamoyl-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
 35 5-(N-(2-fluorophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

- 5-(N-(3-fluorophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-fluorophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-chlorophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(3-chlorophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5 5-(N-(4-chlorophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-bromophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(3-bromophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-bromophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-iodophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
10 5-(N-(3-iodophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-iodophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-methylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(3-methylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-methylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
15 5-(N-(2-methoxyphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(3-methoxyphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-methylthiophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(3-methylthiophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
20 5-(N-(4-methylthiophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-phenylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(3-phenylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-phenylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-phenoxyphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
25 5-(N-(3-phenoxyphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-phenoxyphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-phenylthiophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(3-phenylthiophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-phenylthiophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
30 5-(N-(2-cyanophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(3-cyanophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(4-cyanophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,
5-(N-(2-trifluoromethylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(3-trifluoromethylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(4-trifluoromethylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5 5-(N-(2-dimethylaminophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(3-dimethylaminophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

10 5-(N-(4-dimethylaminophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(2-ethynylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(3-ethynylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(4-ethynylphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

15 5-(N-(3,4-dichlorophenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(2,4-dimethoxyphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(1-naphthyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane, and

20 5-(N-(2-naphthyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane.

Other compounds representative of Formula 2 include:

5-(N-benzylcarbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

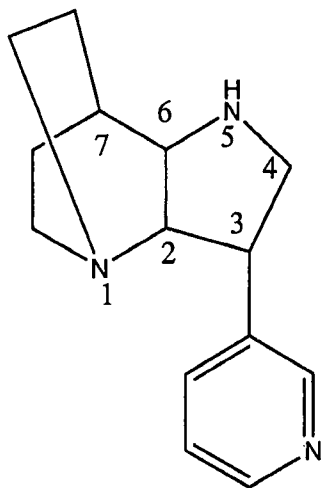
5-(N-(4-bromobenzyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

5-(N-(4-methoxybenzyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane,

25 5-(N-(1-phenylethyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane, and

5-(N-(diphenylmethyl)carbamoyl)-3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane.

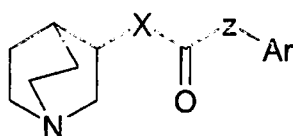
In each of these compounds, a 3-pyridin-3-yl-1,5-diazatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecane moiety has the structure, with a partial numbering scheme provided, shown below:



The nitrogen at the position indicated above as the 5-position is the nitrogen involved in the formation of the amides, thioamides, ureas and thioureas described herein.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of

5 Formula 3:



Formula 3

In Formula 3, X is either oxygen or nitrogen (i.e., NR'), and Z is either nitrogen (i.e., NR'), -CR'=CR'- or a covalent bond, provided that X must be nitrogen when Z is -CR'=CR'- or a covalent bond, and further provided that X and Z are not simultaneously nitrogen. Ar is an aryl group, either carbocyclic or heterocyclic, either monocyclic or fused polycyclic, unsubstituted or substituted; R' is hydrogen, C₁-C₆ alkyl (e.g., straight chain or branched alkyl, preferably C₁-C₆, such as methyl, ethyl, or isopropyl), aryl, or arylalkyl (such as benzyl).

Compounds in which X is oxygen and Z is nitrogen are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCT WO 97/30998 and US Patent 6,054,464, each of which is incorporated herein in its entirety.

Compounds in which X is nitrogen and Z is covalent bond are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCTs WO 02/16355, WO 02/16356, WO 02/16358, WO 04/029050, WO 04/039366, WO 04/052461, WO 07/038367, and in US Patent 6,486,172, US Patent 6,500,840, US Patent 6,599,916, US Patent 7,001,914, US Patent 7,067,515, and US Patent 7,176,198, each of which is herein incorporated herein in its entirety.

Compounds in which X is nitrogen and Z is -CR'=CR'- are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCT WO 01/036417 and US Patent 6,683,090, each of which is incorporated herein in its entirety.

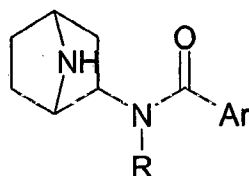
Particular embodiments according to the general Formula 3 include the following:

- N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-phenylthiophene-2-carboxamide;
- N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-phenyl-1,3-thiazole-5-carboxamide;
- N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-phenyl-1,3-oxazole-2-carboxamide;
- 5 N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(4-hydroxyphenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(4-acetamidophenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-phenoxybenzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-benzylbenzamide;
- 10 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(phenylsulfanyl)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-phenoxybenzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-benzoylbenzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(4-fluorophenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(2-fluorophenoxy)benzamide;
- 15 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(3-fluorophenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(2-chlorophenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(3-chlorophenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(4-chlorophenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(2-methoxyphenoxy)benzamide;
- 20 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(3-methoxyphenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(4-methoxyphenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(3-chlorophenylsulfanyl)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(4-methoxyphenoxy)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(3-chlorophenylsulfanyl)benzamide;
- 25 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(4-chlorophenylsulfanyl)benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(3-methoxyphenylsulfanyl)-benzamide;
- N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-(2-methoxyphenylsulfanyl)-benzamide;
- N-(2-methyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenoxybenzamide;
- N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(pyridin-3-yloxy)benzamide;
- 30 N-phenylcarbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
- N-(4-bromophenyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
- N-(4-methylphenyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
- N-(4-methoxyphenyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
- N-(3,4-dichlorophenyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
- 35 N-(4-cyanophenyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;

N-phenylcarbamic acid 1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl ester;
 N-(3-methoxyphenyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 N-phenylthiocarbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 N-(2-pyridyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 5 N-(1-naphthyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 N-phenylcarbamic acid (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 N-phenylcarbamic acid (3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 N-(4-pyridyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 N-(m-biphenyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 10 N-(3-quinolinyl)carbamic acid 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl ester;
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(E-3-phenylpropenamide);
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)(3-phenylpropenamide);
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of

Formula 4:



Formula 4

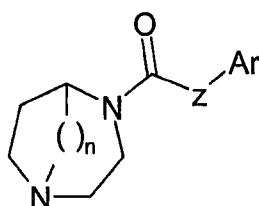
In Formula 4, Ar is an aryl group, either carbocyclic or heterocyclic, either monocyclic or fused polycyclic, unsubstituted or substituted; R is hydrogen, C₁-C₆ alkyl (e.g., straight chain or branched alkyl, preferably C₁-C₅, such as methyl, ethyl, or isopropyl), aryl, or arylalkyl (such as benzyl).

Such compounds are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCTs WO 03/018585, WO 03/018586, WO 03/022856, WO 03/070732, WO 03/072578, WO 04/039815 and WO 04/052348, and US Patent 6,562,816, each of which is incorporated herein in its entirety.

Particular embodiments according to the general Formula 4 include the following:
 N-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-5-phenylthiophene-2-carboxamide;
 N-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-5-(2-pyridinyl)thiophene-2-carboxamide;
 N-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-5-phenylfuran-2-carboxamide;
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of Formula 5:

57



Formula 5

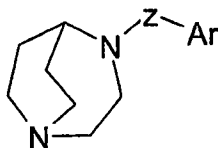
In Formula 5, n is 1 or 2; Ar is an aryl group, either carbocyclic or heterocyclic, either monocyclic or fused polycyclic, unsubstituted or substituted; and Z is oxygen, -CC-, -CH=CH- or a covalent bond.

5 Such compounds are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCTs WO 00/058311, WO 04/016616, WO 04/016617, 04/061510, WO 04/061511 and WO 04/076453, each of which is incorporated herein in its entirety.

Particular embodiments according to the general Formula 5 include the following:

- (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-methoxyphenyl)methanone;
 - 10 (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-chlorofuran-2-yl)methanone;
 - (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-bromothiophen-2-yl)methanone;
 - (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(4-phenoxyphenyl)methanone;
 - (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-phenylfuran-2-yl)methanone;
 - (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)(5-(3-pyridinyl)thiophen-2-yl)methanone;
 - 15 1-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-phenylpropenone;
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of Formula 6:



Formula 6

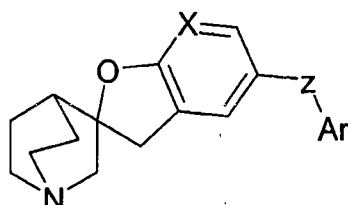
20 In Formula 6, Ar is a fused polycyclic, heterocyclic aryl group, unsubstituted or substituted; and Z is -CH₂- or a covalent bond.

Such compounds are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCTs WO 03/119837 and WO 05/111038 and US Patent 6,881,734, each of which is herein incorporated by reference in its entirety.

- 25 Particular embodiments according to the general Formula 6 include the following:
- 4-benzoxazol-2-yl-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonane;
 - 4-benzothiazol-2-yl-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonane;
 - 4-benzoxazol-2-yl-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonane;
 - 4-oxazol[5,4-b]pyridine-2-yl-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonane;

4-(1H-benzimidazol-2-yl-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonane;
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of
Formula 7:



Formula 7

In Formula 7, Ar is an aryl group, either carbocyclic or heterocyclic, either monocyclic or fused polycyclic, unsubstituted or substituted; X is either CH or N; Z is either oxygen, nitrogen (NR) or a covalent bond; and R is H or alkyl. Optionally, "Z-Ar" is absent from Formula 7.

Such compounds are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCTs WO 00/042044, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 05/030778, WO 05/042538 and WO 05/066168, and US Patent 6,110,914, US Patent 6,369,224, US Patent 6,569,865, US Patent 6,703,502, US Patent 6,706,378, US Patent 6,995,167, US Patent 7,186,836 and US Patent 7,196,096, each of which is incorporated
herein by reference in its entirety.

Particular embodiments according to the general Formula 7 include the following:
spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

5'-(phenyl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

5'-(3-furanyl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

5'-(2-thienyl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

5'-(N-phenyl-N-methylamino)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

5'-(N-3-pyridinyl-N-methylamino)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

5'-(2-benzofuranyl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

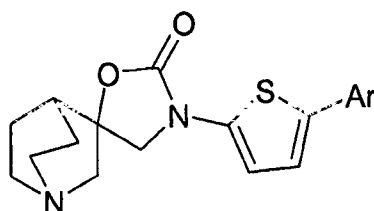
5'-(2-benzothiazolyl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

5'-(3-pyridinyl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octane-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]pyridine];

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of
Formula 8:

59



Formula 8

In Formula 8, Ar is an aryl group, either carbocyclic or heterocyclic, either unsubstituted or substituted.

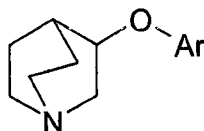
Such compounds are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCTs WO 05/005435 and WO 06/065209, each of which is herein incorporated by reference in its entirety. Particular embodiments according to the general Formula 8 include the following:

3'-(5-phenylthiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

3'-(5-(3-pyridinyl)thiophen-2-yl)spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-one;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of Formula 9:



Formula 9

In Formula 9, Ar is an aryl group, either carbocyclic or heterocyclic, either monocyclic or fused polycyclic, unsubstituted or substituted (preferably by aryl or aryloxy substituents).

Such compounds are disclosed as $\alpha 7$ selective ligands in, for instance, PCTs WO 04/016608, WO 05/066166, WO 05/066167, WO 07/018738, and US Patent 7,160,876, each of which is herein incorporated by reference in its entirety.

Particular embodiments according to the general Formula 9 include the following:

2-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)phenyl]-1H-indole;

3-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)phenyl]-1H-indole;

4-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)phenyl]-1H-indole;

5-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)phenyl]-1H-indole;

6-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)phenyl]-1H-indole;

5-[6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)pyridazin-3-yl]-1H-indole;

4-[6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)pyridazin-3-yl]-1H-indole;

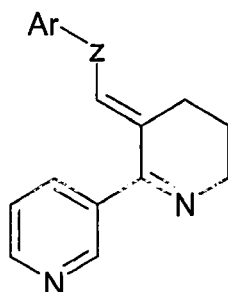
5-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)phenyl]-3-methyl-1H-indazole;

5-[2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)pyrimidin-5-yl]-1H-indole;

6-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)phenyl]-1,3-benzothiazo-3-amine;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of Formula 10:



Formula 10

In Formula 10, Ar is an phenyl group, unsubstituted or substituted, and Z is either -CH=CH- or a covalent bond.

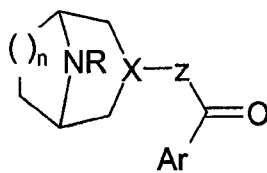
Such compounds are disclosed as $\alpha 7$ ligands in, for instance, PCTs WO 92/15306, WO 94/05288, WO 99/10338, WO 04/019943, WO 04/052365 and WO 06/133303, and US Patent 5,741,802 and US Patent 5,977,144, each of which is herein incorporated by reference in its entirety.

Particular embodiments according to the general Formula 10 include the following:

- 3-(2,4-dimethoxybenzylidene)anabaseine;
 - 3-(4-hydroxybenzylidene)anabaseine;
 - 3-(4-methoxybenzylidene)anabaseine;
 - 3-(4-aminobenzylidene)anabaseine;
 - 3-(4-hydroxy-2-methoxybenzylidene)anabaseine;
 - 3-(2-hydroxy-4-methoxybenzylidene)anabaseine;
 - 3-(4-isopropoxybenzylidene)anabaseine;
 - 3-(4-acetylamino-cinnamylidene)anabaseine;
 - 3-(4-hydroxycinnamylidene)anabaseine;
 - 3-(4-methoxycinnamylidene)anabaseine;
 - 3-(4-hydroxy-2-methoxycinnamylidene)anabaseine;
 - 3-(2,4-dimethoxycinnamylidene)anabaseine;
 - 3-(4-acetoxycinnamylidene)anabaseine;
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds useful according to the present invention also include compounds of Formula 11:

61



Formula 11

In Formula 11, n is 1 or 2; R is H or alkyl, but most preferably methyl; X is nitrogen or CH; Z is NH or a covalent bond, and when X is nitrogen, Z must be a covalent bond; and Ar is an indolyl, indazolyl, 1,2-benzisoxazolyl or 1,2-benzisothiazolyl moiety, attached in each case via the 3 position to the carbonyl.

Such compounds are disclosed as $\alpha 7$ ligands in, for instance, PCT WO 06/001894, herein incorporated by reference in its entirety.

Particular embodiments according to the general Formula 11 include the following:

(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-6-(2-thienyl)-7H-indazole-3-carboxamide;
 3-((3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl)-7H-indazole;
 3-((8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbonyl)-7H-indazole;
 5-methoxy-N-(9-methyl-9-azabicyclo[3.2.1]non-3-yl)-7H-indazole-3-carboxamide;
 6-methoxy-N-(9-methyl-9-azabicyclo[3.2.1]non-3-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Synthetic Examples

(2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt

The following large scale synthesis of (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt is representative.

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 an 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 ± 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

- 5 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°C ± 5°C for a minimum of 12 h, and the reaction was monitored via TLC.
- 10 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.
- 15 20 25

(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
- 30 35

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
5 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 -
10 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
15 (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
20 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
25 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%
30 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
35 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).

5 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
10 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
15 (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,
20 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
25 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-
30 amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt.

Compound A: (2S,3R)-N-(2-((3-Pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-5-methylthiophene-2-carboxamide

(2S,3R)-3-Amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt (51.0 g, 84.5 mmol), water (125 mL), 2 M sodium hydroxide (150 mL) and chloroform (400
35 mL) were shaken together in a separatory funnel, and the chloroform layer was drawn off.

The aqueous layer was extracted three more times with chloroform (2 x 200 mL, then 100 mL). The combined chloroform layers were washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated by rotary evaporation. High vacuum treatment left (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane (18.0 g) as an oil.

The (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane was transferred to a 1 L glass reaction flask under an inert atmosphere. Dichloromethane (500 mL), triethylamine (40 mL, 0.30 mol), 5-methylthiophene-2-carboxylic acid (13.5 g, 94.9 mmol) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,1-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) (36.0 g, 94.9 mmol) were added to the reaction mixture. The mixture was stirred overnight at ambient temperature, and at which time the reaction was complete by HPLC. Water (200 mL), 2 M sodium hydroxide (200 mL) were added to the reaction, and the resulting mixture was shaken. The dichloromethane layer and a 200 mL dichloromethane extract of the aqueous layer were combined and washed with saturated aqueous sodium chloride (200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated, by rotary evaporation, to give an oil (quantitative yield). Column chromatographic purification on silica gel, eluting with a methanol in ethyl acetate gradient, gave (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-5-methylthiophene-2-carboxamide (22.6 g, 78.5% yield) as a powder.

Compound B: (2S,3R)-N-(2-((3-Pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-5-(2-pyridinyl)thiophene-2-carboxamide

A sample of (2S,3R)-3-amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane (5.5 g, 25 mmol), generated as described above from (2S,3R)-3-Amino-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt, was transferred to a 500 mL glass reaction flask under an inert atmosphere. Dichloromethane (200 mL), triethylamine (10 mL, 72 mmol), 5-(2-pyridinyl)thiophene-2-carboxylic acid (6.0 g, 29 mmol) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,1-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) (11.1 g, 29.2 mmol) were added to the reaction mixture. The mixture was stirred overnight at ambient temperature, and at which time the reaction was complete by HPLC. Water (100 mL), 2 M sodium hydroxide (100 mL) were added to the reaction, and the resulting mixture was shaken. The dichloromethane layer and two 250 mL dichloromethane extracts of the aqueous layer were combined and washed with saturated aqueous sodium chloride (200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated, by rotary evaporation, to give an oil (quantitative yield). Column chromatographic purification on silica gel, eluting with a methanol in ethyl acetate gradient, gave (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-

azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-5-(2-pyridinyl)thiophene-2-carboxamide (8.0 g, 80% yield) as a powder.

Compound C

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

Racemic 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.

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. Both small scale and large scale synthetic methods are herein described. 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.

Small scale

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) and saturated aqueous Sodium chloride (25 mL). This aqueous mixture was extracted with chloroform (3 x 10 mL), and the combined
5 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.

10 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
15 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
20 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-
25 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
30 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 isomer 1 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 1) 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 isomer 2 of N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)benzofuran-2-carboxamide

Diphenylchlorophosphate (96 μ L, 124 mg, 0.46 mmol) was added drop-wise to a solution of the benzofuran-2-carboxylic acid (75 mg, 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). After stirring at ambient 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) 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 2) is enantiomeric to the immediate precursor of 2S,3R compound (trans enantiomer 1), the absolute configuration of trans enantiomer 2 is presumed to be 2R,3S.

Large scale

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 an 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°C ± 5°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 (2*S*)-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one di-*p*-toluoyl-D-tartrate salt.

(2*S*,3*R*)-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. (2*S*)-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

f1

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.

5 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
10 (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°C ± 10 °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
15 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 × 16.5 L). The combined organic phases were dried
20 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

25 (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 (3.60 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
30 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°C ± 5°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
35 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 $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 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 $105^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 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 $226\text{--}228^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) 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). ^{13}C NMR (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, 26.9, 21.5, 20.8, 17.0.

Samples of this material were converted into Compound C 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 $167\text{--}170^{\circ}\text{C}$, with the following spectral characteristics: Positive ion electrospray MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ion $m/z = 362$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.26 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 C (see Example 5) was submitted for x-ray crystallographic analysis. The resulting crystal structure established the 2S,3R absolute configuration of Compound C.

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

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)-

75

N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide (8.49 g, 23.5 mmol) and acetone (35 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.

5 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
10 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
15 analysis of this salt established stereochemical assignment and stoichiometry.

Biological Examples

Compounds A, B, and C are α7-selective ligands. For example, Compounds A, B and C are α7 agonists with Ki values = 1-2 nM in displacement studies using ³H-MLA in rat
20 hippocampal tissues. These compounds exhibit very poor affinity at other nicotinic receptors, namely > 1000 nM, including α4β2. In functional studies, Compounds A, B and C exhibited E_{max} values > 50% in an electrophysiology functional assay in *Xenopus laevis* oocytes transiently expressing human α7 nicotinic receptor. The IC50s for Compound A are >10 micromolar at more than 60 targets in a receptor profile screen.

Physiological effects of Selective alpha7 nAChR Agonist

Body Weight Gain and Food Intake. Several protein tyrosine phosphatases (PTPases) such as PTP1B, LAR, SHP-2 and PTEN have been implicated in the development of insulin resistance. In the present studies we measured body mass and
30 weight gain in lean (db+) and obese (db-) mice that were either wild type (PTP1B+) or knockout (PTP1B-) for the protein phosphatase 1B gene, following treatment with an α7 nAChR agonist, Compound A, B, or C.

At the end of seven weeks of treatment we found that weight gain was reduced in the alpha7 agonist-treated ten week old db- mice. The db+ lean mice were unaffected by
35 treatment, confirming that the compound was not producing toxic effects that limited food

intake. The weight gain in control obese groups (db-) was significantly lower ($p < 0.01$) than that of controls in both the PTP1B wild type and PTP1B knockout mice. In addition, the daily food intake was significantly lower ($p < 0.01$) in the treated mice than in the controls, in both PTP1B wild type and knockout mice.

When the $\alpha 7$ antagonist, MLA, was given concurrently, the obese mice showed no significant differences in body weight gain or food intake. As such, dietary supplementation with treatment compound effectively lowered food intake and weight gain in obese mice. $\alpha 7$ nAChRs play a central role in regulating food intake through a mechanism that is not dependent on PTP1B. Further, AG-490 significantly inhibited ($p < 0.01$) both the weight loss and decreased food intake induced by the $\alpha 7$ agonist.

Glucose Metabolism. Similar to the results obtained for food intake and body weight gain, at the end of seven weeks of treatment, plasma glucose levels in the obese (db-) mice treated with the $\alpha 7$ agonist were significantly lower ($p < 0.01$) than those in the untreated PTP1B+ and PTP1B- mice. The $\alpha 7$ nAChR antagonist MLA was given concurrently with treatment compound and the mice showed no significant decrease in plasma glucose. Dietary supplementation with the $\alpha 7$ agonist, therefore, effectively lowers weight gain and food intake in obese mice and lowers the increased levels of glucose due to obesity. This mechanism is not dependent on PTP1B, but rather on JAK2 activation. The JAK2 inhibitor significantly prevented ($p < 0.01$) the treatment-induced decrease in plasma glucose.

Lean mice displayed rapid glucose disposal and the injected bolus was cleared within 30 minutes. Clearance of glucose in the lean mice treated was similar to that of sham-treated mice. Consistent with obesity-induced insulin resistance, the obese mice showed markedly blunted glucose clearance, removing only 50% of the injected bolus within 30 minutes. By contrast, the treated mice showed normalization of glucose clearance despite obesity (90% of the injected bolus within 30 minutes). Thus, insulin resistance is improved by the $\alpha 7$ agonist because in the presence of the $\alpha 7$ antagonist MLA the increased insulin sensitivity is abrogated.

Glycosylation of Hemoglobin. Total glycemic load reflects both fasting and post-prandial glucose levels in the blood. A time averaged index of glycemic load is accumulation of advanced glycation end products (AGEs), which can be estimated from the glycosylation of hemoglobin, HbA1c. Lean treated and non-treated PTP1B+ and PTP1B- mice all showed HbA1C levels lower than 5%, consistent with normal glycemic control. In contrast, obese mice showed markedly elevated HbA1c levels, consistent with the observed glucose intolerance fasting hyperglycemia, which were significantly lowered ($p < 0.01$) by the $\alpha 7$ agonist. In the PTP1B knockout mice, HbA1c levels were markedly reduced and further

reduced by treatment. $\alpha 7$ nAChR plays a central role in regulating both the fasting and post-prandial glucose levels in the blood and that this effect is not dependent on PTP1B. In the presence of the $\alpha 7$ antagonist, MLA, the increased insulin sensitivity induced by the $\alpha 7$ agonist is suppressed.

5 *Lipid Metabolism.* Treated and non-treated lean mice show normal levels of triglycerides. However, obese mice display elevated fasting triglyceride levels, consistent with the loss of insulin sensitivity in fat cells. Nevertheless, when the obese mice were treated they displayed largely normal levels of triglycerides, an effect which was blocked by the $\alpha 7$ antagonist MLA, suggesting a normalization of adipocyte insulin resistance via an $\alpha 7$ nAChR-mediated pathway.

10 *Plasma TNF- α Levels.* Plasma concentration of inflammatory mediators such as TNF- α is increased in the insulin resistant states of obesity and type 2 diabetes. Reduction of the levels of TNF α in diabetic mice correlates with increased insulin sensitivity and decreased plasma insulin and blood glucose levels. Treated and non-treated lean mice
15 showed no change in the plasma levels of TNF- α , but obese mice had elevated fasting plasma TNF- α levels. However, when the obese mice were treated, they displayed significantly decreased plasma TNF- α levels and this was blocked by the $\alpha 7$ antagonist MLA, confirming that $\alpha 7$ nAChRs are directly involved in blocking the obesity-induced increase of TNF- α and hence the decreased insulin resistance.

20 *$\alpha 7$ agonist on Obesity: Animal Models:* Parental strains of mice used in these studies were the leptin receptor deficient db/db mice on a C57BL6 background obtained from Jackson Laboratories and PTP1B-null mice on a mixed C57BL6/Balb C background from Dr. Michel Tremblay at the Cancer Institute at McGill University in Montreal, Canada. Because obese db/db mice are infertile, mice were generated as dual heterozygotes, heterozygous
25 for both the mutant leptin receptor and the deleted PTP1B. Dual heterozygotes were interbred, producing 1:4 obese mice and 1:4 PTP-1B null mice. In this breeding configuration 1:16 were dual KO mice. In the fourth generation, mice heterozygous for both genes were bred to PTP-1B null mice heterozygous for the mutant db allele. In this breeding configuration 1:4 mice were obese and 1:8 were dual KO mice. For reasons of parsimony,
30 heterozygotes were preferred to wild-types over controls. Dual heterozygous littermates were used as lean controls and littermates heterozygous for db were used as lean PTP1B KO controls.

Mouse genotyping: At 3 weeks of age, DNA was obtained by tail clip. The genomic DNA from tail clip was used to screen for the presence of the mutant leptin receptor and
35 deletion cassette of PTP-1B using the Polymerase Chain Reaction. Specific genotypes

were determining by resolving PCR products with agarose gel electrophoresis. Deletion of PTP-1B was verified by Western analysis using an anti-PTP-1B antibody from Upstate Biotechnology.

Metabolic Phenotyping: The effects of the tested compound (for example,

5 Compound A at 1 mg/kg/day via oral gavage) on growth rates and food intake of mice were generated by measuring body weight and food intake bi-weekly for from ages 3 to 10 weeks. In selected cohorts, the $\alpha 7$ antagonist MLA was also given via gavage, concurrently, at 3mg/kg daily. The JAK2 kinase inhibitor (AG-490) was administered intraperitoneally (IP) at 1mg/kg daily. Fasting glucose was measured once a week after food withdrawal, with a
10 Precision XL glucometer using tail vein bleeding. HbA1c levels were also measured from these samples with the A1C kit from Metrika, Inc. To assess glucose tolerance, the mice were anesthetized with 2% isoflurane and the left carotid artery and jugular vein cannulated after an overnight fast. A 10 mg bolus of glucose was injected intravenously (iv) via the jugular vein and blood glucose measured every 5 minutes for 40 minutes in a drop of blood
15 from the carotid line. For measurements of blood plasma analytes, a separate group of fasted mice were anesthetized by isoflurane in a rapid induction chamber and swiftly decapitated. Blood was collected in heparin and rapidly centrifuged at 4°C to remove cells and to obtain plasma, and the samples were frozen for later analyses. Plasma TNF- α concentrations were determined using ELISA assay kits from eBioscience and plasma
20 triglyceride levels were determined using the L-Type TG H test (Wako Diagnostics), an *in vitro* assay for the quantitative determination of triglycerides in serum or plasma. All data are expressed as mean and SEM. Differences among all groups were compared by One Way ANOVA.

Statistics: All data are expressed as mean and SEM. Differences among all four
25 genotypes were compared by One Way ANOVA.

Effects of an $\alpha 7$ selective ligand on STZ-induced diabetes.

The effects of an $\alpha 7$ selective ligand on the STZ-induced diabetes and the influence of JAK2: In order to induce diabetes in the mice five multiple doses of STZ (50 mg/kg ip) or vehicle (citrate buffer) were administered daily for ten days as suggested for such
30 investigations. Mice were weighed and blood glucose levels were determined at baseline and every four days thereafter. The mice reached stable hyperglycemia within two weeks. Now in order to determine the influence of JAK2, conditional floxed JAK2 KO mice provided by Dr. Wagner were used. These mice were crossed with inducible non-tissue specific mER-Cre mice from Jackson Labs. These mER-Cre mutant mice have an inducible element
35 which is a mERT2-Cre fusion cDNA, which encodes the mutated murine estrogen receptor

19

ligand-binding domain (amino acids 281 to 599, G525R) and which is insensitive to estrogen but sensitive to tamoxifen. This inducible transgenic mouse line facilitates gene targeting and would be beneficial in investigating the role of JAK2 in the adult mouse. The time point of Cre activity can be regulated by injections with tamoxifen and using these inducible Cre transgenic mice, we will be able to generate JAK2 KO mutants in a conditional and inducible manner. Homozygous JAK2^{fllox} mice carrying the mCre/mERT (i.e., mER-Cre/JAK2^{fllox}) were generated by breeding double heterozygous mice containing JAK2^{fllox} and Cre/mERT, and have assess the efficiency of induced Cre-mediated deletion of the loxP flanked JAK2 gene segment via Southern assay before and after intraperitoneal injections of tamoxifen.

Western blot analysis demonstrates that after 7 days of intraperitoneal injections of tamoxifen at a concentration of 20mg/kg there was a total ablation of JAK2 expression in the pancreas while there is no effect on the expression of Actin. In addition, analysis of mouse growth by body weight (age 1 to 16 weeks) prior to or after tamoxifen administration showed no differences among the genotypes. Furthermore, the mER-Cre/JAK2^{fllox} mice had grossly normal appearance, activity and behavior. Two separate groups of mER-Cre/JAK2^{+/+} and mER-Cre-JAK2^{fllox} adult mice (age, 7 weeks), post tamoxifen treatment, were then made diabetic as described above with five multiple low doses of STZ every other day with or without the compound, for example Compound A (1 mg/kg/day via oral gavage). All the groups of mice (i.e., mER-Cre/JAK2^{+/+} and mER-Cre-JAK2^{fllox}) reached stable hyperglycemia within two weeks.

The effects of tested compound on STZ-induced diabetes and cytokines levels were measured via the following ways. For example, fasting glucose levels were measured at least twice a week via tail vein bleeding with a Precision XL glucometer while HbA1c levels were measured using the A1C kit from Metrika Inc. In a second group of mice, fasted mice were anesthetized by isoflurane in a rapid induction chamber and swiftly decapitated. Trunk blood was collected in heparin and rapidly centrifuged at 4°C to remove blood cells and obtain plasma. Samples were frozen for later analyses. Plasma insulin, TNF α and IL-6 concentration were determined using ELISA assay kits.

Statistics: All data are expressed as mean and SEM. Differences among all four genotypes were compared by One Way ANOVA.

Animal Models and Metabolic Phenotyping: Parental strains of mice used in these studies were the leptin receptor deficient db/db fat mice or leptin receptor wild type DB/DB lean mice on a C57BL/6 background obtained from Jackson Laboratories. Animal were treated with simvastatin and tested compound, such as Compound A at 1mg/kg/day via gavage. Growth rates of mice were generated by measuring body weight twice weekly for

10 weeks. Daily food intake was measured in mice metabolic cages obtained from Fisher. To assess glucose tolerance, mice were anesthetized with 2% isoflurane and the left carotid artery and jugular vein cannulated after an overnight fast. Fasting blood glucose was assessed as the initial two measurements in the anesthetized mice. A second measurement
5 was used to determine HbA1c levels using the A1CNow kit from Metrika Inc.. A 10 mg bolus of glucose was injected into each mouse and blood glucose measure by a drop of blood from the carotid line every 5 minutes for 40 minutes. Glucose was measured with a Precision XL glucometer. At the end of the experiment mice were euthanized by isoflurane overdose. In a second group of mice, fasted mice were anesthetized by isoflurane in a rapid induction
10 chamber and swiftly decapitated. Trunk blood was collected in heparin and rapidly centrifuged to remove blood cells and obtain plasma. Samples were then collected for analyses. Plasma cholesterol, free fatty acids and triglycerides were determined using colorimetric assays from Wako Chemical while plasma TNF α concentration was determined using ELISA assay kits from eBioscience.

15 These data indicate that Compounds A, B, and C ameliorate glycemic state in type II diabetes.

 The compounds, Compounds A, B, and C, are demonstrated to reduce weight gain, normalize glucose levels, decrease glycated hemoglobin, reduce pro-inflammatory cytokines, reduce triglycerides, and normalize insulin resistance glucose tolerance test.

20 These data indicate that $\alpha 7$ ligands, including Compounds A, B, and C, ameliorate the glycemic state in metabolic disorders such as diabetes type II and biological parameters associated with the metabolic syndrome.

 Selective $\alpha 7$ nAChR agonists can reduce weight gain, normalize glucose levels, decrease glycated hemoglobin, reduce the pro-inflammatory cytokine TNF- α , reduce
25 triglycerides, and normalize insulin sensitivity in transgenic models of type 2 diabetes. These effects were not prevented in obese mice lacking the phosphotyrosine phosphatase PTP1B but were fully reversed by the $\alpha 7$ antagonist MLA. Furthermore, the JAK2 kinase specific inhibitor AG-490 also inhibited the $\alpha 7$ agonist-induced weight loss, decreased food intake and normalization of glucose levels. $\alpha 7$ nAChRs play a central role in regulating the
30 biological parameters associated with type 2 diabetes and the metabolic syndrome.

 Insulin resistance, diabetes, obesity and dyslipidemia are components of the metabolic syndrome, and although pro-inflammatory cytokines have been suggested to contribute to the development of these disorders, the molecular mechanism of the development of this syndrome is poorly understood. The CNS modulates the immune
35 system through the reticuloendothelial system. This CNS modulation is mediated through

the vagus nerve, utilizing the major vagal neurotransmitter acetylcholine which acts upon $\alpha 7$ nAChRs on macrophages. Neuroprotective effects elicited by $\alpha 7$ -selective ligands can be traced to $\alpha 7$ nAChR activation and transduction of signals to PI-3-K (phosphatidylinositol 3-kinase) and AKT (protein kinase B) through the protein tyrosine kinase Janus kinase 2 (JAK2), all of which compose a key cell survival pathway. The results of co-immunoprecipitation experiments indicate that there is a direct interaction between the alpha7 nicotinic receptor and JAK2. Other studies that examined the effects of nicotine on LPS-treated and control peritoneal macrophages have shown that nicotine treatment leads to phosphorylation of STAT3, a member of the STAT (Signal transducers and activators of transcription) family of proteins and a component of the cellular anti-apoptotic cascade. This nicotine-mediated phosphorylation is inhibited by the $\alpha 7$ -selective antagonists α -bungarotoxin and MLA, and by AG-490, a selective inhibitor of JAK2 phosphorylation. These data support the interaction of JAK2 and $\alpha 7$ nAChRs and reveal the critical role played by STAT3 in the cholinergic anti-inflammatory pathway. The present results extend these findings and underline the importance of $\alpha 7$ nAChR interactions with JAK2 in modulating the biological parameters associated with weight gain and food intake. Interestingly, regulatory feedback on adiposity, mediated by the leptin receptor in hypothalamus, also involves receptor-JAK2 interactions. In obese mice which lack an active leptin receptor (i.e., db/db mice) the $\alpha 7$ nAChR may substitute for the leptin receptor in the activation of JAK2, which in turn leads to decreased food intake and weight gain.

Another pathway that appears to intersect with the cholinergic anti-inflammatory pathway, and one that is directly relevant to a key component of the metabolic syndrome, involves the protein tyrosine phosphatase (PTP) PTP1B. Specifically, PTP1B has been shown to act as a negative regulator of insulin signaling. Overexpression of PTP1B impairs insulin signals, whereas loss of PTP1B is associated with increased sensitivity to insulin. PTP1B binds to and catalyzes the dephosphorylation of the insulin receptor and many of the effects of PTP1B on insulin signaling can be explained on the basis of this interaction. Studies have shown that deletion of the phosphotyrosine phosphatase PTP1B improves insulin signaling in mouse models of obesity and PTP1B antagonists have been used pharmacologically to improve glucose tolerance. More importantly, PTP1B has also been reported to dephosphorylate JAK2, suggesting that there is cross-talk between the $\alpha 7$ nAChR-linked anti-inflammatory pathway and insulin regulation. Since PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action, $\alpha 7$ nAChRs may play a critical role in regulating numerous aspects of the metabolic syndrome.

The specific pharmacological responses observed may vary according to and depending

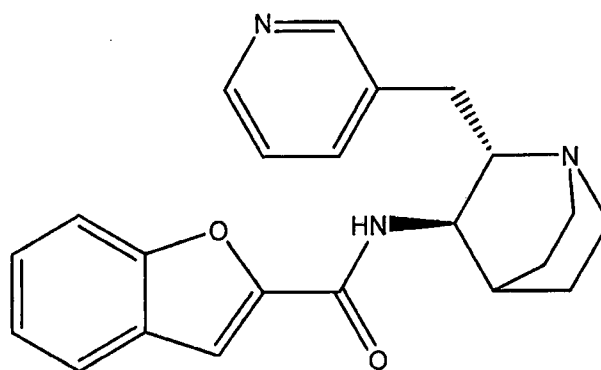
82

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.

5 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
10 modifications that do not depart from the spirit of the invention are intended to be included with the scope of the appended claims.

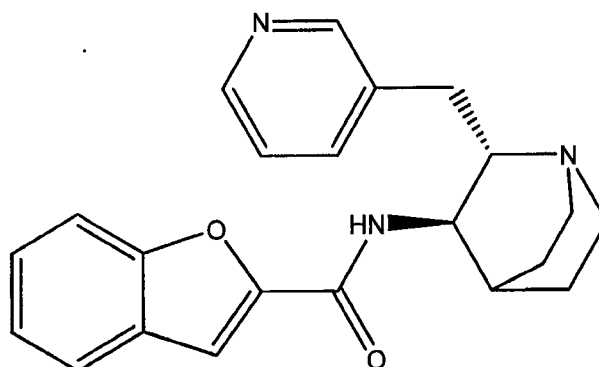
THAT WHICH IS CLAIMED IS:

1. A method for treating or preventing metabolic disorders comprising the administration of a selective $\alpha 7$ nAChR agonist.
2. A method for treating or preventing drug-induced central nervous system disorders comprising the administration of a selective $\alpha 7$ nAChR agonist.
3. The method of claims 1 or 2, wherein the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound A, Compound B, Compound C, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The method of claims 1 – 3, wherein the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound C or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. The method of claims 1, 3, or 4, wherein the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia.
6. The method of claim 5, wherein the hyperglycemia is a result of statin therapy.
7. The method of claim 2, wherein the drug-induced central nervous system disorder is a result of statin therapy.
8. A method for treating or preventing a metabolic disorder comprising the administration of



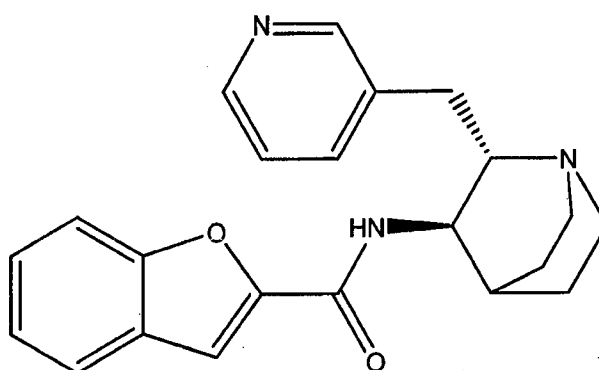
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. The method of claim 8 wherein the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia.
 10. The method of claims 8 or 9, wherein a daily dose is from about 0.001 mg/kg to about 3.0 mg/kg.
 11. Use of a selective $\alpha 7$ nAChR agonist in the manufacture of a medicament for treating or preventing metabolic disorders.

12. Use of a selective $\alpha 7$ nAChR agonist in the manufacture of a medicament for treating or preventing drug-induced central nervous system disorders.
13. The use of claims 11 or 12, wherein the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound A, Compound B, Compound C, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
14. The use of claims 11 – 13, wherein the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound C or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
15. The use of claims 11, 13, or 14, wherein the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia.
16. The use of claim 15, wherein the hyperglycemia is a result of statin therapy.
17. The use of claim 12, wherein the drug-induced central nervous system disorder is a result of statin therapy.
18. Use of Compound C:



- or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for treating or preventing a metabolic disorder.
19. The use of claim 18 wherein the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia.
 20. The use of claims 18 or 19, wherein a daily dose is from about 0.001 mg/kg to about 3.0 mg/kg.
 21. A selective $\alpha 7$ nAChR agonist compound for use in treating or preventing metabolic disorders.
 22. A selective $\alpha 7$ nAChR agonist compound for use in treating or preventing drug-induced central nervous system disorders.
 23. The compound of claims 21 or 22, wherein the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound A, Compound B, Compound C, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. The compound of claims 21 – 23, wherein the $\alpha 7$ nAChR agonist is Compound C or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
25. The compound of claims 21, 23, or 24, wherein the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia.
26. The compound of claim 25, wherein the hyperglycemia is a result of statin therapy.
27. The compound of claim 22, wherein the drug-induced central nervous system disorder is a result of statin therapy.
28. A selective $\alpha 7$ nAChR agonist compound



or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treating or preventing a metabolic disorder.

29. The compound of claim 28 wherein the metabolic disorder is one or more of type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, obesity, and hyperglycemia.
30. The compound of claims 28 or 29, wherein a daily dose is from about 0.001 mg/kg to about 3.0 mg/kg.

FIG. 1

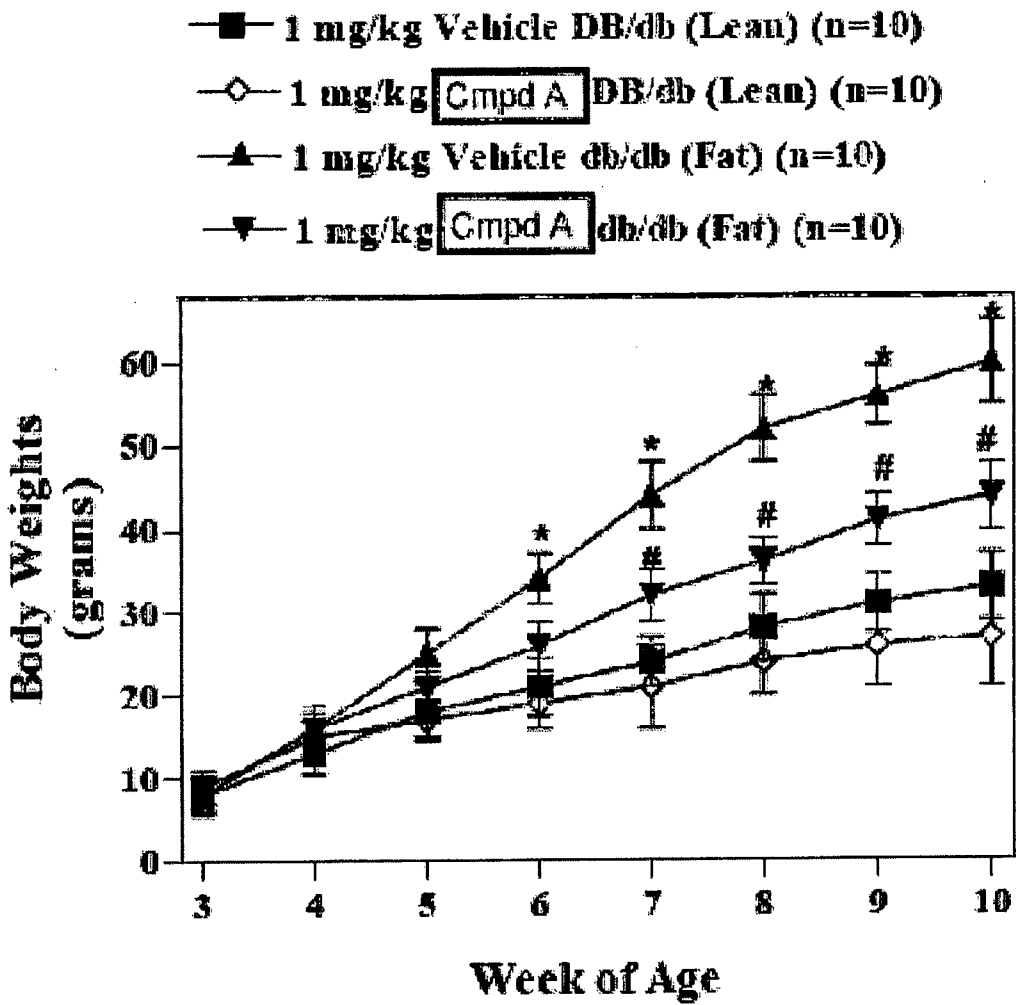
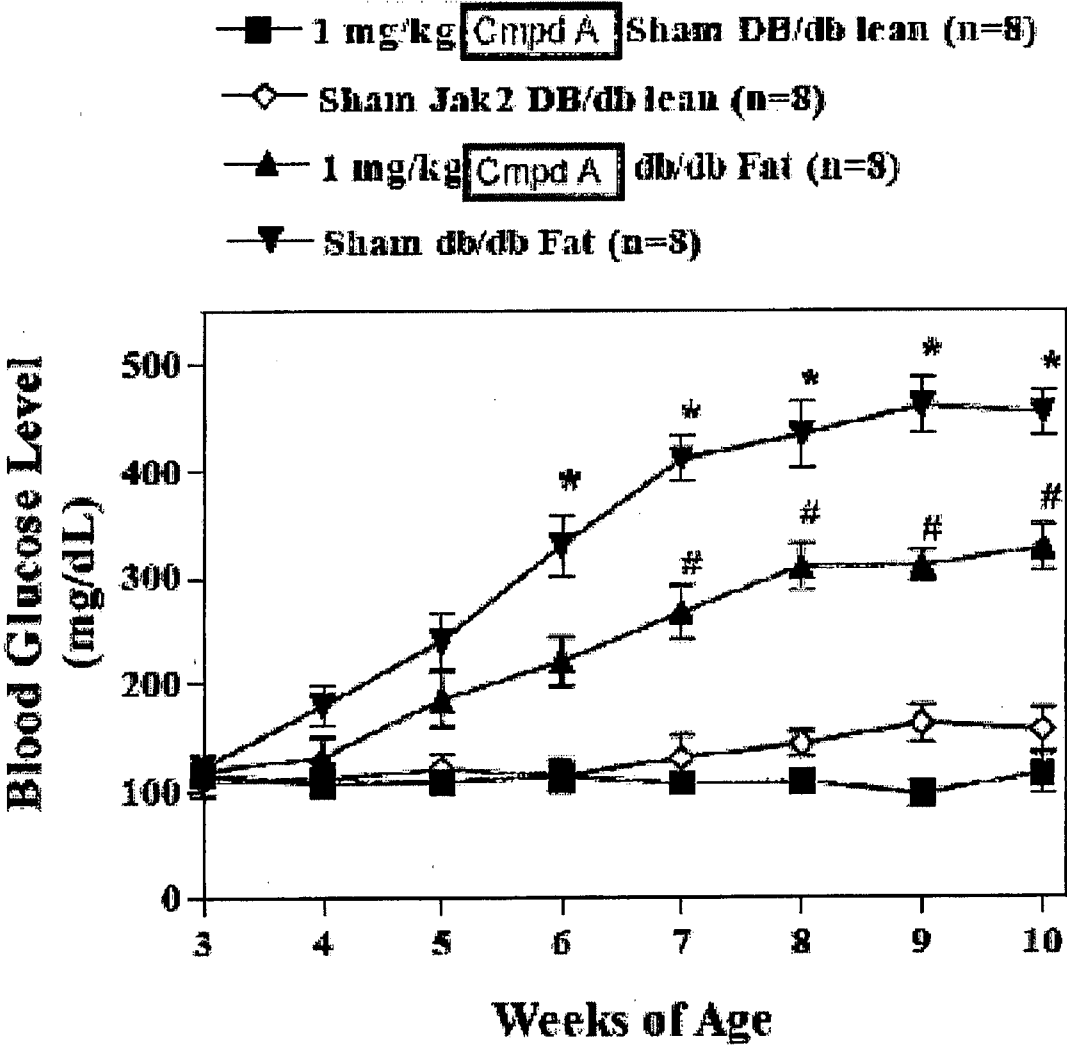


FIG. 2



08

FIG. 3

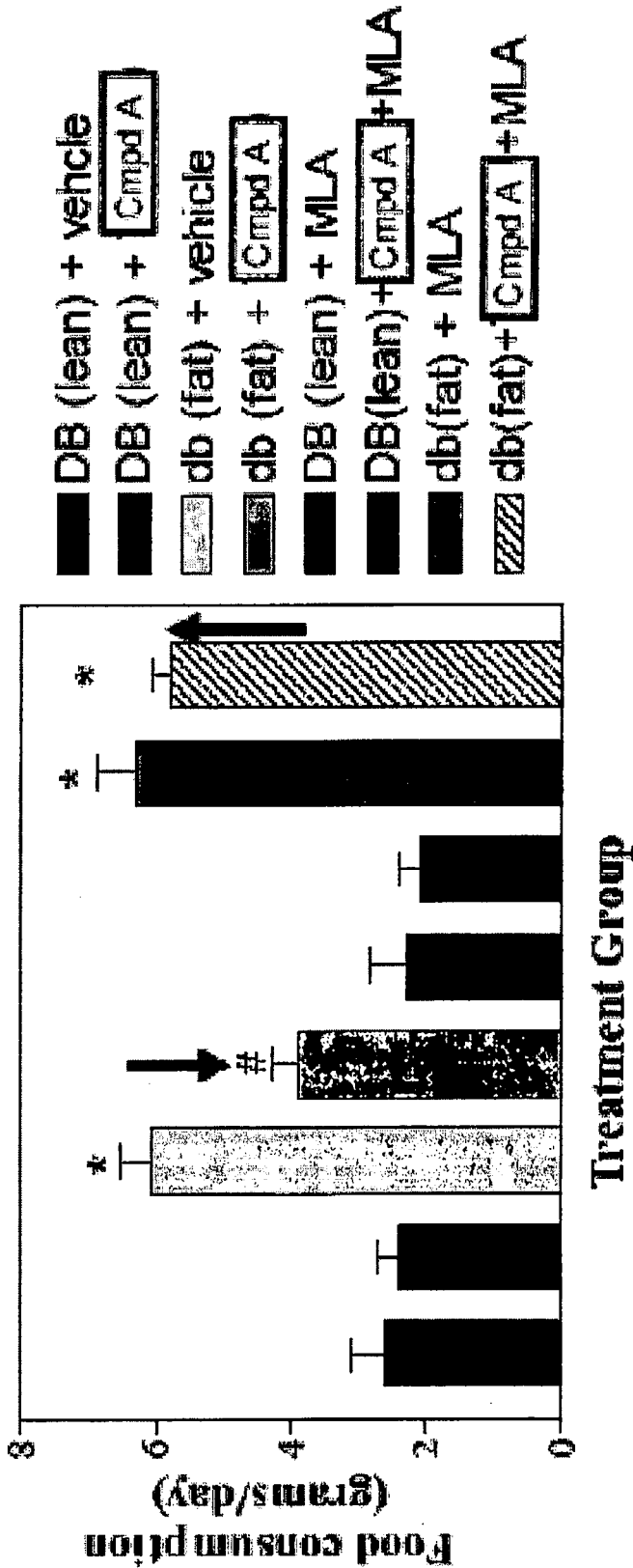
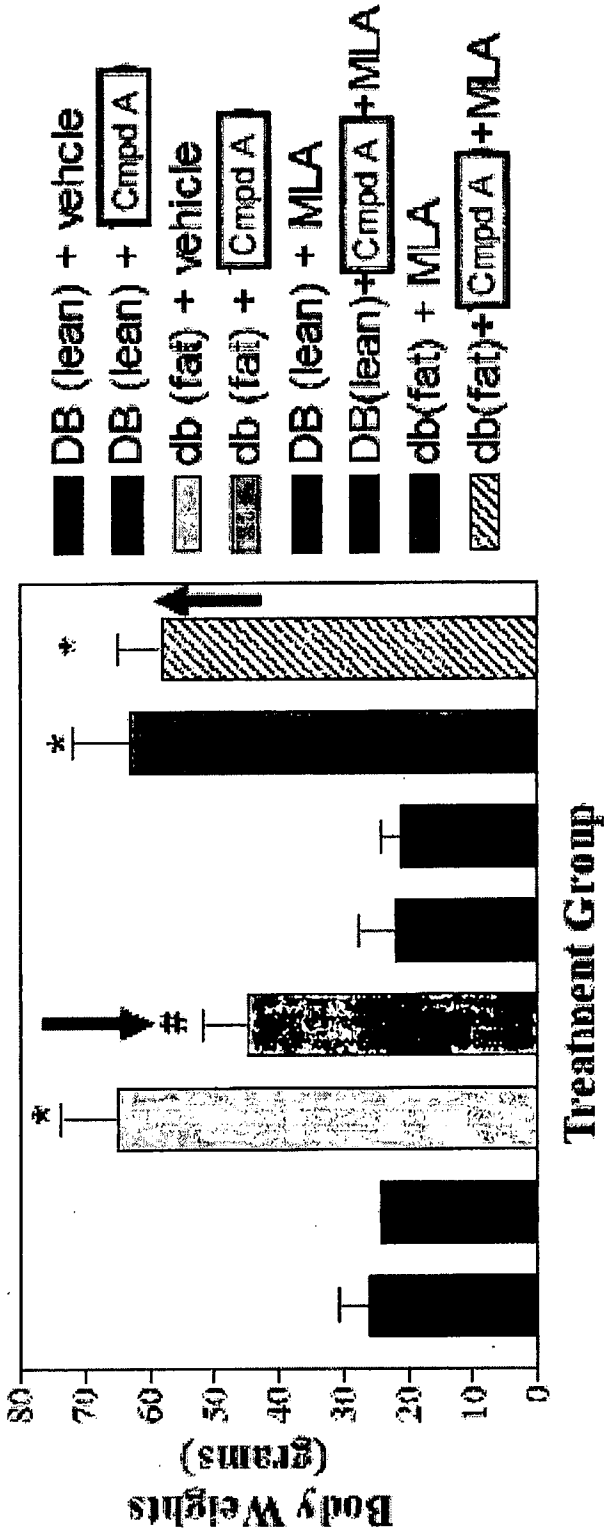
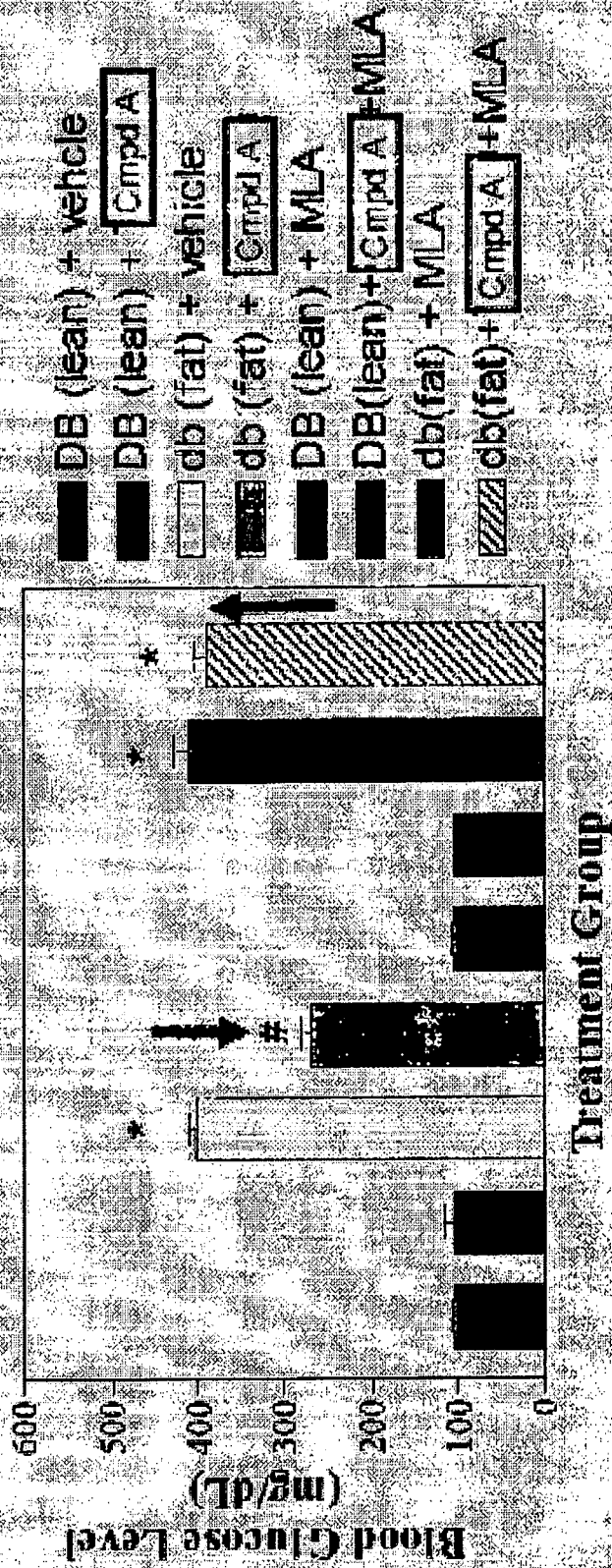


FIG. 4



96.

FIG. 5



92

FIG. 6

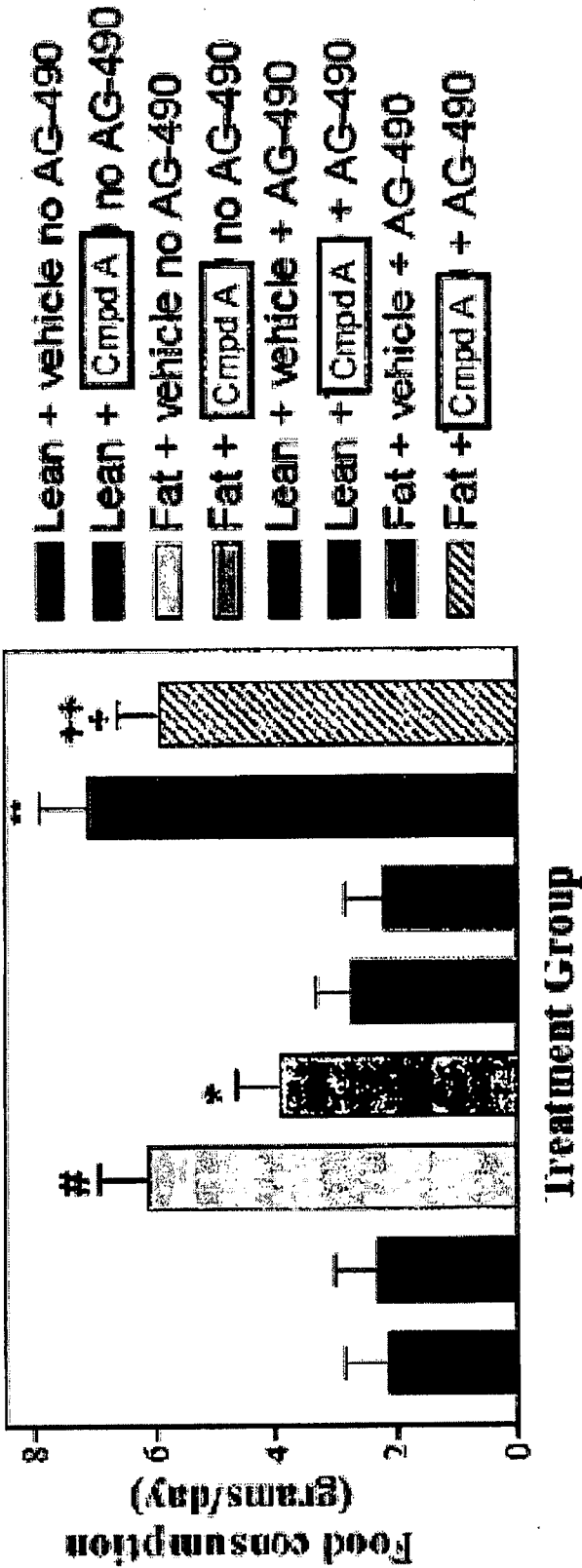


FIG. 7A

- Sham mER-Cre/Jak2^{+/+} (n=8)
- ◇ Sham mER-Cre/Jak2^{flox} (n=8)
- ▲ STZ mER-Cre/Jak2^{+/+} (n=8)
- ▼ STZ mER-Cre/Jak2^{flox} (n=8)

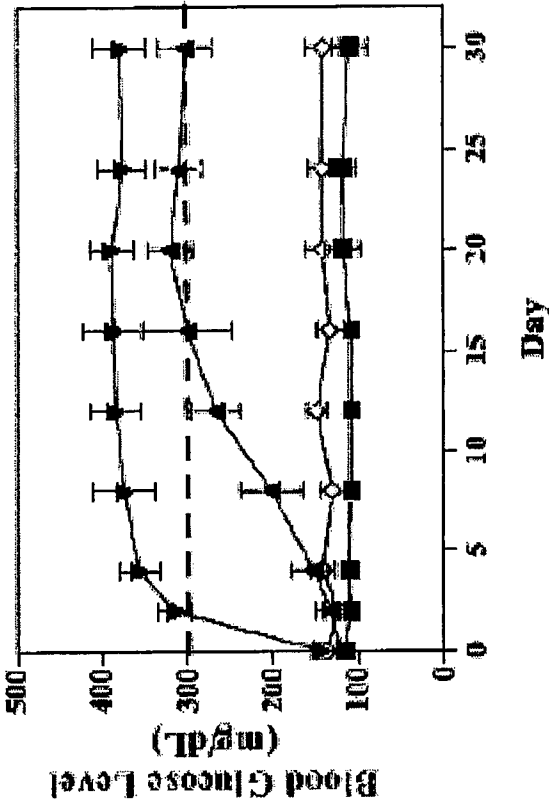
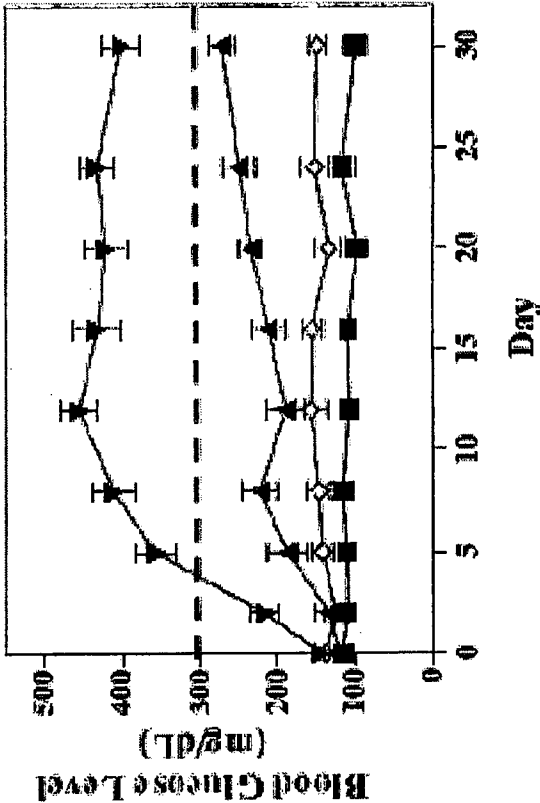


FIG. 7B

- 1 mg/kg Cmpd A Sham Jak2^{+/+} (n=8)
- ◇ 1 mg/kg Cmpd A Sham Jak2 KO (n=8)
- ▲ 1 mg/kg Cmpd A STZ Jak2^{+/+} (n=8)
- ▼ 1 mg/kg Cmpd A STZ Jak2 KO (n=7)



93

FIG. 8B

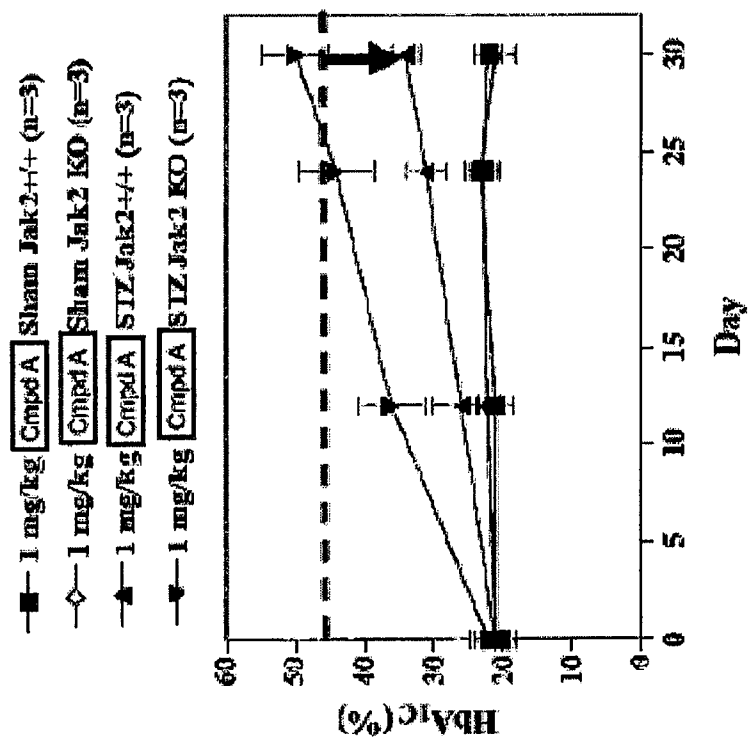
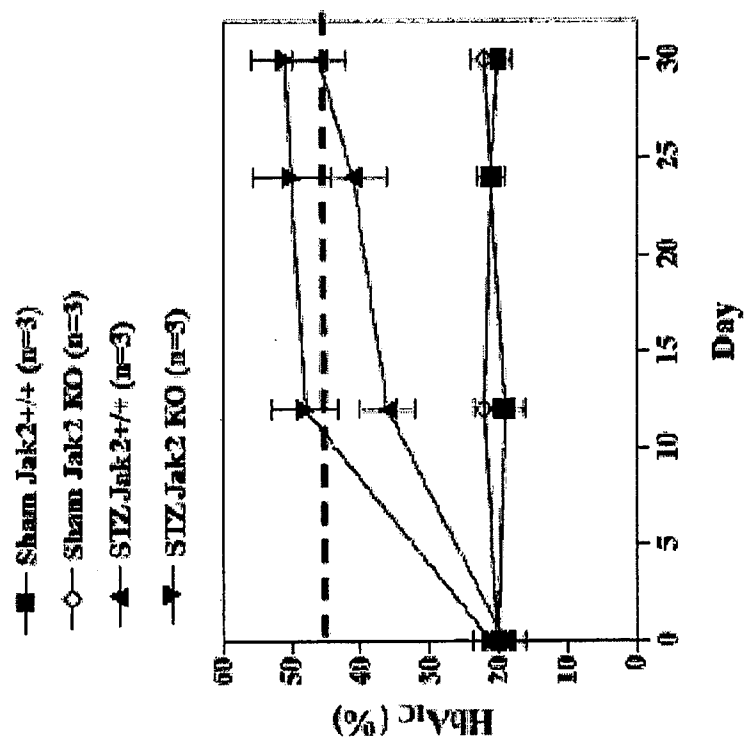
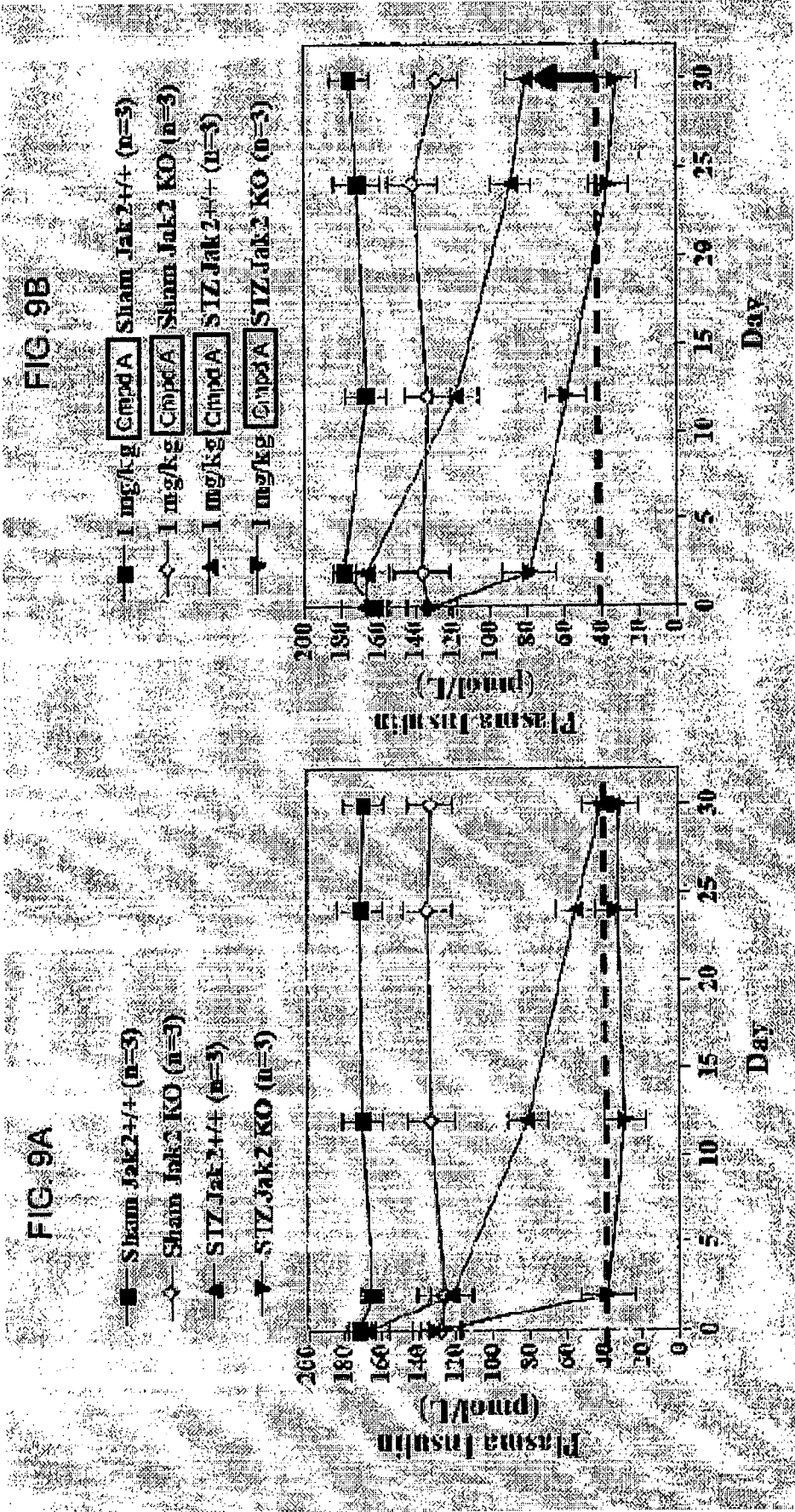


FIG. 8A





95.

FIG. 10A

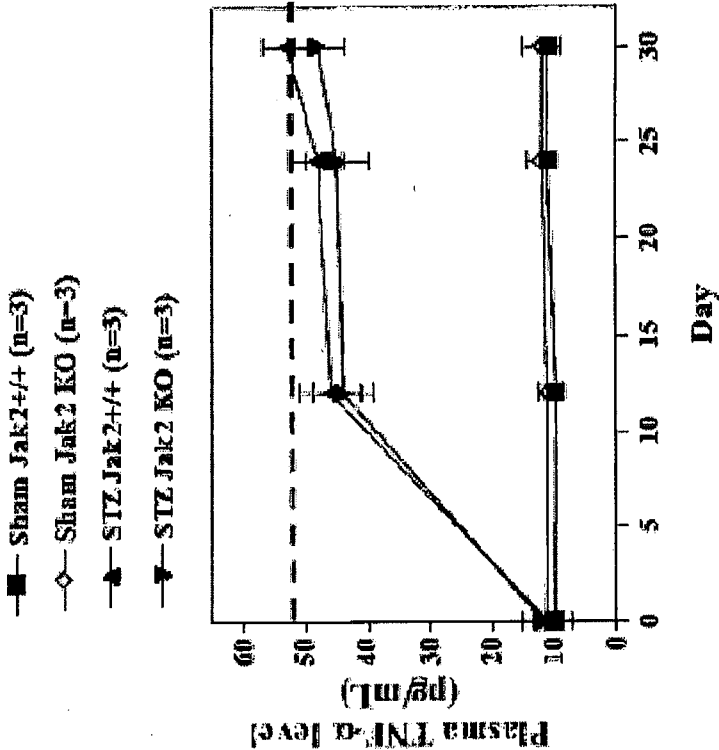


FIG. 10B

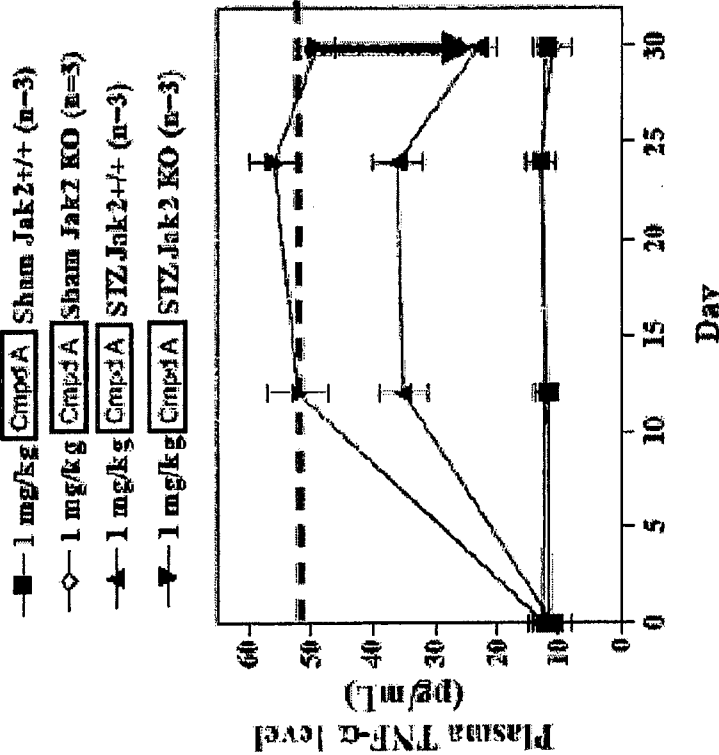
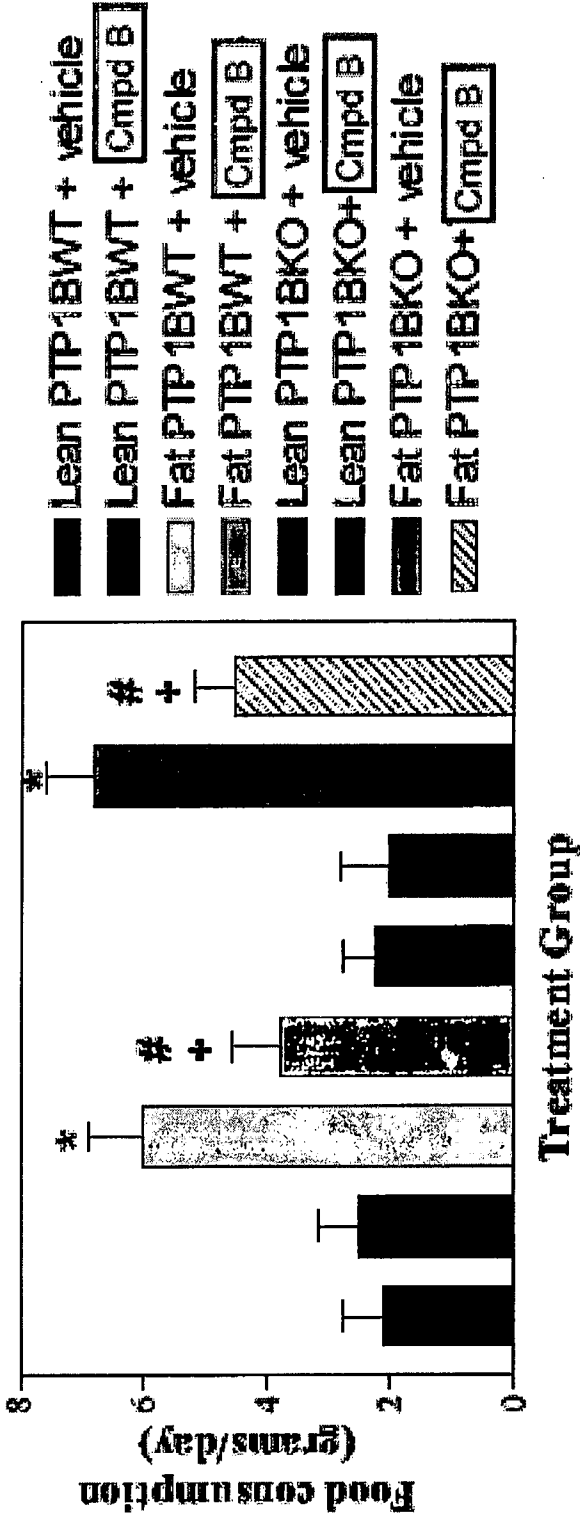


FIG. 11



97

FIG. 12

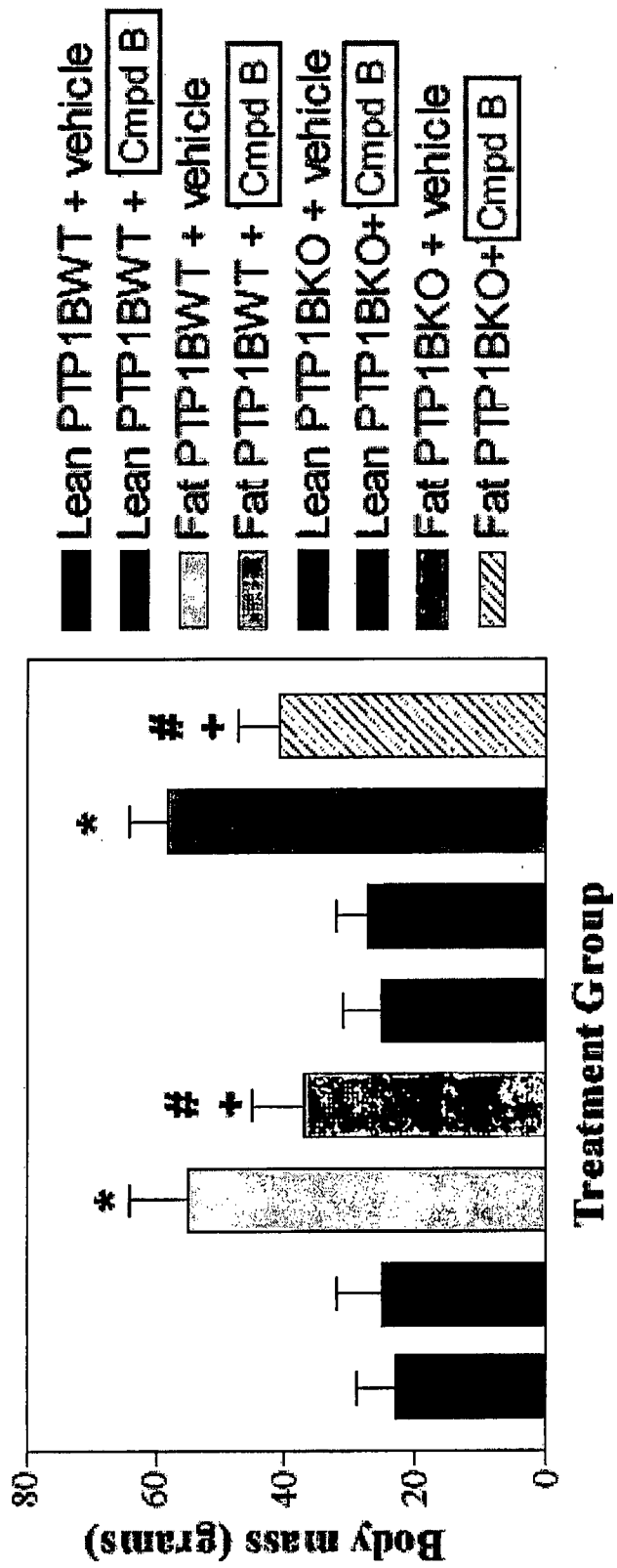


FIG. 13

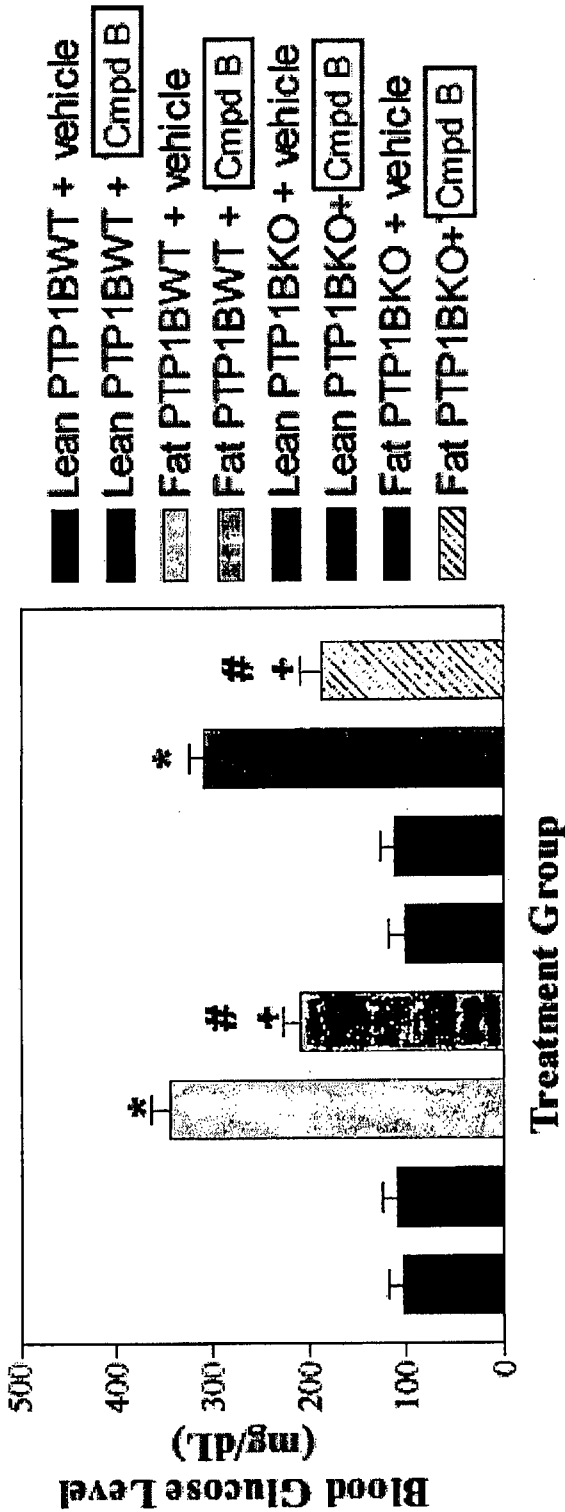


FIG. 14

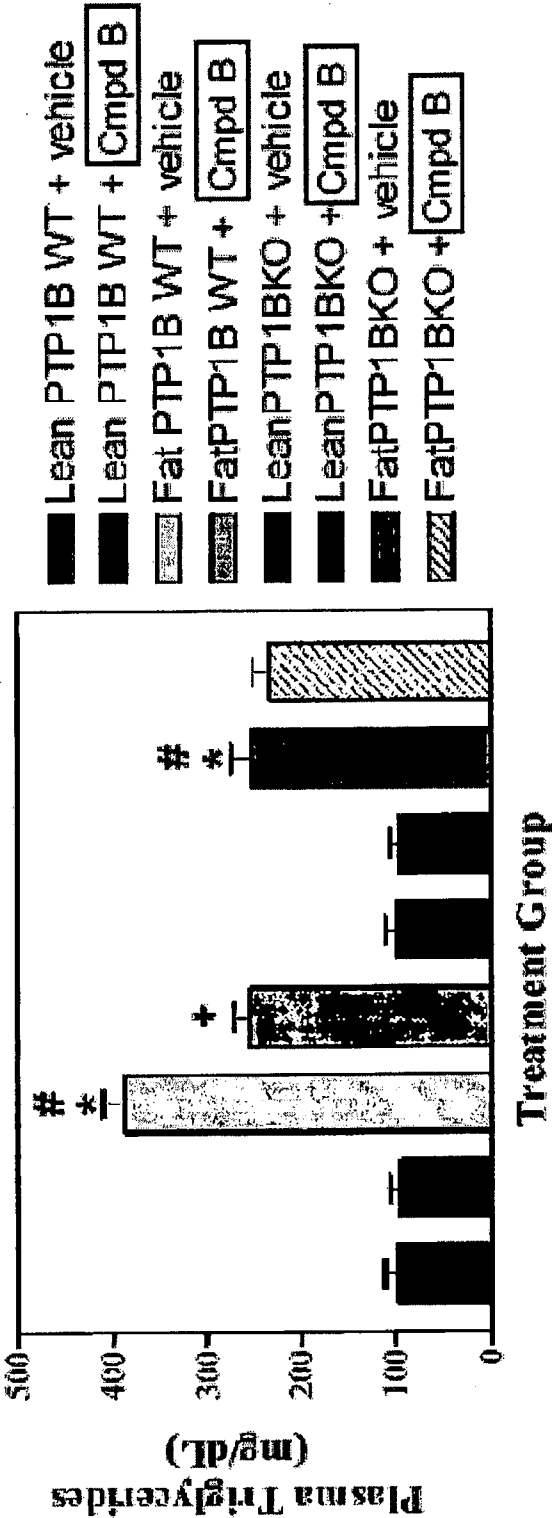


FIG. 15

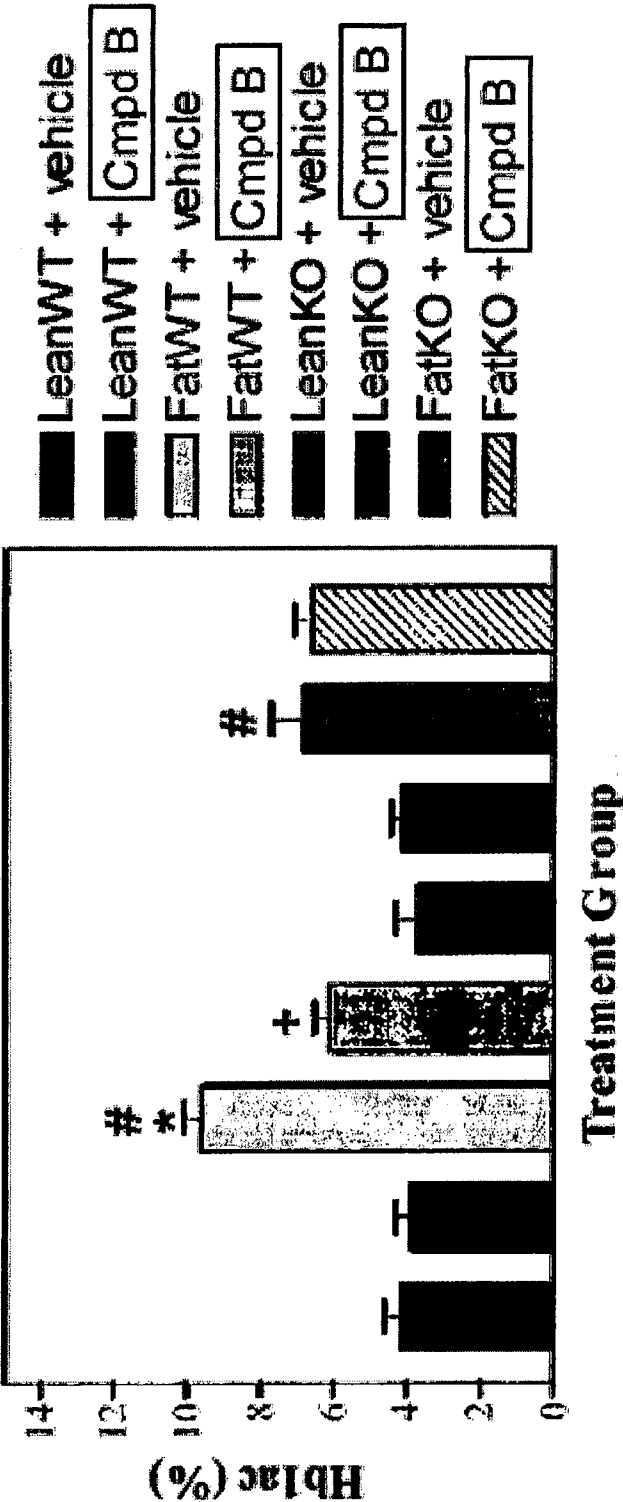


FIG. 16

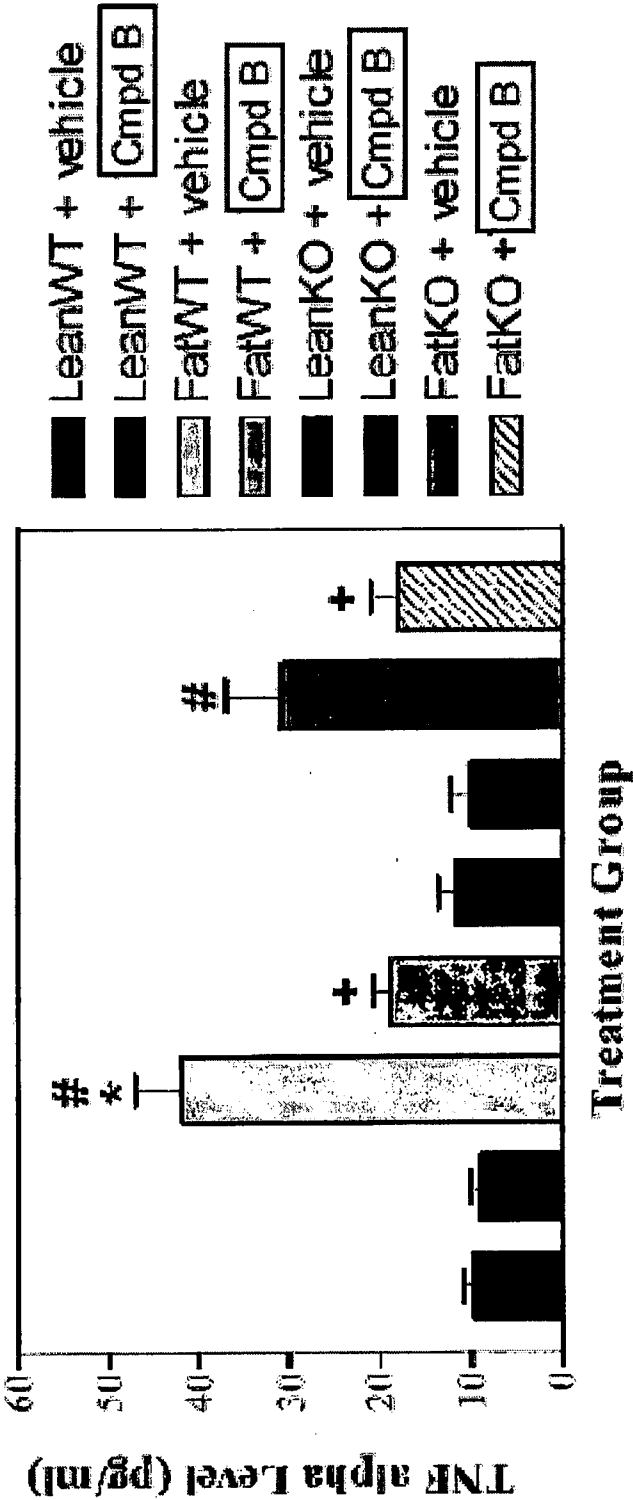
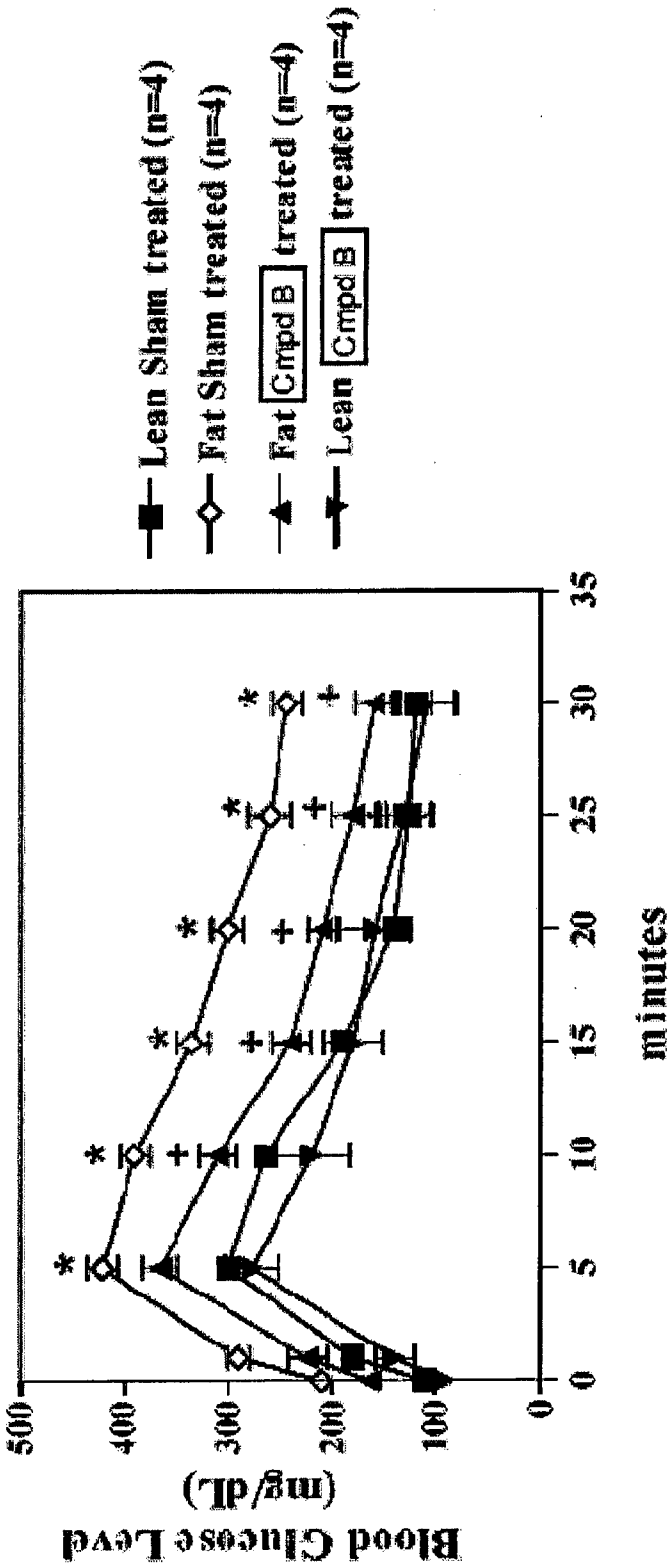
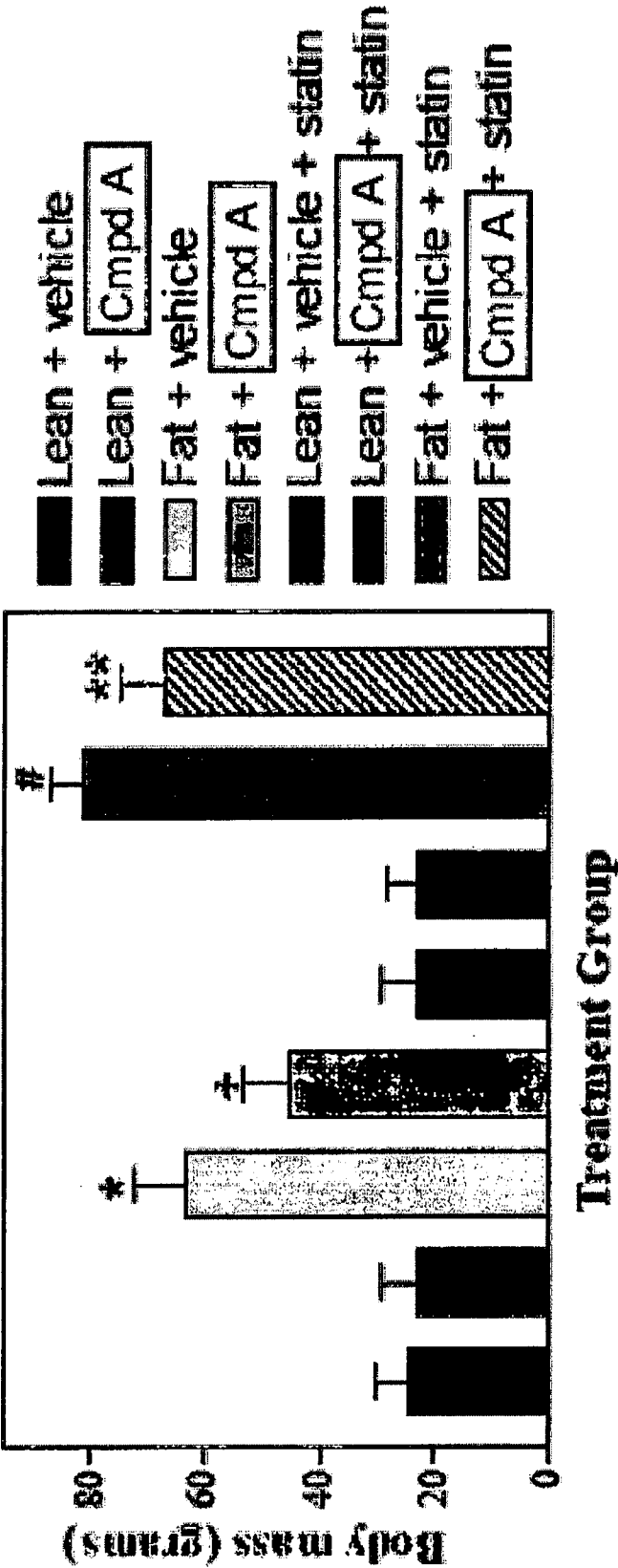


FIG. 17



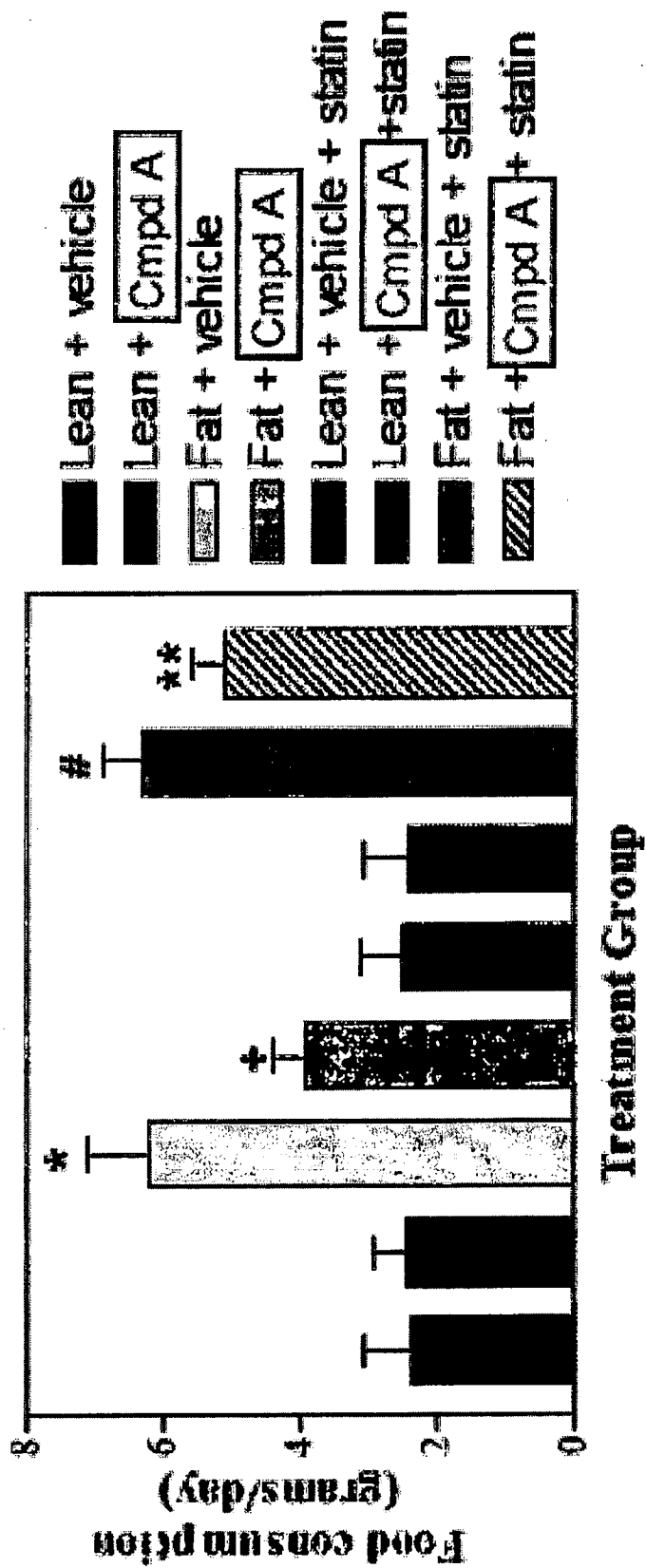
103

FIG. 18



104

FIG. 19



108

FIG. 20

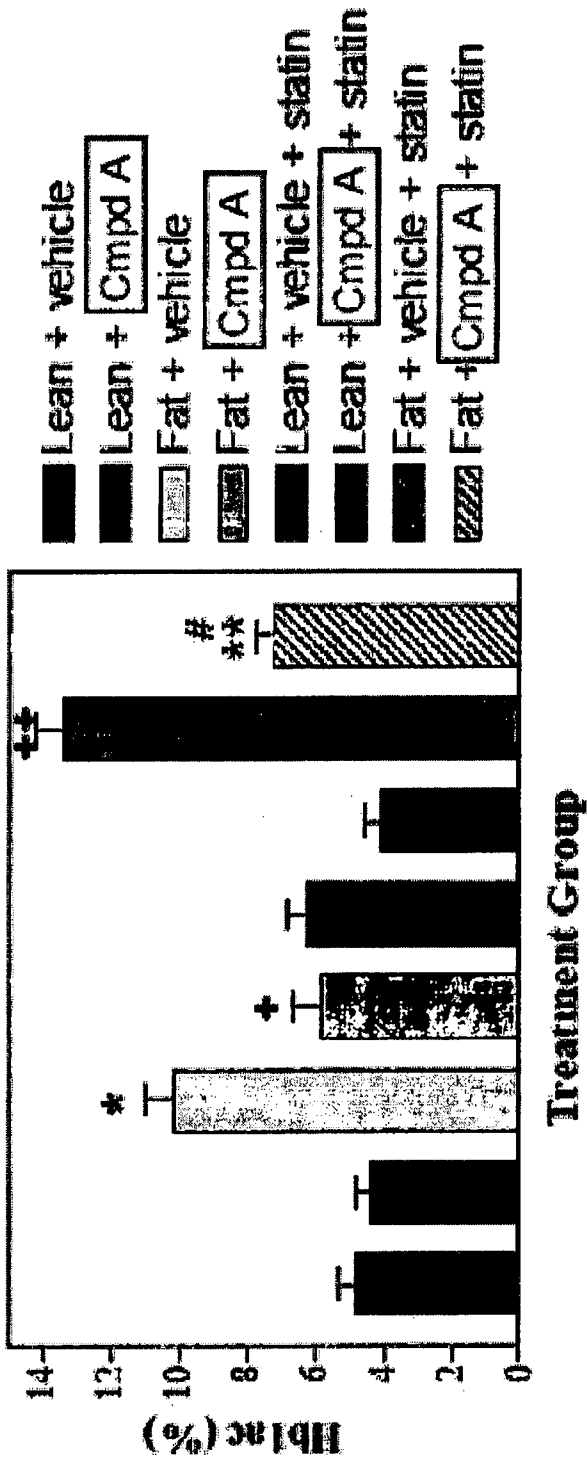


FIG. 21

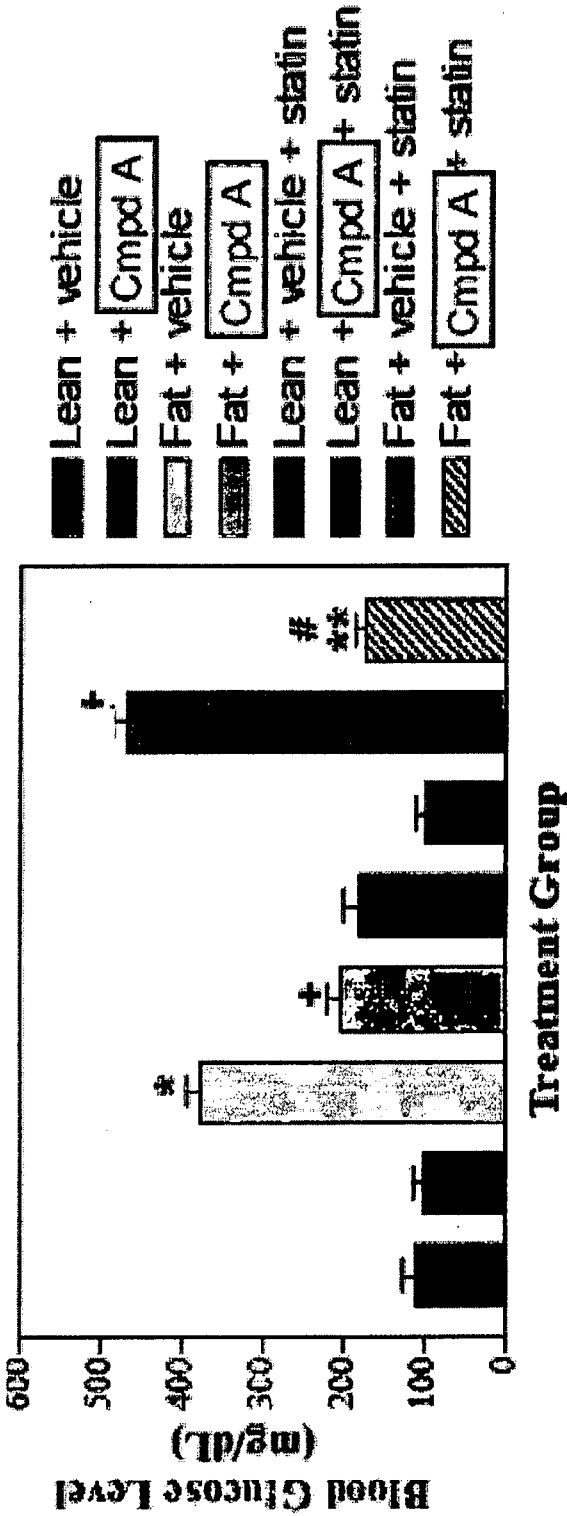


FIG. 22A

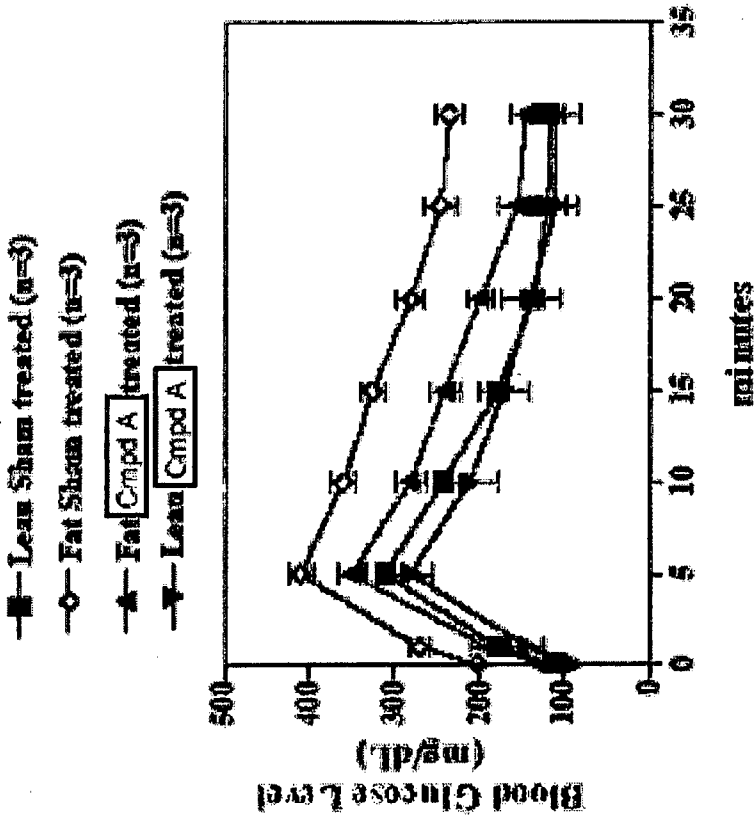


FIG. 22B

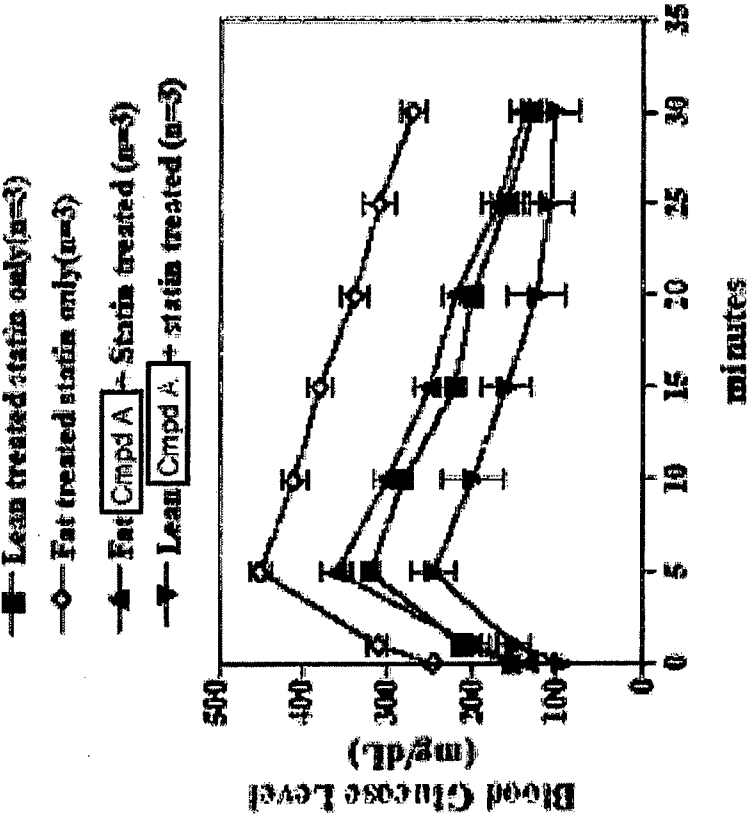


FIG. 23

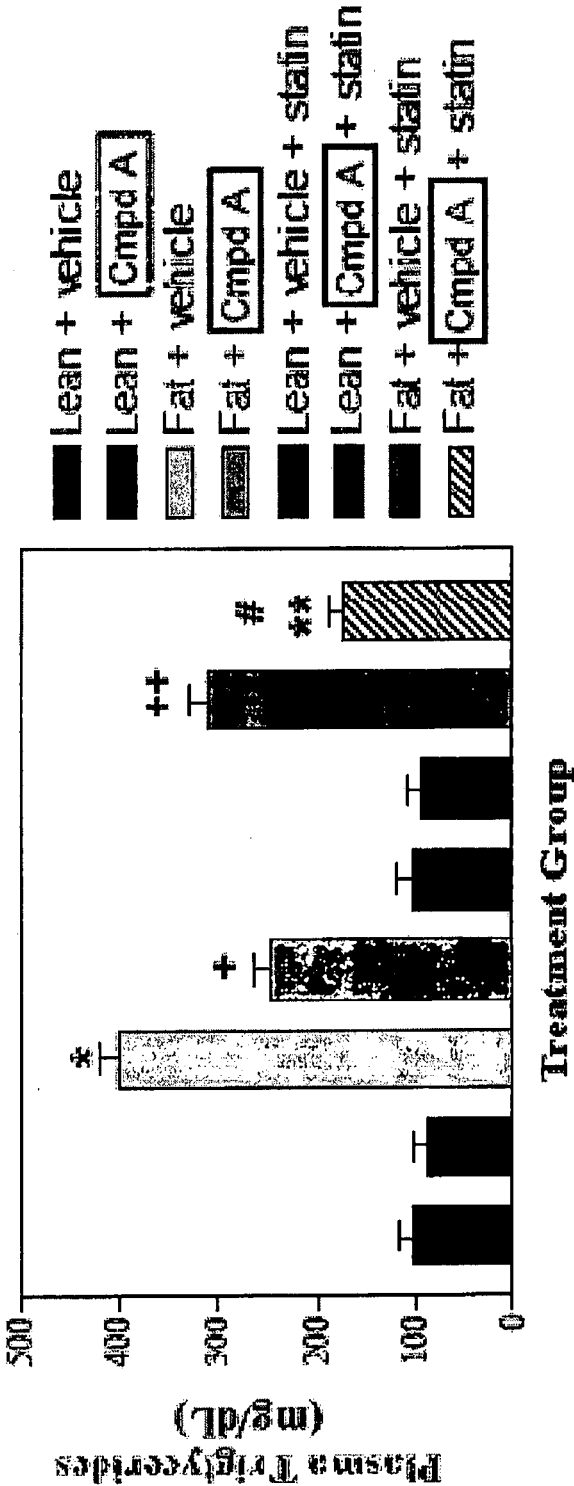
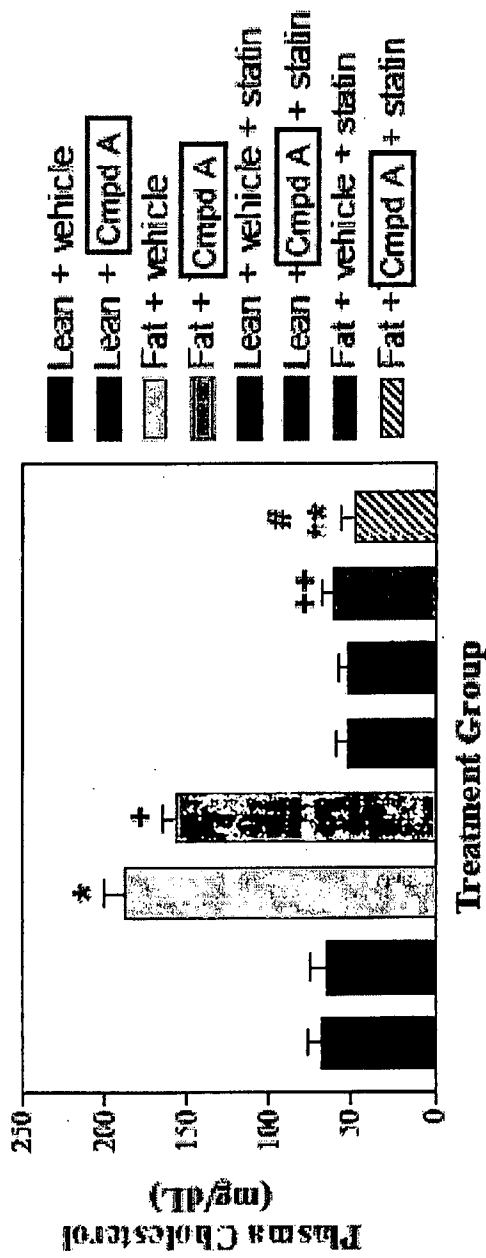
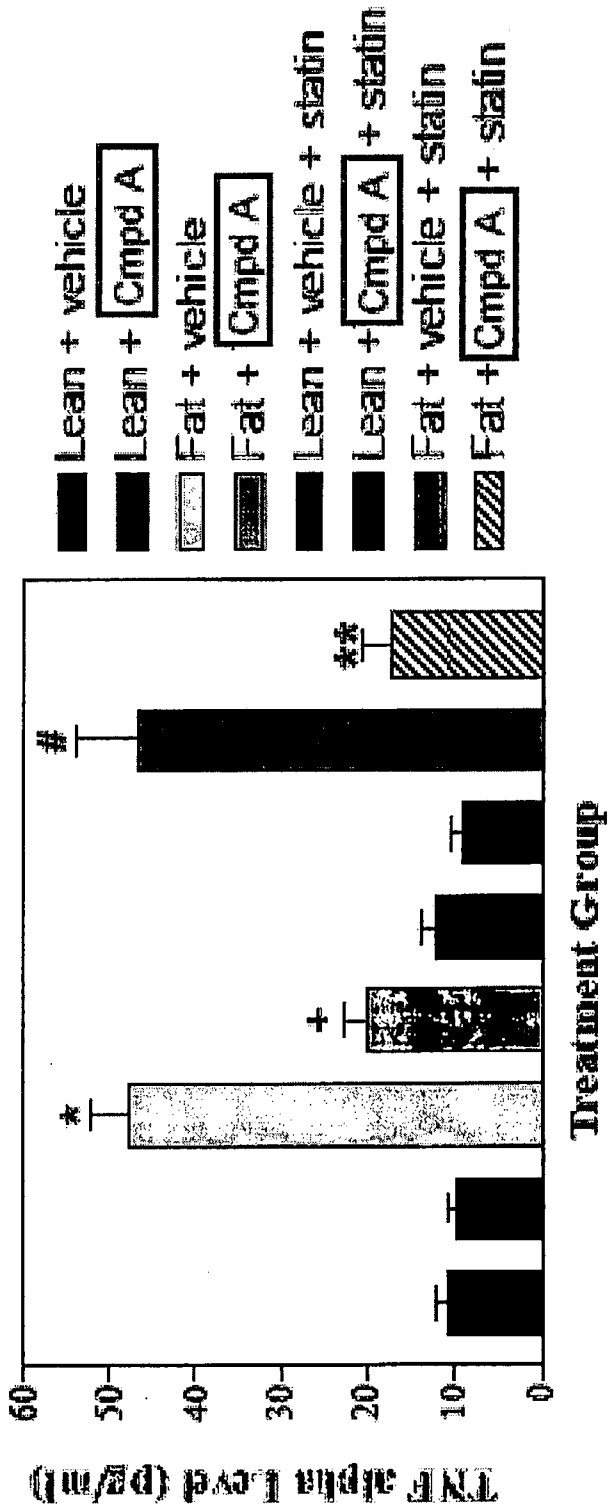


FIG. 24



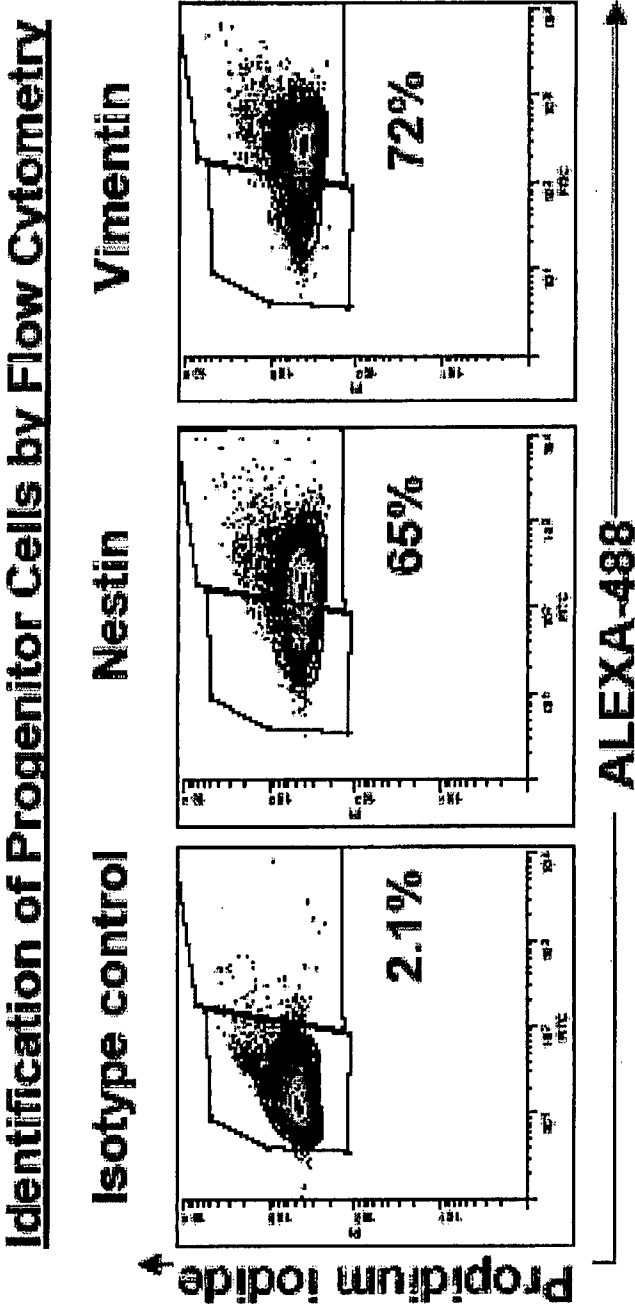
210

FIG. 25



LL

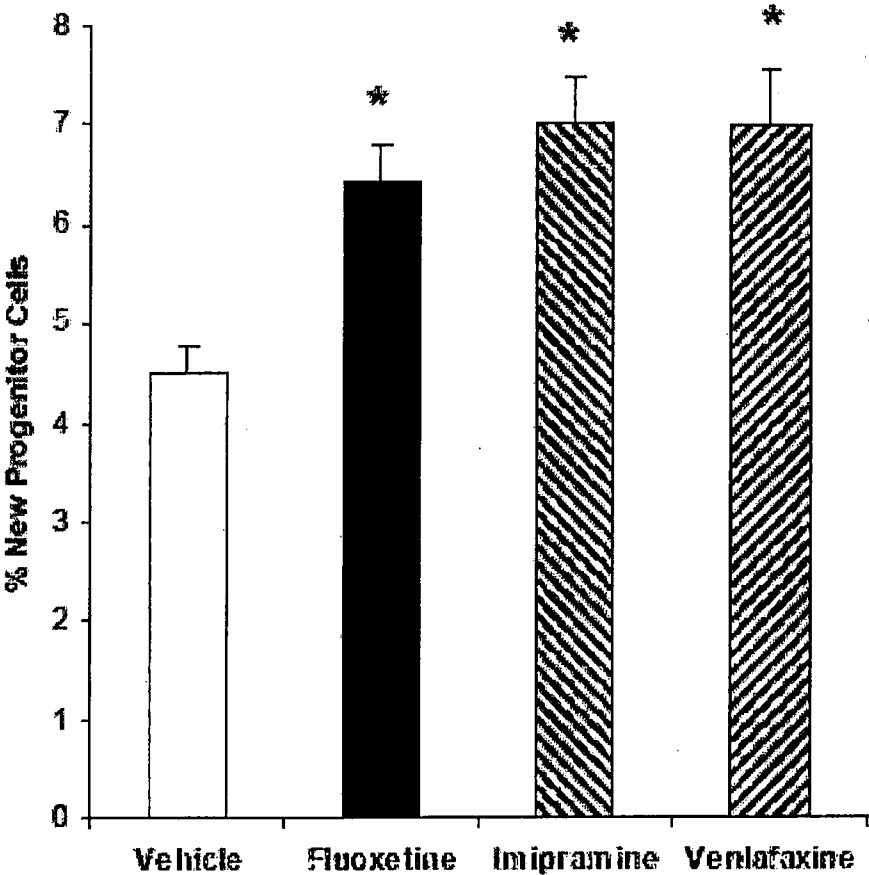
FIG. 26A



112

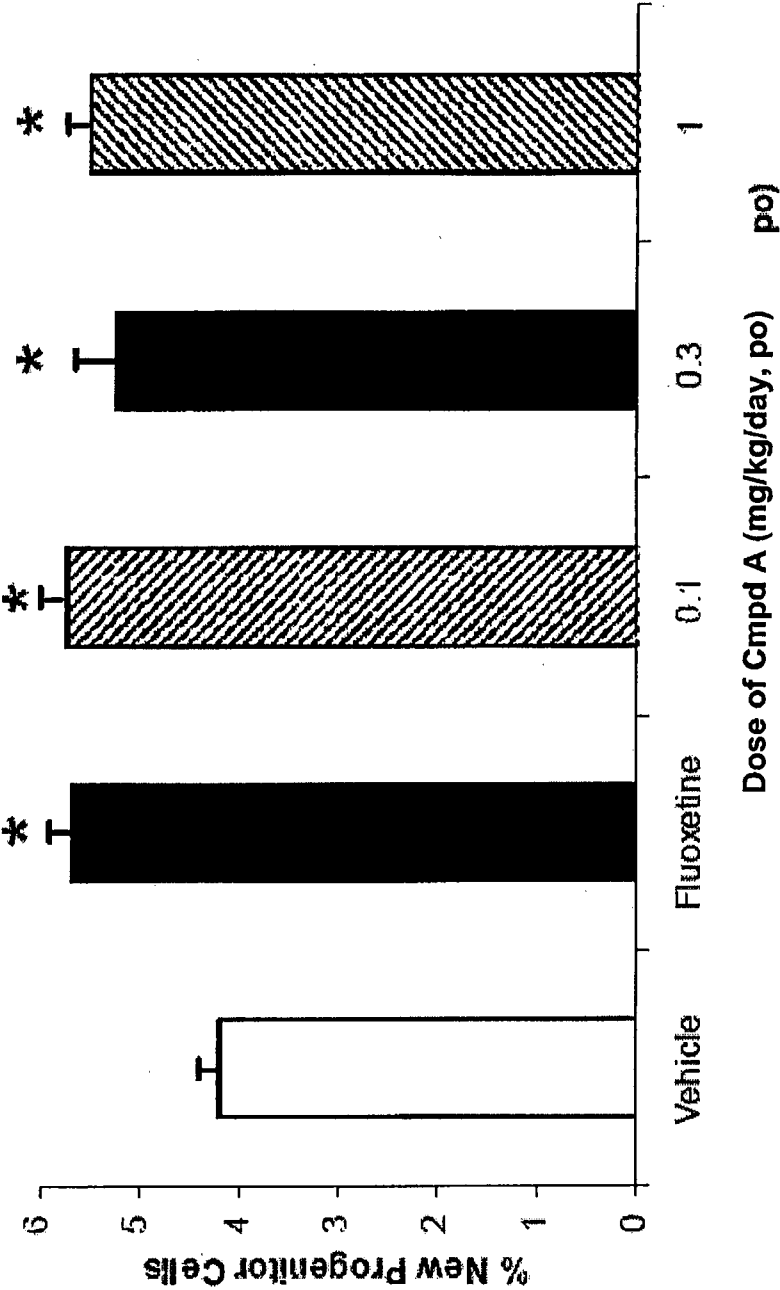
FIG. 26B

Anti-depressants Increase Hippocampal Progenitor Cell Proliferation In Mice



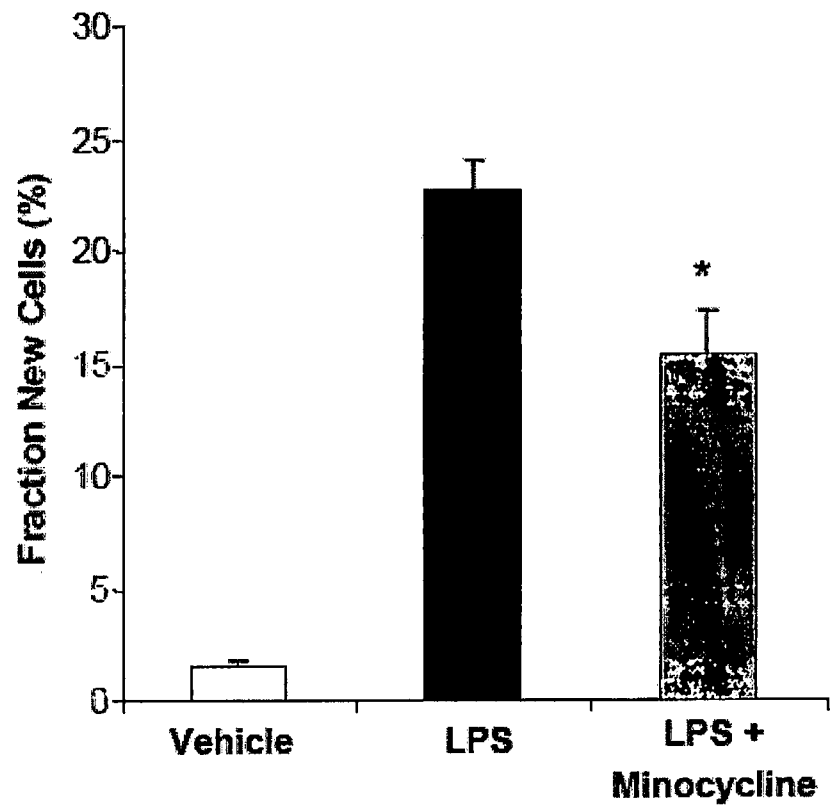
113

FIG. 27



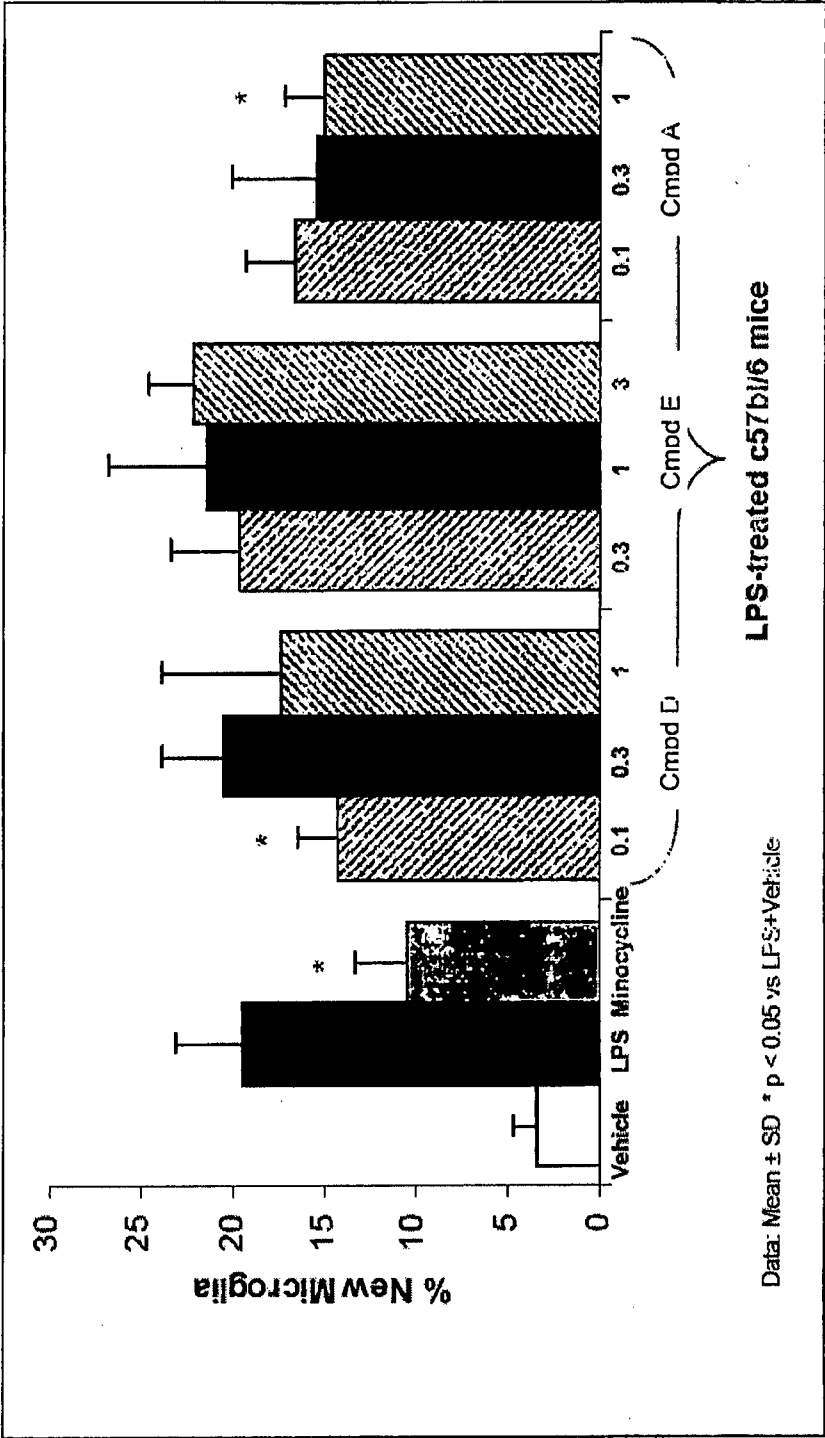
114

FIG. 28



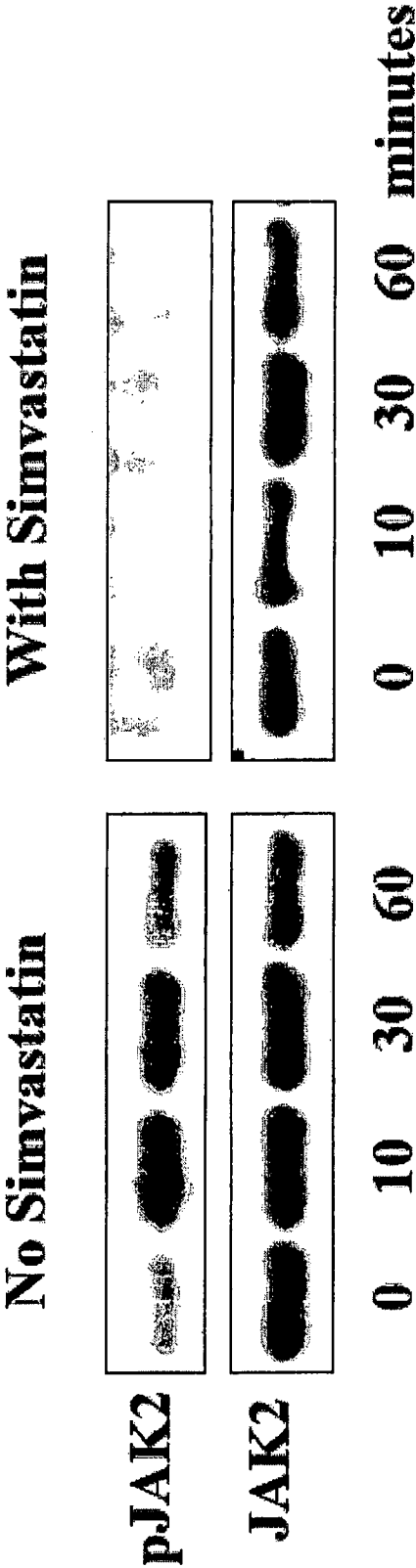
110

FIG. 29



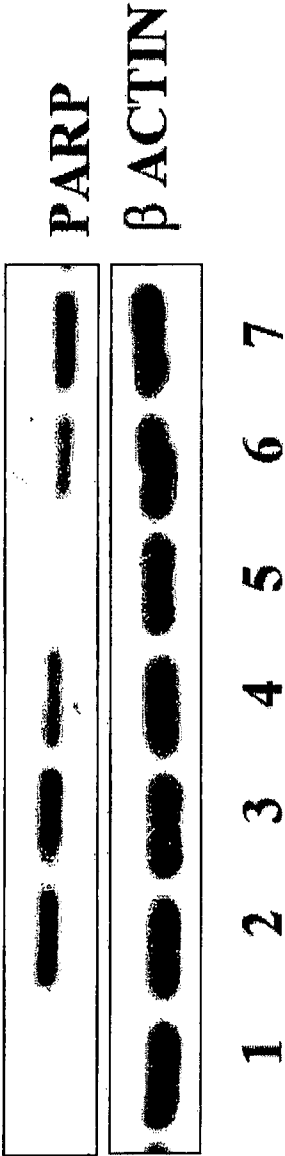
216.

FIG. 30



229

FIG. 31



- 1. Nicotine
- 2. Simvastatin
- 3. Simvastatin + Nicotine
- 4. ABeta (1-42)
- 5. ABeta (1-42) + Nicotine
- 6. ABeta (1-42) + Nicotine + Simvastatin
- 7. ABeta (1-42) + Simvastatin

118.

FIG. 32

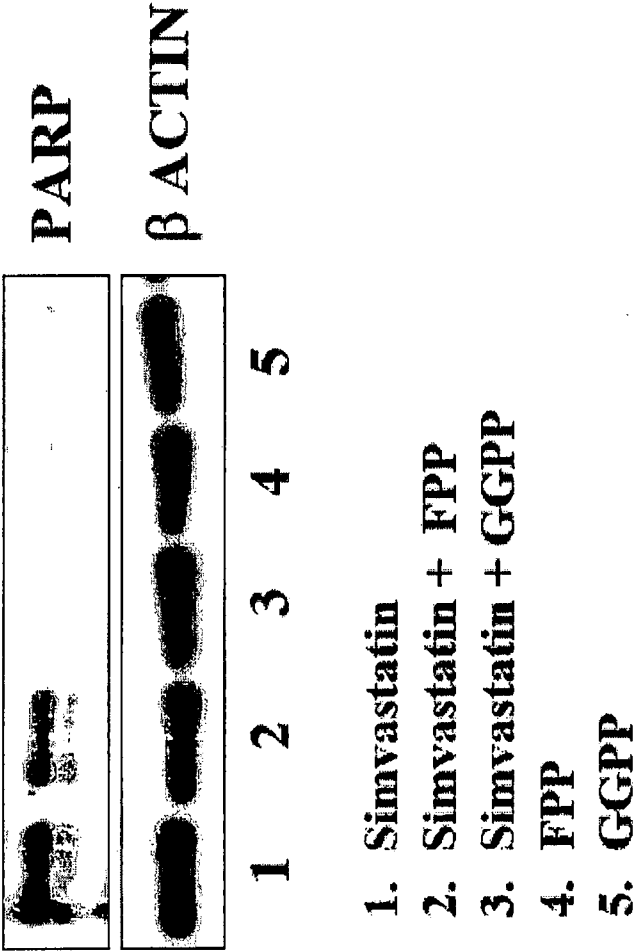
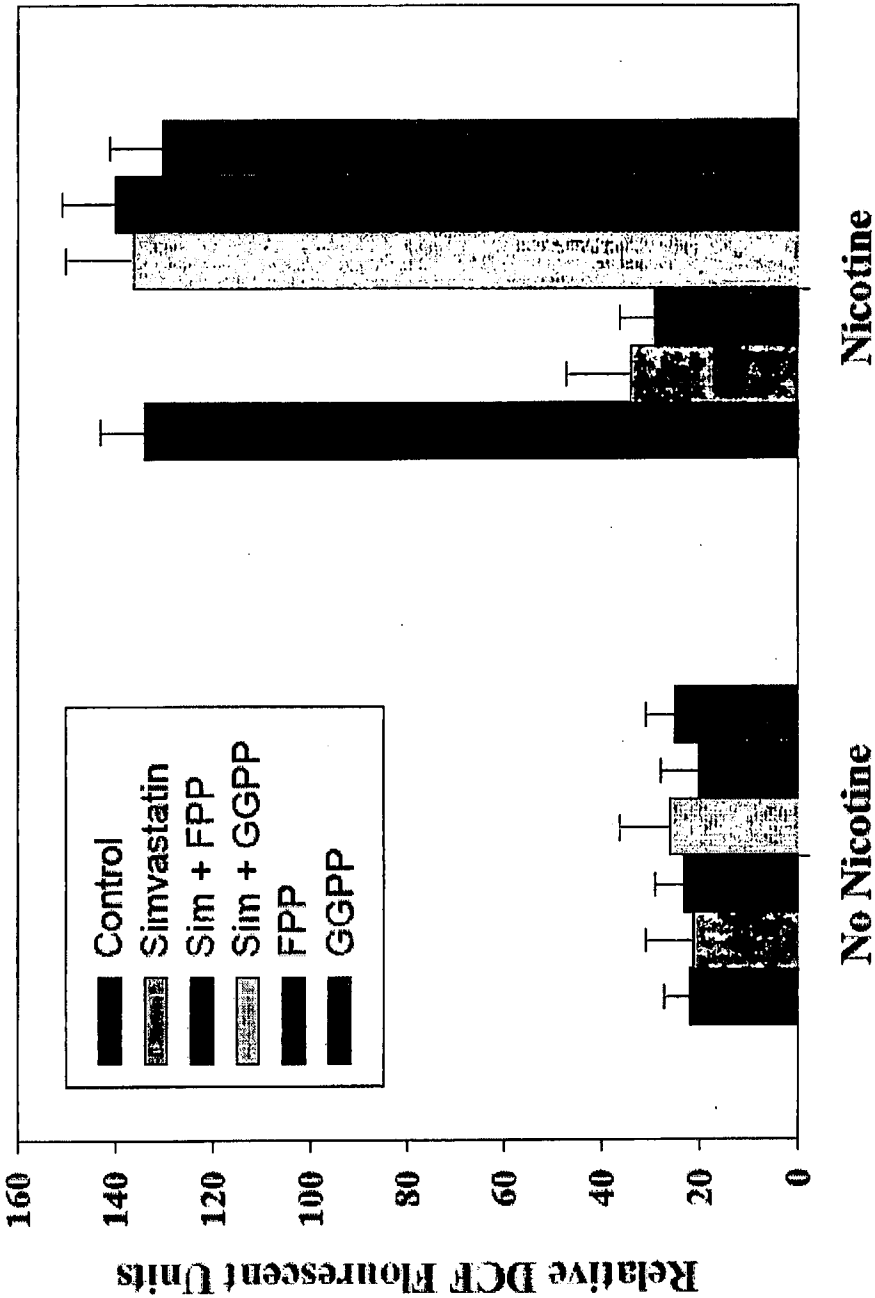
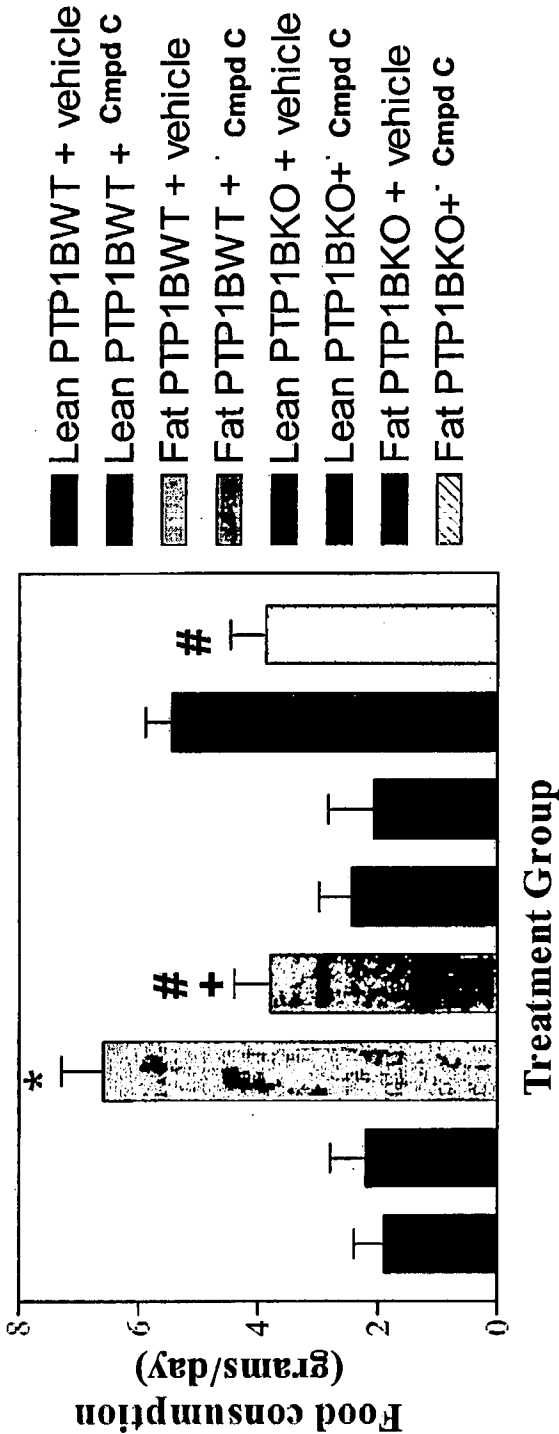


FIG. 33



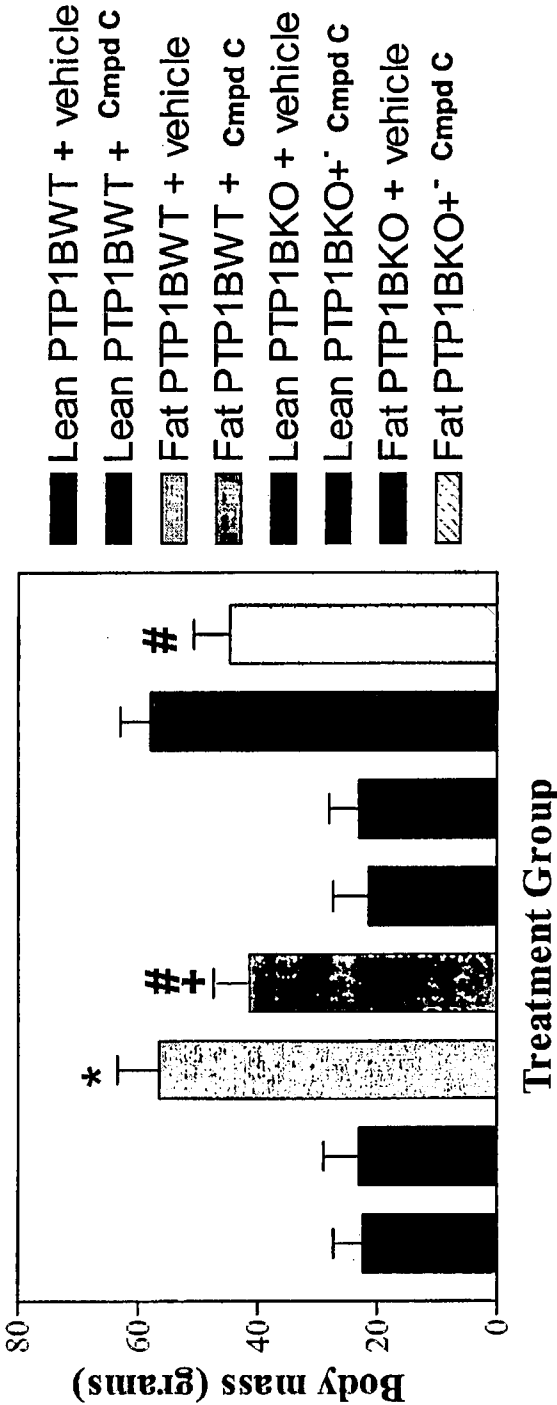
120.

FIG. 34



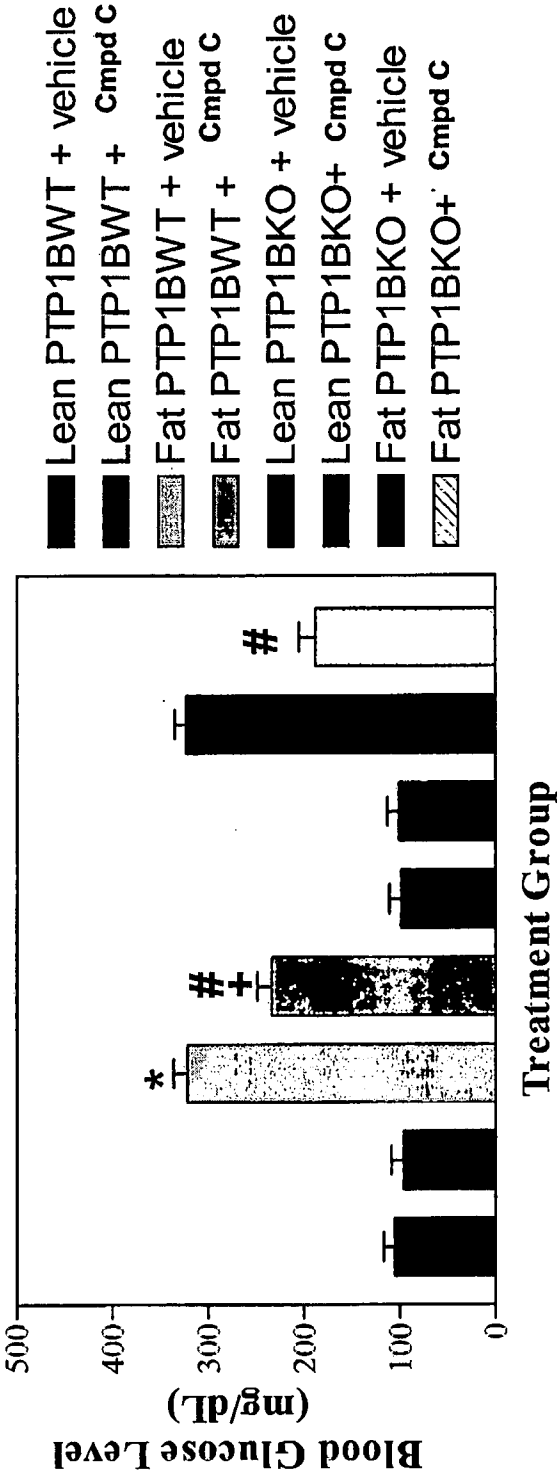
121

FIG. 35



112.

FIG. 36



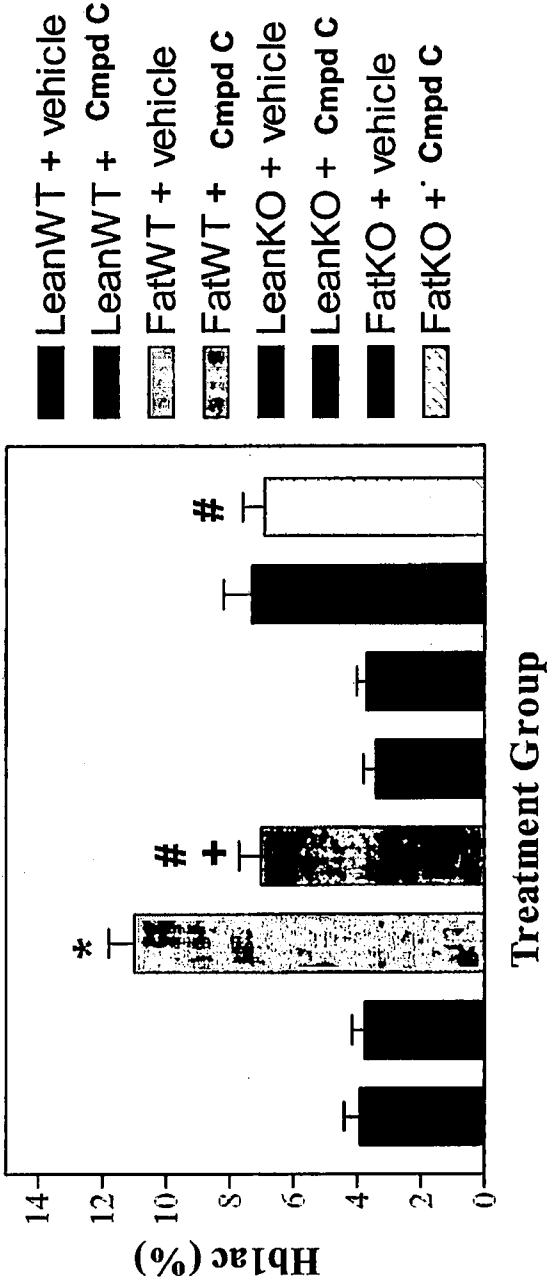
123

FIG. 37



224

FIG. 38



J2S

FIG. 39

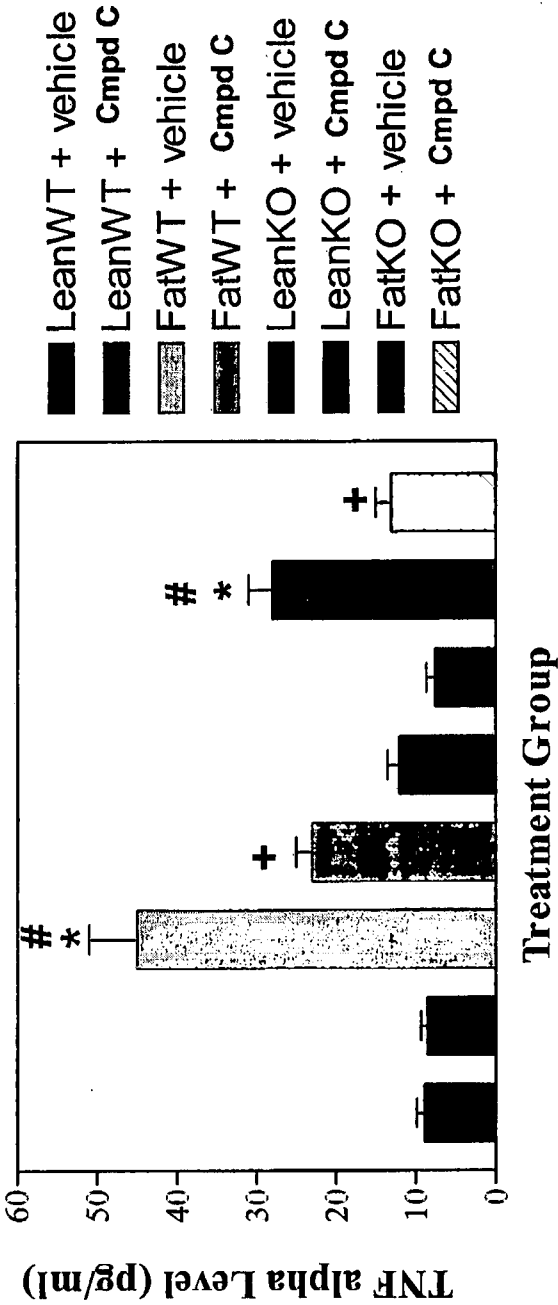
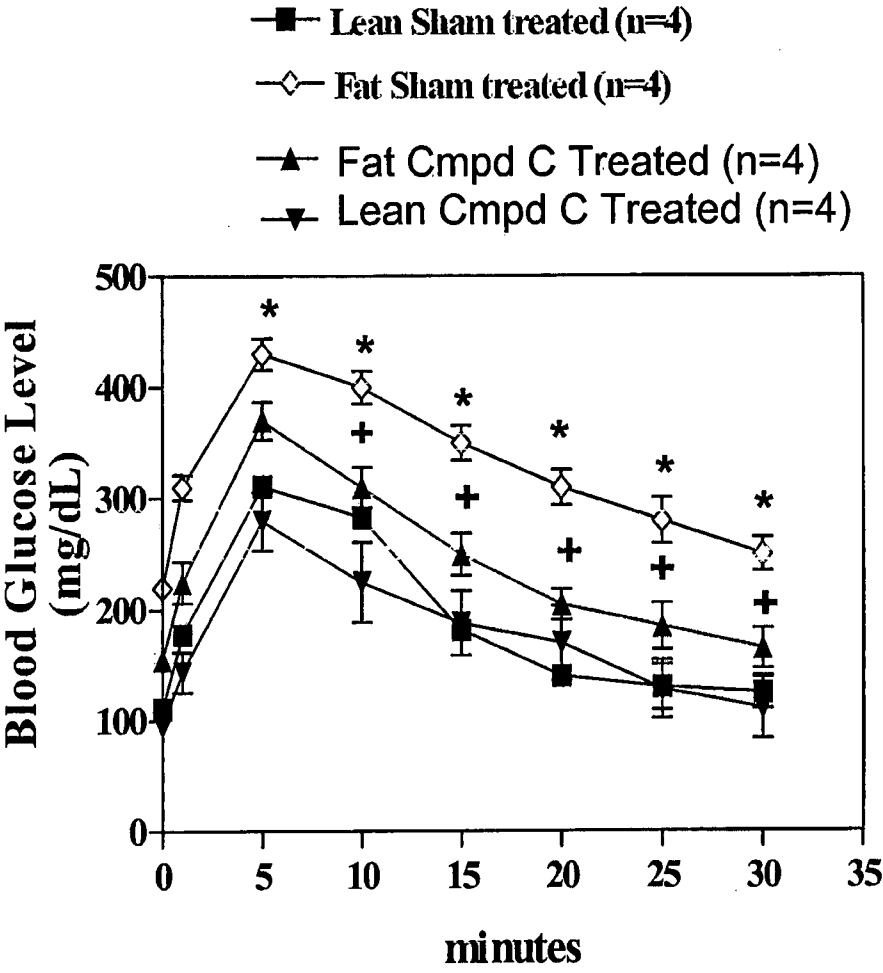


FIG. 40



JL7

TRATAMIENTO CON LIGANDOS $\alpha 7$ -SELECTIVOS

Referencia cruzada a Solicitudes Relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio para la Solicitud Provisional U.S. Serie Nos. 60/971,654, presenta 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 incluye métodos, usos, y compuestos agonistas nAChR $\alpha 7$ selectivos para tratar o prevenir trastornos metabólicos.

Antecedente

Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina o diabetes melitus Tipo 2 (T2DM) a menudo tienen varios síntomas que juntos se denominan como
10 síndrome X, o síndrome metabólico. El síndrome metabólico es una combinación de trastornos médicos que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. El síndrome metabólico afecta a lo sumo el 25% de la población Estadounidense y se conoce por varios otros nombres tales como síndrome X (metabólico), síndrome de resistencia a la insulina, o síndrome de Reaven. Un
25 paciente diagnosticado con síndrome metabólico típico exhibe tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) colesterol de lipoproteína de baja densidad

(HDL bajo); (4) presión arterial alta; y (5) glucosa en ayuno elevada, los cuales están en el rango característico de la diabetes Tipo 2. Cada uno de estos síntomas se define en el *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* recientemente publicado (Panel de Tratamiento del Adulto III, o ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publicación No. 01-3670, incorporada aquí como referencia con respecto a la definición de síndrome metabólico y sus síntomas. Los síntomas y características incluyen diabetes melitus tipo 2, resistencia a la insulina, presión arterial alta, depósitos de grasa principalmente alrededor de la cintura, HDL reducido, triglicéridos elevados, y niveles de ácido úrico elevados. Los problemas clínicos principales son obesidad y la alta incidencia de diabetes, una afección secundaria al estado de resistencia a la insulina originada por el exceso de adiposidad. La resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo impide la eliminación de glucosa y resulta en la liberación de los ácidos grasos libres y las características de dislipidemia asociada con el síndrome metabólico. Las elevaciones los niveles post-prandiales y últimamente los niveles de glucosa en ayuno resultan en hiperinsulinemia compensatoria, una afección que origina hipertrofia de célula β y falla eventual de los Islotes y diabetes frank Tipo 2. Los criterios de inclusión cuantitativos diferentes para el síndrome metabólico se han propuesto por la Federación Nacional de Diabetes, la Organización Mundial de la Salud, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (1999) y el Programa de Educación sobre le Colesterol Nacional del Panel de Tratamiento del Adulto III (2001). Los pacientes con síndrome metabólico, tengan o no tengan diabetes mellitas sintomática, tienen un riesgo incrementado desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que ocurren con diabéticos tipo 2, tales como aterosclerosis y cardiopatía coronaria.

En adición a la hiperglicemia experimentada con diabetes mellitus y el síndrome metabólico, ciertas terapisa de fármaco pueden originas efectos sintomáticos similares. Las estatinas, denominadas de otra forma como inhibidores de reductasa de la coenzima 3-hidroxi-3-metilglutarilo A (HMG-CoA), son potentes inhibidores de la síntesis del colesterol que se utilizan extensamente en el tratamiento de hipercolesterolemia. Varios estudios han demostrado los efectos benéficos de las estatinas en la reducción de la cardiovascular morbimortalidad. Sin embargo existe evidencia reciente, a partir de estudios clínicos y preclínicos, que el tratamiento con estatinas tiene efectos no deseados, que incluyen glicemia incrementada. Ver, por ejemplo, Ohmura et al., *Acute Onset and Worsening of Diabetes Concurrent with Administration of Statins*, *Endocrine Journal*, 52: 369-372, 2005; Sasaki et al., *Statins: Beneficial or Adverse For Metabolismo de glucosa (review)*, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 13: 123-129, 2006; Takano et al., *Influence of Statins on Glucose tolerance in Patients with Tipo II Diabetes mellitus*, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 13: 95-100, 2006; and Nakata et al., *Effects of Statins On the Adipocyte Maturation and Expression of Glucose Transporter 4; Implications in Glycemic Control*, *Diabetologia* 49: 1881-1892, 2006..

En adición a la hiperglicemia, existe evidencia de estudios epidemiológicos que el tratamiento con estatinas a largo plazo tiene efectos no deseados como incremento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Se ha encontrado que la nicotina inhibe la muerte de las células PC12 cultivadas e medio libre de suero. Adicionalmente, el agonista del receptor $\alpha 7$ selectivo, 3-(4)-dimetilaminocinnamilidina anabaseína (DMAC), y el activador nAChR (que incluye el subtipo $\alpha 7$), ABT-418, también se han reportado por ejercer efectos

citoprotectores. También se ha mostrado recientemente que la nicotina activa el crecimiento de la enzima que promueve la quinasa janus 2 (JAK2) en células PC12, y que la preincubación de estas células con el inhibidor específico AG-490 bloquea la activación inducida por nicotina de cascadas de señalización neuroprotectoras.

Las siguientes referencias se incorporan como referencia con respecto a un conocimiento anterior de la enfermedad pertinente, así como también en manejo y prevención: Banes AK, Shaw S, Jenkins J, Redd H, Amiri F, Pollock DM and
10 Marrero MB, *Angiotensin II blockade prevents hyperglycemia-induced activation of JAK and STAT proteins in diabetic rat kidney glomerul*, Am J Physiol Renal Physiol 286: F653-F659, 2004; Bartholomeusz C, Itamochi H, Yuan LX, Esteva FJ, Wood CG, Terakawa N, Hung MC and Ueno NT, *Bcl-2 antisense oligonucleotide overcomes resistance to E1A gene therapy in a low HER2-expressing ovarian*
15 *cancer xenograft model*, Cancer Res 65: 8406-8413, 2005; Cho-Chung YS, Park YG and Lee YN, *Oligonucleotides as transcription factor decoys*, Curr Opin Mol Ther 1: 386-392, 1999; Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, Philips C, Zeng L, Lin S, Sahai A and Kanwar YS. *3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho*
20 *GTPase/ p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy*, Proc Natl Acad Sci U S A 99: 8301-8305, 2002; de Fiebre CM, Meyer EM, Henry JC, Muraskin SI, Kem WR and Papke RL. *Characterization of a series of anabaseine-derived compounds reveals that the 3-(4)- dimethylaminocinnamylidene derivative is a selective agonist at neuronal nicotinic $\alpha 7/125I$ - α - bungarotoxin receptor*
25 *subtypes*, Mol. Pharmacol. 47: 164-171, 1995; Daigner HP, Haberkom U and Kinscherf R, *Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases*, Expert Opin. Investig. Drugs 9: 747-764, 2000; Donnelly-Roberts DL, Xue IC,

1312

Arneric SP and Sullivan JP, *In vitro neuroprotective properties of the novel cholinergic channel activator (ChCA), ABT-418*, *Brain Res* 719: 36-44, 1996; Epstein M and Campese VM, *Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function*; *Am J Kidney Dis* 45: 2-14, 2005; Garcia-Roman N, Alvarez AM, Toro MJ, Montes A and Lorenzo MJ, *Lovastatin Induces Apoptosis of Spontaneously Immortalized Rat Brain Neuroblasts: Involvement of Nonsterol Isoprenoid Biosynthesis Inhibition*, *Molecular and Cellular Neuroscience* 17: 329-341, 2001; Kastelein JJ, *The future of lipid- lowering therapy: the big picture*, *Neth J Med* 61: 35-39, 2003; Kirito K, Watanabe T, Sawada K, Endo H, Ozawa K and Komatsu N, *Thrombopoietin regulates Bcl-2 gene expression through State and phosphatidylinositol 3-kinase activation pathways*, *J Biol Chem* 277: 8329-8337, 2002; Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES and Wang X, *Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade*, *Cell* 91: 479-489, 1997; Li Y, Higashi Y, Itabe H, Song YH, Du J and Delafontaine P, *Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Activation Inhibits Oxidized LDL-Induced Cytochrome C Release and Apoptosis via the Phosphatidylinositol 3 Quinasa/Akt Signaling Pathway*, *Arterioscler Thromb Vase Biol* 23: 2178-2184, 2003; Mata P, Alonso R and Badimon J, *Benefits and risks of simvastatina in patients with familial hypercholesterolemia*, *Drug Saf* 26: 769-786, 2003; McKay DM, Botelho F, Ceponis PJ and Richards CD, *Superantigen immune stimulation activates epithelial STAT-1 and PI 3-K: PI 3-K regulation of permeability*, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279: G1094-G1103, 2000; Meske V, Albert F, Richter D, Schwarze J and Ohm TG, *Blockade of HMG-CoA reductase activity causes changes in microtubule-stabilizing protein tau via suppression of geranylgeranylpyrophosphate formation: implications for Alzheimer's disease*, *European Journal of Neuroscience* 17: 93-102, 2003;

Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, Bickford PC, Tighe T and Sanberg PR, *Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS*, Life Sciences 71: 2807-2820, 2002; Marrero MB, Papke RL, Bhatti BS, Shaw S, Bencherif M. *The neuroprotective effect of 2-(3-pyridyl)-1-azabicyclo[3.2.2]nonane (TC-1698), a novel $\alpha 7$ ligand, is prevented through angiotensin II activation of a tyrosine phosphatase*. J. Pharmacol Exp Ther. 2004 Apr; 309(1): 16-27; Yamashita H, Nakamura S. *Nicotine rescues PC12 cells from death induced by nerve growth factor deprivation*. Neurosci. Lett. 1996 Aug 2;213(2): 145-7; Isomaa, B. *A major health hazard: the metabolic syndrome*. Life Sci. 73, 2395-2411 (2003); Sykiotis, G.P. & Papavassiliou, A.G. *Serine phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1: A novel target for the reversal of insulin resistance*. Mol. Endocrinol. 15, 1864-1869 (2001); Dandona, P., Aljada, A. & Bandyopadhyay, A. *Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes*, Trends Immunol., 25, 4-7 (2004); Miao, F.J. P., Green, P., Benowitz, N. & Levine, J. D., *Vagal modulation of spinal nicotine-induced inhibition of the inflammatory response mediated by descending antinociceptive controls*, Neuropharmacology, 45, 605- 611 (2003); Borovikova, L.V. et al., *Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation*, Autonomic Neurosci.: Basic and Clinical, 85, 141-147 (2000); Borovikova, L.V. et al., *Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin*, Nature, 405, 458-462 (2000); Wang, H. et al., *Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation*, Nature, 421, 384- 387 (2003); de Jonge, W.J. & Ulloa, L., *The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation*, British J. Pharmacol., 151, 915-929 (2007); Fornari, A. et al., *Nicotine withdrawal increases body weight, neuropeptide Y and Agouti-related protein expression in the hypothalamus and decreases uncoupling protein-3 expression in the brown adipose tissue in high-fat fed mice*, Neurosci. Lett., 411, 72-76 (2007); Asante-

Appiah, E. & Kennedy, B.P., *Protein tyrosine phosphatases: the quest for negative regulators of insulin action*, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. 284, E663-E670 (2003); Elchebly, M. et al., *Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1 B gene*. Science, 283, 1544-1548 (1999); Dube, N. & Tremblay, M. L., *Beyond the metabolic function of PTP1B*, Cell Cycle, 3, 550-553 (2004); Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W. & Hotamisligil, G.S., *Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function*, Nature, 389, 610-614 (1997); Gallowitsch-Puerta, M. & Tracey, K.J., *Immunologic role of the cholinergic antiinflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine alpha 7 receptor*, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1062, 209-19 (2005); Shaw, S., Bencherif, M. & Marrero, M.B., *Janus kinase 2, an early target of α 7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection against A β -(1-42) amyloid*, J. Biol. Chem., 277, 44920-44924 (2002); de Jonge, W.J. et al., *Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway*, Nat. Immunol., 6, 844-51 (2005); Ahima, R.S., Qi, Y. & Singhal, N. S., *Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus*, Prog. Brain Res., 153, 155-174 (2006); Kenner, K.A., Ezenta, A., Olefsky, J. M. & Kusari, J., *Protein-tyrosine phosphatase 1B is a negative regulator of Insulin- and Insulin-like Growth Factor-I-stimulated signaling*, J. Biol. Chem. 271, 19810-19816 (1996); Klamann, LD. et al., *Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in Protein-tyrosine Phosphatase 1B-deficient mice*, Mol. Cell. Biol., 20, 5479-5489 (2000); Dadke, S., Kusari, J. & Chernoff, J., *Down-regulation of insulin signaling by Protein-tyrosine Phosphatase 1B is mediated by an N-terminal binding region*, J. Biol. Chem., 275, 23642-23647 (2000); Cheng, A. et al., *Attenuation of leptin action and regulation of obesity by Protein-tyrosine Phosphatase 1B*, Dev. Cell, 2, 497-503 (2002); Myers, M.P. et al. *TYK2 and JAK2 are substrates of Protein-tyrosine Phosphatase 1B*, J. Biol. Chem.,

276, 47771-47774 (2001); and Bence, K.K. et al., *Neuronal PTP1 B regulates body weight, adiposity and leptin action*, Nat. Med., 12, 917-24 (2006).

Resumen de la invención

5

Un aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o prevenir trastornos metabólicos que comprenden la administración de un agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo. Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central inducidos por fármaco que comprenden la administración de un agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo.

10

En una realización, el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto A, Compuesto B, o Compuesto C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

En una realización, el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia. En una realización adicional, la hiperglicemia es un resultado de la terapia con estatina.

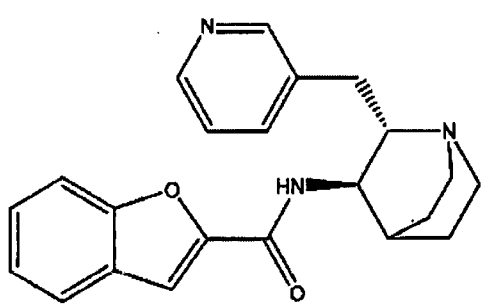
20

En una realización, el trastorno del sistema nervioso central inducido por fármaco es un resultado de la terapia con estatina.

25

Un aspecto de la presente invención es un método para tratar o prevenir un trastorno metabólico que comprende la administración de

BB



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia. En una
5 realización, una dosis diaria es de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 3.0 mg/kg.

Un aspecto de la presente invención es el uso de un agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos metabólicos.
10

Otro aspecto es el uso de un agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central inducidos por fármaco.
15

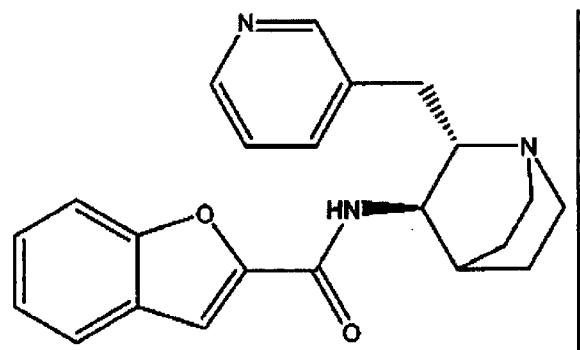
En una realización, el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto A, Compuesto B, o Compuesto C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20

En una realización, el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia.

En una realización, la hiperglicemia es un resultado de la terapia con estatina. En una realización, el trastorno del sistema nervioso central inducido por fármaco es un resultado de la terapia con estatina.

5

Otro aspecto de la presente invención es el uso del Compuesto C:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno metabólico. En una realización, el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia. En una realización, una dosis diaria es de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 3.0 mg/kg.

15

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo para uso en el tratamiento o prevención de trastornos metabólicos.

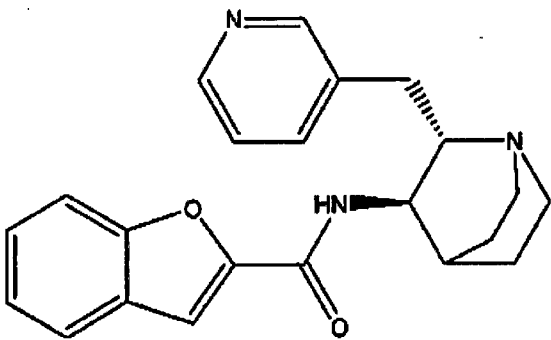
Otro aspecto de la presente invención es un compuesto agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo para uso en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central inducidos por fármaco. En una realización, el agonista nAChR $\alpha 7$ es Compuesto A, Compuesto B, o Compuesto C, o una sal farmacéuticamente

20

aceptable de los mismos. En una realización, el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia. En una realización, la hiperglicemia es un resultado de la terapia con estatina. En una realización, el trastorno del sistema nervioso central inducido por fármaco es un resultado de la terapia con estatina.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno metabólico. En una realización, el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia. En una realización, una dosis diaria es de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 3.0 mg/kg.

El alcance de la presente invención incluye combinaciones de aspectos, realizaciones, y preferencias descritas aquí.

Breve Descripción de las Figuras

Las figuras describen los resultados obtenidos de acuerdo con realizaciones particulares de la invención y ejemplifican los aspectos de la invención pero no se constituyen como limitantes.

5 La Figura 1 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto A sobre el peso corporal en ratones db/db obesos.

La Figura 2 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto A sobre la glucosa en el plasma en ratones db/db obesos.

10

La Figura 3 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto A en el consumo de alimento en ratones db/db obesos.

La Figura 4 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto A sobre el peso corporal en ratones db/db obesos.

15

La Figura 5 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto A sobre los niveles de glucosa en ratones db/db obesos.

La Figura 6 es una representación gráfica que muestra la inhibición parcial de los efectos del Compuesto A en el consumo de alimento en ratones db/db obesos del inhibidor AG-490 de fosforilación de tirosina JAK2. El AG-490, un inhibidor conocido de la fosforilación de tirosina JAK2, inhibe parcialmente los efectos del Compuesto A.

20

25

Las Figuras 7A y 7B son representaciones gráficas que muestran los efectos de la pérdida de función JAK2 en múltiples dosis bajas (MLDS) inducida

por STZ disminuye la diabetes (Glucosa Sanguínea en Ayuno) en ratones en la presencia o ausencia del Compuesto A.

Las Figuras 8A y 8B son representaciones gráficas que muestran los efectos de la pérdida de función JAK2 en múltiples dosis bajas (MLDS) inducida por STZ incrementa el HbA1C en ratones en la presencia o ausencia del Compuesto A.

Las Figuras 9A y 9B son representaciones gráficas que muestran los efectos de la pérdida de función JAK2 en múltiples dosis bajas (MLDS) inducida por STZ disminuye la insulina en el plasma en ratones en la presencia o ausencia del Compuesto A.

Las Figuras 10A y 10B son representaciones gráficas que muestran los efectos de La pérdida de función JAK2 en múltiples dosis bajas (MLDS) inducida por STZ incrementa el TNF α en el plasma en ratones en la presencia o ausencia del Compuesto A.

La Figura 11 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto B en el consumo de alimento en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de ocho ratones tratados y se expresan como el alimento consumido en gramos/día. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en el consumo de alimento (*P < 0.01) que se inhibe significativamente mediante el tratamiento con el Compuesto B (+P < 0.01).

La Figura 12 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto B sobre la masa corporal en ratones db/db. Los resultados

240

representan la media $\pm$ EEM de ocho ratones tratados y se expresan como su masa corporal en gramos. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en la masa corporal ($*P < 0.01$) que se inhibe significativamente por el Compuesto B ($+P < 0.01$).

5

La Figura 13 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto B sobre la glucosa sanguínea del plasma (BG) en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de ocho ratones tratados y se expresan como mg/dL. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en BG ($*P < 0.01$) que se inhibe significativamente mediante el tratamiento con el Compuesto B ($+P < 0.01$).

10

La Figura 14 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto B sobre los triglicéridos del plasma (TG) en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de ocho ratones tratados y se expresan como mg/dL. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en plasma TG ($*P < 0.01$) que se inhibe significativamente mediante el tratamiento con el Compuesto B ($+P < 0.01$).

15

La Figura 15 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto B sobre la hemoglobina glucosilada del plasma (Hbiac) en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de cinco ratones tratados y se expresan como %. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en plasma HbA1C ($*P < 0.01$) que se inhibe significativamente mediante el tratamiento con el Compuesto B ($+P < 0.01$).

20

25

La Figura 16 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto B sobre el TNF α en el plasma en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de cinco ratones tratados y se expresan como pg/ml. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en TNF α (*P < 0.01) que se inhibe significativamente mediante el tratamiento con el Compuesto B (+P < 0.01).

La Figura 17 es una representación gráfica que muestra los efectos del Compuesto B en la Prueba de Tolerancia a la Glucosa (GTT) en ratones db/db ratones PTP-1B WT. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de cuatro ratones tratados y se expresan como mg/dL. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en los niveles de glucosa (*P < 0.01) y un efecto significativo con el tratamiento del Compuesto B (+P < 0.01).

La Figura 18 es una representación gráfica de los efectos de la simvastatina, denominada generalmente como "estatina," y el Compuesto A sobre la masa corporal en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de ocho ratones tratados y se expresan como su masa corporal en gramos. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en la masa corporal (*P < 0.01) que se inhibe significativamente por el Compuesto A (+P < 0.01). La simvastatina sola no inhibe significativamente el incremento en la masa corporal (#P > 0.05). Sin embargo, la combinación de simvastatina y el Compuesto A tiene un efecto significativo en la reducción de la masa corporal comparada con la simvastatina sola (**P < 0.01).

La Figura 19 es una representación gráfica de los efectos de la simvastatina, denominada generalmente como "estatina," y el Compuesto A en el

consumo de alimento en ratones db/db. Los resultados representan la media +/- EEM de ocho ratones tratados y se expresan como el alimento consumido en gramos/día. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en el consumo de alimento (*P < 0.01) que se inhibe significativamente por el Compuesto A (+P < 0.01). La simvastatina sola no inhibe significativamente el consumo de alimento incrementado (#P > 0.05). Sin embargo, la combinación de simvastatina y el Compuesto A tienen un efecto significativo (*P < 0.01).

La Figura 20 es una representación gráfica de los efectos de la simvastatina, denominada generalmente como "estatina," y el Compuesto A on Hbiac en ratones db/db. Los resultados representan la media +/- EEM de ocho ratones tratados y se expresan como % de hemoglobina glucada (%Hb1ac). Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en el % de Hb1ac (*P < 0.01) que se inhibe significativamente por el Compuesto A (+P < 0.01). La simvastatina sola no reduce los niveles de %Hb1ac. De otra parte, esto incrementa significativamente los niveles de %Hb1ac (++P < 0.01) por encima de los ratones en ayuno tratados con solo vehículo. La combinación de simvastatina y el Compuesto A disminuyen significativamente los niveles de %Hb1 ac cuando se compara con la grasa (**P < 0.01) y la grasa más simvastatina (#P < 0.01).

La Figura 21 es una representación gráfica de los efectos de la simvastatina, denominada generalmente como "estatina," y el Compuesto A sobre la glucosa sanguínea del plasma (BG) en ratones db/db. Los resultados representan la media +/- EEM de ocho ratones tratados y se expresan como mg/dL. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en BG (*P < 0.01) que se inhibe significativamente por el Compuesto A (+P < 0.01). La simvastatina sola incrementa significativamente los niveles de BG (++P < 0.01) por

143

encima de los ratones en ayuno tratados con solo vehículo. Sin embargo, la combinación de simvastatina y el Compuesto A disminuyen significativamente los niveles de BG cuando se compara con la grasa ($^{**}P < 0.01$) y la grasa más simvastatina ($\#P < 0.01$).

5

Las Figuras 22A y 22B son representaciones gráficas de los efectos de la simvastatina, denominada generalmente como "estatina," y el Compuesto A en la prueba de tolerancia a la glucosa resistente a la insulina en ratones db/db.

10

La Figura 23 es una representación gráfica de los efectos de la simvastatina, denominada generalmente como "estatina," y el Compuesto A sobre los triglicéridos del plasma (TG) en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de ocho ratones tratados y se expresan como mg/dL. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en TG ($^{*}P < 0.01$) que se inhibe significativamente por el Compuesto A ($^{+}P < 0.01$). La simvastatina sola no disminuye significativamente los niveles de TG ($^{++}P > 0.01$) por encima de los ratones en ayuno tratados con solo vehículo. Sin embargo, la combinación de simvastatina y el Compuesto A disminuyen significativamente los niveles de TG cuando se compara con la grasa y la grasa ($^{**}P < 0.01$) y la grasa más simvastatina ($\#P < 0.01$).

15

20

25

La Figura 24 es una representación gráfica de los efectos de la simvastatina, denominada generalmente como "estatina," y el Compuesto A sobre el colesterol del plasma (Choi) en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de ocho ratones tratados y se expresan como mg/dL. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en Choi ($^{*}P < 0.01$) que se inhibe significativamente por el Compuesto A ($^{+}P < 0.01$). La simvastatina sola también

disminuye significativamente los niveles de Choi ($++P > 0.01$) por encima de los ratones en ayuno tratados con solo vehículo. La combinación de simvastatina y el Compuesto A también disminuye significativamente los niveles de Choi cuando se compara con la grasa ($**P < 0.01$). Sin embargo, no existe diferencia significativa entre el compuesto A más simvastatina y la simvastatina sola ($\#P > 0.05$).

La Figura 25 es una representación gráfica de los efectos de la simvastatina, denominada generalmente como "estatina," y el Compuesto A sobre el TNF α del plasma en ratones db/db. Los resultados representan la media $\pm$ EEM de ocho ratones tratados y se expresan como pg/ml. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en TNF α ($*P < 0.01$) que se inhibe significativamente por el Compuesto A ($+P < 0.01$). La simvastatina sola no inhibe significativamente el incremento en el TNF α ($\#P > 0.05$). Sin embargo, la combinación de simvastatina y el Compuesto A tiene un efecto significativo en la reducción de los niveles de TNF α ($**P < 0.01$).

La Figura 26A es una ilustración de la identificación de células progenitoras del hipocampo utilizando citometría de flujo.

La Figura 26B es una representación gráfica del efecto de antidepresivos sobre proliferación de células progenitoras en el hipocampo en ratones.

La Figura 27 es una representación gráfica del efecto del Compuesto A sobre la proliferación de célula progenitora en el hipocampo.

La Figura 28 es una representación gráfica que ilustra un ensayo de proliferación de célula glial del cerebro.

La Figura 29 es una representación gráfica de los efectos de nicotina, el Compuesto D, Compuesto E, y el Compuesto A sobre la proliferación de célula glial del cerebro en un modelo inducido por LPS de neuroinflamación.

5

La Figura 30 es una inmunotransferencia que muestra los efectos de la simvastatina sobre la activación JAK2 inducida por nicotina en células PC12. Se pretratan las células con simvastatina (5 uM) durante 24 horas y con nicotina en el mismo tiempo indicado. Los métodos para transferir son como se describe (ver, Shaw S. et al, J. Biol. Chem., 2002, incorporada aquí como referencia). El pretratamiento de las células con simvastatina inhibe significativamente la activación JAK2 inducida por nicotina durante los tiempos indicados.

10

La Figura 31 es una inmunotransferencia que muestra los efectos de la simvastatina sobre la neuroprotección inducida por nicotina contra apoptosis inducida por A β en células PC12. Los métodos son como se describe. La polimerasa poli-(ADP-ribosa) (PARP) es el marcador de las células que sufren apoptosis. Se determina la expresión PARP mediante análisis Western de extracto nuclear de células PC12.

15

20

La Figura 32 es una inmunotransferencia que muestra los efectos de 10 μ M de farnesil pirofosfato (FPP) y geranilgeranil pirofosfato (GGPP) sobre la apoptosis inducida por simvastatina en células PC12. Los métodos son como se describe.

25

La Figura 33 es una representación gráfica que muestra los efectos de 10 μ M de farnesil pirofosfato (FPP) y geranilgeranil pirofosfato (GGPP) sobre el

bloqueo de la simvastatina de producción ROS inducida por nicotina en células PC12.

La Figura 34 es una representación gráfica de los efectos del Compuesto C en el consumo de alimento en ratones db/db. Los resultados ilustrados representan la media + EEM de cinco ratones tratados/grupo y se expresan como el alimento consumido en gramos/día. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en el consumo de alimento por encima de los ratones magros (*P < 0.01) que se inhibe significativamente por el tratamiento con el Compuesto C (+P < 0.01). No existe diferencia significativa entre los ratones con grasa tipo natural y con grasa KO PTP-1B en el consumo de comida disminuido debido a tratamiento con el Compuesto C (#P > 0.05).

La Figura 35 es una representación gráfica de los efectos del Compuesto C sobre la masa corporal en ratones db/db. Los resultados ilustrados representan la media + EEM de cinco ratones tratados/grupo y se expresan como masa corporal en gramos. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en la masa corporal (*P < 0.01) que se inhibe significativamente por el tratamiento con el Compuesto C (+P < 0.01). No existe diferencia significativa entre los ratones con grasa tipo natural y con grasa KO PTP-1B debido al tratamiento con el Compuesto C (#P > 0.05).

La Figura 36 es una representación gráfica de los efectos del Compuesto C sobre la glucosa sanguínea del plasma (BG) en ratones db/db. Los resultados ilustrados representan la media + EEM de cinco ratones tratados/grupo y se expresan como mg/dL de BG. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en BG (*P < 0.01) que se inhibe significativamente por el tratamiento

con el Compuesto C ($+P < 0.01$). No existe diferencia significativa entre los ratones con grasa tipo natural y con grasa KO PTP-1B debido al tratamiento con el Compuesto C ($\#P > 0.05$).

5 La Figura 37 es una representación gráfica de los efectos del Compuesto C sobre triglicéridos del plasma en ratones db/db. Los resultados ilustrados representan la media + EEM de cinco ratones tratados/grupo y se expresan como mg/dL. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en plasma TG ($*P < 0.01$) que se inhibe significativamente por el tratamiento con el Compuesto C
10 ($+P < 0.01$) sobre la grasa PTP-1B tipo natural pero no en en la grasa PTP-1B KO. Existe también una diferencia significativa en los niveles de TG en el plasma entre la grasa tratada tipo natural y las grasa PTP-1B KO tratada ($\#P < 0.01$).

 La Figura 38 es una representación gráfica de los efectos del Compuesto C
15 sobre la hemoglobina glusosilada del plasma (Hbiac) en ratones db/db. Los resultados ilustrados representan la media + EEM de cinco ratones tratados/grupo y se expresan como %. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en Hbiac en el plasma ($*P < 0.01$) que se inhibe significativamente por el tratamiento con el Compuesto C ($+P < 0.01$). No existe diferencia significativa en
20 el Hbiac del plasma entre la grasas PTP-1 B tipo natural y la grasa PTP-1 B KO ($\#P > 0.05$).

 La Figura 39 es una representación gráfica de los efectos del Compuesto C sobre $TNF\alpha$ en ratones db/db. Los resultados ilustrados representan la media +
25 EEM de cinco ratones tratados/grupo y se expresan como pg/mL. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en $TNF\alpha$ ($*P < 0.01$) que se inhibe significativamente por el tratamiento con el Compuesto C ($+P < 0.01$). Existe una

diferencia significativa entre los niveles de $\text{TNF}\alpha$ en el plasma entre la grasa tipo natural y la grasa PTP- 1 B KO ($\#P < 0.01$).

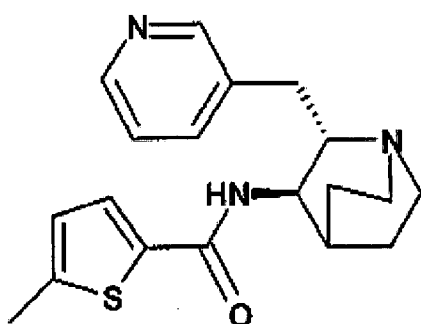
La Figura 40 es una representación gráfica de los efectos del Compuesto C en la prueba de tolerancia a la glucosa (GTT) en ratones db/db, ratones PTP-1 B tipo natural. Los resultados ilustrados representan la media + EEM de cuatro ratones tratados/grupo y se expresan como mg/dL. Los ratones en ayuno muestran una disminución significativa en la deposición de glucosa ($*P < 0.01$) con el tratamiento con el Compuesto C. Los ratones en ayuno muestran un incremento significativo en la deposición ($+P < 0.01$).

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Un aspecto de la presente invención incluye el papel de los nAChR $\alpha 7$ en la regulación de las rutas biológicas clave involucradas en el síndrome metabólico y el potencial de los agonistas nAChR $\alpha 7$ selectivos como un método terapéutico novedoso para tratar es afección. Aunque el $\alpha 7$ se ha implicado en la ruta inflamatoria colinérgica, la evidencia se basa exclusivamente en el uso de agonistas no selectivos en la presencia de antagonistas selectivos putativos, algunos con farmacocinéticas bastante pobres o propiedades de penetración del cerebro. Así, otro aspecto de la presente invención incluye compuestos (aquí adelante definidos y denominados como Compuestos A, B, o C) con alta selectividad para el nAChR $\alpha 7$.

El Compuesto A es (5-metil-N-[(2S,3R)-2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]tiofeno-2-carboxamida), ilustrado adelante.

149



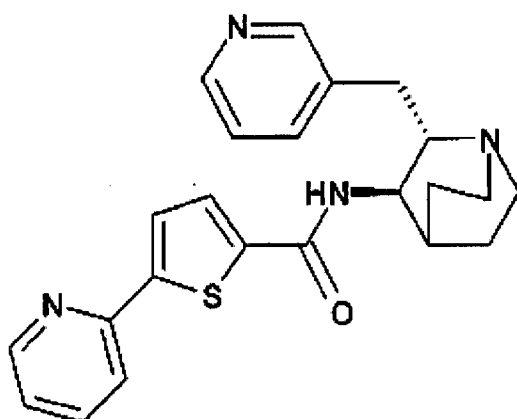
Compuesto A,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se apreciará, las convenciones de nomenclatura alterna proporcionan nombres alternativos. Así, el

5 Compuesto A también se puede denominar como (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabíciclo[2.2.2]octan-3-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida. Tales convenciones de nomenclatura no deben influir en la claridad de la presente invención.

El Compuesto B es (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(2-piridinil)tiofeno-2-carboxamida, ilustrado adelante:

10

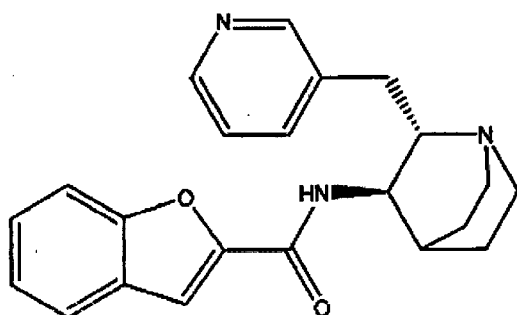


Compuesto B,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

El Compuesto C es (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, ilustrado adelante:



Compuesto C,

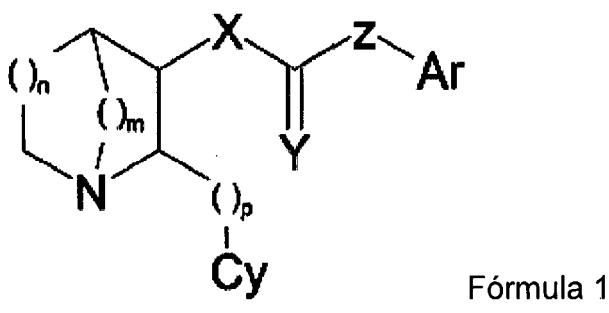
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En los estudios de esta solicitud, se presenta la evidencia que muestra que los ligandos $\alpha 7$ -selectivos inhiben el síndrome metabólico observado en ratones db/db al reducir la ganancia de peso, normalizar los niveles de glucosa, incrementar la secreción de insulina, disminuir la hemoglobina glucada, reducir las citoquinas proinflamatorias, reducir los triglicéridos, y normalizar la prueba de
10 tolerancia a la glucosa resistente a la insulina. Estos datos indican que los ligandos $\alpha 7$ selectivos son útiles para el manejo del síndrome metabólico (diabetes I y II, aterosclerosis, obesidad).

Otro aspecto de la presente invención proporciona métodos y
15 composiciones que se relacionan con coadministración de ligandos $\alpha 7$ selectivos con estatinas, con el fin de disminuir los efectos colaterales no deseados de las estatinas, que incluyen glicemia incrementada. Las estatinas pertinentes incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pravastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, y estatinas adicionales, definidas con
20 base en su inhibición de reductasa HMG CoA. Aunque se pueden utilizar aquí los nombres comerciales o los nombres genéricos, se hace referencia a los ingredientes activo(s) subyacentes en tales productos de fármaco. Compuestos

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención son los ligandos $\alpha 7$ NNR selectivos, como se ejemplifica por los Compuestos A, B, y C, aquí.

Los Compuestos A, B y C son miembros de un género de compuestos descritos en la Patente US 6,953,855 (incorporada aquí como referencia en su totalidad). La Patente US 6,953,855 incluye los compuestos representados por la Fórmula 1.



En la Fórmula 1, m y n pueden tener individualmente un valor de 1 o 2, y p pueden tener un valor de 1, 2, 3 o 4. En la Fórmula, X es oxígeno o nitrógeno (es decir, NR'), Y es oxígeno o azufre, y Z es nitrógeno (es decir, NR'), un enlace covalente o una especie de ligador, A. A se selecciona del grupo -CR' R'', -CR' R''- CR' R'', -CR'= CR', y -C₂-, en donde R' y R'' son como se define aquí. Cuando Z es un enlace covalente o A, X debe ser nitrógeno. Ar es un grupo arilo, ya sea carbocíclico o heterocíclico, ya sea monocíclico o policíclico fusionado, no sustituido o sustituido; y Cy es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, no sustituido o sustituido. Así, la invención incluye compuestos en los Ar se enlaza a el azabicyclo mediante una funcionalidad que contiene el grupo carbonilo, tal como una funcionalidad amida, carbamato, urea, tioamida, tiocarbamato o tiourea. En adición, en el caso de las funcionalidades amida y tioamida, Ar se puede unir directamente a el grupo carbonilo (o tiocarbonilo) o se puede enlazar al grupo

PS2

carbonilo (o tiocarbonilo) a través de un ligador A. Adicionalmente, la invención incluye compuestos que contienen un 1-azabíciclo, que contiene un anillo de 5, 6 o 7 miembros y que tiene un total de 7, 8 o 9 átomos en el anillo (por ejemplo, 1-azabíciclo[2.2.1]heptano, 1-azabíciclo[3.2.1]octano, 1-azabíciclo[2.2.2]octano, y 1-azabíciclo[3.2.2]nonano).

En una realización, el valor de p es 1, Cy es 3-piridinilo o 5-pirimidinilo, X y Y son oxígeno, y Z es nitrógeno. En otra realización, el valor de p es 1, Cy es 3-piridinilo o 5-pirimidinilo, X y Z son nitrógeno, y Y es oxígeno. En una tercera realización, el valor de p es 1, Cy es 3-piridinilo o 5-pirimidinilo, X es nitrógeno, Y es oxígeno, y Z es un enlace covalente (entre el carbonilo y Ar). En una cuarta realización, el valor de p es 1, Cy es 3-piridinilo o 5-pirimidinilo, X es nitrógeno, Y es oxígeno, Z es A (una especie ligadora entre el carbonilo y Ar).

Los compuestos de Fórmula 1 tienen uno o más carbonos asimétricos y pueden por lo tanto existir en la forma de mezclas racémicas, enantiómeros y diastereómeros. Ambas estequiometrías relativa y absoluta en los carbonos asimétricos con variables (por ejemplo, cis o trans, R o S). En adición, algunos de los compuestos existen como isómeros E y Z cerca de un enlace doble carbono-carbono. Todos estos compuestos isoméricos individuales sus mezclas están destinados a estar dentro del alcance de la Fórmula 1.

Como se utiliza en la Fórmula 1, Ar ("arilo") incluye ambos anillos aromáticos carbocíclico y heterocíclico, ambos monocíclico y policíclico fusionado, donde los anillos aromáticos pueden ser anillos de 5 o 6 miembros. Los grupos arilo monocíclico representativos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo,

tiazolilo, isotiazolilo y similares. Los grupos arilo policíclicos fusionados son aquellos grupos aromáticos que incluyen un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros como uno o más anillos en un sistema de anillo fusionado. Los grupos arilo policíclicos fusionados representativos incluyen naftaleno, antraceno, indolizina, indol, isoindol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteriridina, carbazol, aciridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, y azuleno.

Como se utiliza en la Fórmula 1, los grupos "Cy" son grupos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros en el anillo. Los grupos Cy representativos incluyen piridinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y similares, donde se prefiere piridinilo.

Individualmente, Ar y Cy pueden ser no sustituidos o se pueden sustituir con 1, 2 o 3 sustituyentes, tales como alquilo, alquenilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, halo (por ejemplo, F, Cl, Br, o I), -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R'')_rC(=O)R', -O(CR'R'')_rNR''C(=O)R', -O(CR'R'')_rNR''SO₂R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', y -NR'SO₂R'', donde R' y R'' son individualmente hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (por ejemplo, alquilo de cadena recta o ramificada, preferiblemente C₁-C₅, tal como metilo, etilo, o isopropilo), cicloalquilo (por ejemplo, alquilo C₃₋₈ cíclico), heterociclilo, arilo, o arilalquilo (tal como bencilo), y r es un entero de 1 a 6. R' y R'' también se pueden combinar para formar una funcionalidad cíclica.

LS4

Los compuestos de Fórmula 1 forman sales de adición ácida que son útiles de acuerdo con la presente invención. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición ácida inorgánicas tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición ácida orgánicas tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos tales como aspartato y glutamato. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

Los compuestos representativos de Fórmula 1 incluyen:

2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-fenilcarbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-fluorofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-clorofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-bromofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-fluorofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-clorofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-bromofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-fluorofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-clorofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-bromofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(3,4-diclorofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-metilfenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-bifenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-metilfenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-bifenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-metilfenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-bifenil)carbamato,

- 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-cianofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-cianofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-cianofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-trifluorometilfenil)carbamato,
5 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-dimetilaminofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-metoxifenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-fenoxifenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-metiltiofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-feniltiofenil)carbamato,
10 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-metoxifenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-fenoxifenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-metiltiofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-feniltiofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-metoxifenil)carbamato, 2-((3-
15 piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-fenoxifenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-metiltiofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(4-feniltiofenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(2,4-dimetoxifenil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-tienil)carbamato,
20 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-tienil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(3-benzotienil)carbamato,
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(1-naftil)carbamato, y
2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il N-(2-naftil)carbamato.

25 Otros compuestos representativos de Fórmula 1 incluyen:

N-fenil-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,

- N-(4-fluorofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(4-clorofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(4-bromofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(3-fluorofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 5 N-(3-clorofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(3-bromofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-fluorofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-clorofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-bromofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 10 N-(3,4-diclorofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-metilfenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-bifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(3-metilfenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(3-bifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 15 N-(4-metilfenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(4-bifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-cianofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(3-cianofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(4-cianofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 20 N-(3-trifluorometilfenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(4-dimetilaminofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-metoxifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-fenoxifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(2-metiltiofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 25 N-(2-feniltiofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(3-metoxifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
 N-(3-fenoxifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)urea,

154

- N-(3-metiltiofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
N-(3-feniltiofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
N-(4-metoxifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
N-(4-fenoxifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
5 N-(4-metiltiofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
N-(4-feniltiofenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
N-(2,4-dimetoxifenil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
N-(2-tienil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
N-(3-tienil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
10 N-(3-benzotienil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea,
N-(1-naftil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea, y
N-(2-naftil)-N'-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)urea.

Otros compuestos representativos de Fórmula 1 incluyen:

15

- N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-fluorobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-fluorobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fluorobenzamida,
20 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-clorobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-clorobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-clorobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-bromobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-bromobenzamida,
25 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-bromobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3,4-diclorobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metilbenzamida,

LS 8

- N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metilbenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-metilbenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2-fenilbenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-fenilbenzamida,
5 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenilbenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2-cianobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-cianobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-cianobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-trifluorometilbenzamida,
10 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-dimetilaminobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metoxibenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metoxibenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-metoxibenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2-fenoxibenzamida,
15 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-fenoxibenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenoxibenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metiltiobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metiltiobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-metiltiobenzamida,
20 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2-feniltiobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-feniltiobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-feniltiobenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromonicotinamida,
25 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-6-cloronicotinamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-fenilnicotinamida,
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)furan-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)furan-3-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)tiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-bromotiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-metiltiotiofeno-2-carboxamida,

5 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-feniltiotiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metiltiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-bromotiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-clorotiofeno-2-carboxamida,

10 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(2-piridinil)tiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-acetyltiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-etoxitiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metoxitiofeno-2-carboxamida,

15 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-acetil-3-metil-5-metiltiotiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)tiofeno-3-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-metilpirrol-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)pirrol-3-carboxamida,

20 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)indol-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)indol-3-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-metilindol-3-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-bencilindol-3-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-bencimidazol-2-carboxamida,

25 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-isopropil-2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-isopropil-1H-benzotriazol-5-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]tiofeno-3-carboxamida,

5 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-3-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metilbenzofuran-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-nitrobenzofuran-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-5-metoxibenzofuran-2-

10 carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-7-metoxibenzofuran-2-

carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-7-etoxibenzofuran-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metil-5-clorobenzofuran-2-

15 carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromobenzofuran-2-

carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-acetil-7-metoxibenzofuran-2-

carboxamida,

20 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metilbenzofuran-4-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)nafto[2,1-b]furan-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)naftaleno-1-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)naftaleno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-6-aminonaftaleno-2-carboxamida,

25 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metoxinaftaleno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-6-metoxinaftaleno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-hidroxinaftaleno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-6-hidroxi-naftaleno-2-carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-6-acetoxi-naftaleno-2-

carboxamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-fenilprop-2-enamida,

5 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-fluorofenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metil-3-fenilprop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(2-fluorofenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-metilfenil)prop-2-enamida,

10 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-metilfenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(2-furil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(2-metoxifenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-bromofenil)prop-2-enamida,

15 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-metoxifenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-hidroxifenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-bromofenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-enamida,

20 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(2-tienil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-piridinil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-bifenil)prop-2-enamida,

25 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(1-naftil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-tienil)prop-2-enatnide,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-isopropilfenil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-metil-3-fenilprop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-furil)prop-2-enamida,

5 N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-etil-3-fenilprop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(2-piridinil)prop-2-enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3,4-dimetiltieno[2,3-b]tiofen-2-il)prop-2-enamida,

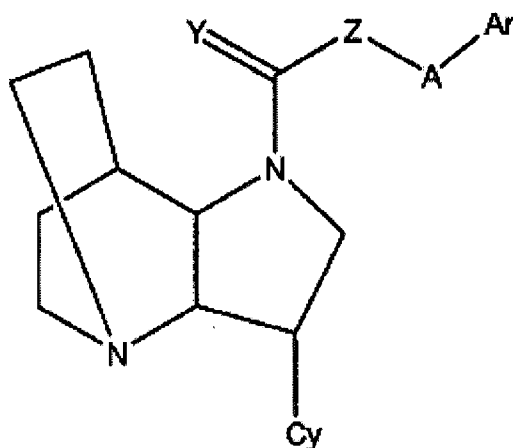
N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(3-metiltien-2-il)prop-2-

10 enamida,

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(2-naftil)prop-2-enamida, y

N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3-(4-metiltiofenil)prop-2-enamida.

Un segundo género de ligandos $\alpha 7$ NNR selectivos (ver Solic. US No. 11/465,914, Pub. No. 2007 00197579 A1 ; ver también solicitud internacional publicada WO 2007/024814 A1 ; cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad), útil de acuerdo con la presente invención, se representa por la Fórmula 2.



Fórmula 2

En la Fórmula 2, Y es oxígeno o azufre, y Z es nitrógeno (es decir, NR') o un enlace covalente. A está ausente o es una especie de ligador seleccionado del grupo -CR' R"-, -CR' R"- CR' R"-, -CR'= CR'-, y -C₂-, en donde R' y R" son como se define aquí. Ar es un grupo arilo, ya sea carbocíclico o heterocíclico, ya sea monocíclico o policíclico fusionado, no sustituido o sustituido; y Cy es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, no sustituido o sustituido. Así, la invención incluye compuestos en los que Ar se enlaza al diazatriciclo, en el nitrógeno del anillo pirroliridina, mediante una funcionalidad que contiene el grupo carbonilo, que forma una amida o una funcionalidad urea. Ar se puede unir directamente a la funcionalidad que contiene el grupo carbonilo o se puede enlazar a la funcionalidad que contiene el grupo carbonilo a través del ligador A. Adicionalmente, la invención incluye compuestos que contienen un diazatriciclo, que contiene un 1-azabicyclo[2.2.2]octano. Como se utiliza en referencia con la Fórmula 2, un "funcionalidad que contiene el grupo carbonilo" es un grupo funcional de la fórmula -C(= Y)-Z-, donde } are Z are as defined herein.

En una realización, Cy es 3-piridinilo o 5-pirimidinilo, Y es oxígeno, Z es un enlace covalente y A está ausente. En otra realización, Cy es 3-piridinilo o 5-pirimidinilo, Y es oxígeno, Z es nitrógeno y A está ausente. En una tercera realización, Cy es 3-piridinilo o 5-pirimidinilo, Y es oxígeno, Z es un enlace covalente, y A es una especie de ligador. En una cuarta realización, Cy es 3-piridinilo o 5-pirimidinilo, Y es oxígeno, Z es nitrógeno y A es una especie de ligador.

La unión entre el azaciclo y el azabicyclo se puede caracterizar por cualquiera de las varias configuraciones estereoquímicas relativas y absolutas en los sitios de unión (por ejemplo, cis o trans, R o S). Los compuestos tiene uno o

más carbonos asimétricos y pueden existir por lo tanto en la forma de mezclas racémicas, enantiómeros y diastereómeros. En adición, algunos de los compuestos existen como isómeros E y Z cerca de un enlace doble carbono-carbono. Todos estos compuestos isoméricos individuales y sus mezclas también se destinan a estar dentro del alcance de la presente invención. Como se utiliza en la Fórmula 2, Ar ("arilo") incluye ambos anillos aromáticos carbocíclico y heterocíclico, ambos monocíclico y policíclico fusionado, donde los anillos aromáticos pueden ser anillos de 5 o 6 miembros. Los grupos arilo monocíclicos representativos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y similares. Los grupos arilo policíclicos fusionados son aquellos grupos aromáticos que incluyen un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros como uno o más anillos e un sistema de anillo fusionado. Grupos arilo policíclico fusionados representativos incluyen naftaleno, antraceno, indolizina, indol, isoindol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteriridina, carbazol, aciridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, y azuleno.

Como se utiliza en la Fórmula 2, los grupos "Cy" son grupos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros en el anillo. los grupos Cy representativos incluyen piridinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y similares, donde se prefiere el piridinilo. Individualmente, Ar y Cy pueden ser no sustituidos o se pueden sustituir con 1, 2 o 3 sustituyentes, tales como alquilo, alquenilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, halo (por ejemplo, F, Cl, Br, o I), -OR', -NR'R", -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R", -NR'C(=O)R", -C(=O)R", -C(=O)OR', -OC(=O)R', -O(CR'R")_iC(=O)R', -O(CR'R")_jNR"C(=O)R', -

165

$O(CR'R'')_rNR''SO_2R'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NR'C(=O)OR''$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, y $-NR'SO_2R''$, donde R' y R'' son individualmente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 (por ejemplo, alquilo de cadena recta o ramificada, preferiblemente C_1-C_5 , tal como metilo, etilo, o isopropilo), cicloalquilo (por ejemplo, alquilo C_3-8 cíclico),
5 heterociclilo, arilo, o arilalquilo (tal como bencilo), y r es un entero de 1 a 6. R' y R'' también se pueden combinar para formar una funcionalidad cíclica.

Los compuestos de Fórmula 2 forman sales de adición ácida que son útiles de acuerdo con la presente invención. Ejemplos de sales farmacéuticamente
10 aceptables incluyen adecuadas incluyen sales de adición ácida inorgánicas tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición ácida orgánica tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos tales como aspartato y glutamato. Las
15 sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de o etanol.

Los compuestos representativos de Fórmula 2 incluyen:

5-benzoil-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

20 5-(2-fluorobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(3-fluorobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(4-fluorobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(2-clorobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(3-clorobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

25 5-(4-clorobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(2-bromobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(3-bromobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

- 5-(4-bromobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(2-yodobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(3-yodobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(4-yodobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5 5-(2-metilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(3-metilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(4-metilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(2-metoxibenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(3-metoxibenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 10 5-(4-metoxibenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(2-metiltiobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(3-metiltiobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(4-metiltiobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(2-fenilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 15 5-(3-fenilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(4-fenilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(2-fenoxibenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(3-fenoxibenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(4-fenoxibenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 20 5-(2-feniltiobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(3-feniltiobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(4-feniltiobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(2-cianobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(3-cianobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 25 5-(4-cianobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(2-trifluorometilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(3-trifluorometilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

167

- 5-(4-trifluorometilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(2-dimetilaminobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(3-dimetilaminobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(4-dimetilaminobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5 5-(2-etinilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(3-etinilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(4-etinilbenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(3,4-diclorobenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(2,4-dimetoxibenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
10 5-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(naft-1-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(naft-2-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(tien-2-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(tien-3-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
15 5-(furan-2-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(benzotien-2-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(benzofuran-2-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(7-metoxibenzofuran-2-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano, y
20 5-(1H-indol-3-ilcarbonil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano.

Otros compuestos representativos de Fórmula 2 incluyen:

- 5-(fenilacetil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
25 5-(difenilacetil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
5-(2-fenilpropanoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano, y
5-(3-fenilprop-2-enoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano.

Otros compuestos representativos de Fórmula 2 incluyen:

- 5-N-fenilcarbamoil-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5 5-(N-(2-fluorofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(3-fluorofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(4-fluorofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(2-clorofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(3-clorofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 10 5-(N-(4-clorofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(2-bromofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
- diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(3-bromofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
- diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 15 5-(N-(4-bromofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
- diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(2-yodofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(3-yodofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(4-yodofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 20 5-(N-(2-metilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(3-metilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(4-metilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 5-(N-(2-metoxifenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
- diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,
- 25 5-(N-(3-metoxifenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
- diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-metoxifenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(2-metiltiofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5 5-(N-(3-metiltiofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-metiltiofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(2-fenilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

10 5-(N-(3-fenilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-fenilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(2-fenoxifenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(3-fenoxifenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-fenoxifenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

15 5-(N-(2-feniltiofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(3-feniltiofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-feniltiofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-

20 diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(2-cianofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(3-cianofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-cianofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(2-trifluorometilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-

25 diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(3-trifluorometilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-

diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-trifluorometilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(2-dimetilaminofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5 5-(N-(3-dimetilaminofenilcarbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-dimetilaminofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(2-etinilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

10 5-(N-(3-etinilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-etinilfenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(3,4-diclorofenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(2,4-dinnetoxifenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-

15 diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(3,4,5-trimetoxifenil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-
diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(1-naftil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano, y

5-(N-(2-naftil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano.

20

Otros compuestos representativos de Fórmula 2 incluyen:

5-(N-bencilcarbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

5-(N-(4-bromobenzil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-

25 diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

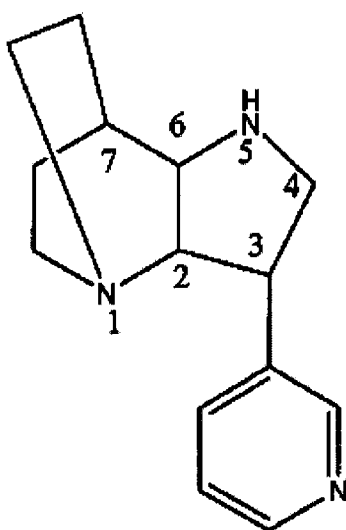
5-(N-(4-metoxibenzil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-

diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano,

121

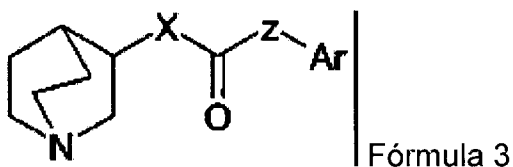
5-(N-(1-feniletil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano, y
5-(N-(difenilmetil)carbamoil)-3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano.

En cada uno de estos compuestos, un grupo funcional 3-piridin-3-il-1,5-diazatriciclo[5.2.2.0<2,6>]undecano tiene la estructura, con un esquema proporcionado de nomenclatura parcial, mostrado adelante:



10 El nitrógeno en la posición indicada anteriormente como la posición 5 es el nitrógeno involucrado en la formación de las amidas, tioamidas, ureas y tioureas se describe aquí.

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también
15 incluyen los compuestos de Fórmula 3:



En la Fórmula 3, X es oxígeno o nitrógeno (es decir, NR'), y Z es nitrógeno (es decir, NR'), -CR'=CR'- o un enlace covalente, dado que X debe ser nitrógeno cuando Z es -CR'=CR'- o un enlace covalente, y adicionalmente dado que X y Z no so simultáneamente nitrógeno. Ar es un grupo arilo, carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico fusionado, no sustituido o sustituido; R' es Hidrógeno, alquilo C₁-C₈ (por ejemplo, alquilo de cadena recta o ramificada, preferiblemente C₁-C₅, tal como metilo, etilo, o isopropilo), arilo, o arilalquilo (tal como bencilo).

Los compuestos en los que X es oxígeno y Z es nitrógeno se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, la PCT WO 97/30998 y Patente US 6,054,464, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad.

Los compuestos en los que X es nitrógeno y Z es el enlace covalente se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, las PCT WO 02/16355, WO 02/16356, WO 02/16358, WO 04/029050, WO 04/039366, WO 04/052461, WO 07/038367, y in Patente US 6,486,172, Patente US 6,500,840, Patente US 6,599,916, Patente US 7,001,914, Patente US 7,067,515, y Patente US 7,176,198, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad.

Los compuestos en los que X es nitrógeno y Z es -CR'=CR'- se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, PCT WO 01/036417 y la Patente US 6,683,090, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad.

Realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 3 incluyen los siguientes:

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-feniltiofeno-2-carboxamida;

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida;

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-fenil-1,3-oxazol-2-carboxamida; N-((3R)-1-

azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(4-hidroxifenoxi)benzamida;

5 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(4-acetamidofenoxi)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-fenoxibenzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-bencilbenzamida; N-[(3R)-1-

azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(fenilsulfanil)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-3-fenoxibenzamida;

10 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-benzoylbenzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(4-fluorofenoxi)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(2-fluorofenoxi)benzamida; N-[(3R)-1-

azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(3-fluorofenoxi)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(2-clorofenoxi)benzamida;

15 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(3-clorofenoxi)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(4-clorofenoxi)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(2-metoxifenoxi)benzamida; N-[(3R)-1-

azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(3-metoxifenoxi)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(4-metoxifenoxi)benzamida;

20 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(3-clorofenilsulfanil)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(4-metoxifenoxi)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(3-clorofenilsulfanil)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(4-clorofenilsulfanil)benzamida;

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(3-metoxifenilsulfanil)-benzamida;

25 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-(2-metoxifenilsulfanil)-benzamida;

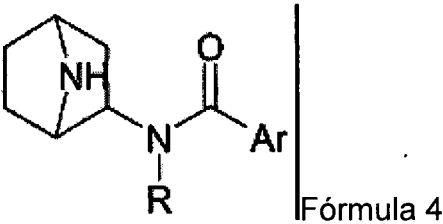
N-(2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenoxibenzamida;

N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(piridin-3-iloxi)benzamida;

- 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido fenilcarbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(4-bromofenil)carbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(4-metilfenil)carbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(4-metoxifenil)carbámico;
5 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(3,4-diclorofenil)carbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(4-cianofenil)carbámico;
1-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-il éster de ácido N-fenilcarbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(3-metoxifenil)carbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-feniltiocarbámico;
10 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(2-piridil)carbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(1-naftil)carbámico;
(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-fenilcarbámico;
(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-fenilcarbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(4-piridil)carbámico;
15 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(m-bifenil)carbámico;
1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il éster de ácido N-(3-quinolinil)carbámico;
N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)(E-3-fenilpropenamida);
N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)(3-fenilpropenamida);
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también incluyen los compuestos de Fórmula 4:



25

179

En la Fórmula 4, Ar es un grupo arilo, carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico fusionado, no sustituido o sustituido; R es Hidrógeno, alquilo C₁-C₈ (por ejemplo, alquilo de cadena recta o ramificada, preferiblemente C₁-C₅, tal como metilo, etilo, o isopropilo), arilo, o arilalquilo (tal como bencilo).

5

Tales compuestos se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, las las PCT WO 03/018585, WO 03/018586, WO 03/022856, WO 03/070732, WO 03/072578, WO 04/039815 y WO 04/052348, y Patente US 6,562,816, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad. Las realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 4 incluyen los siguientes:

N-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-5-feniltiofeno-2-carbozamida;

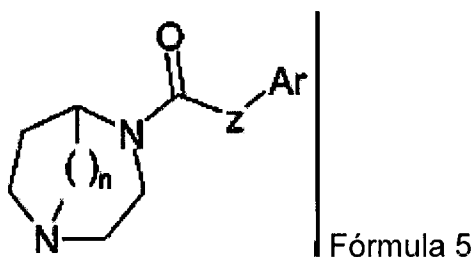
N-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-5-(2-piridinil)tiofeno-2-carbozamida;

15 N-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-5-fenilfuran-2-carbozamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también incluyen los compuestos de la Fórmula 5:

20



En la Fórmula 5, n es 1 o 2; Ar es un grupo arilo, carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico fusionado, no sustituido o sustituido; y Z es

126

oxígeno, -CC-, -CH=CH- o un enlace covalente. Tales compuestos se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, las PCT WO 00/058311, WO 04/016616, WO 04/016617, 04/061510, WO 04/061511 y WO 04/076453, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad.

5

Las realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 5 incluyen los siguientes:

(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)(4-metoxifenil)metanona;

(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)(5-clorofuran-2-il)metanona;

10 (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)(5-bromotiofen-2-il)metanona;

(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)(4-fenoxifenil)metanona;

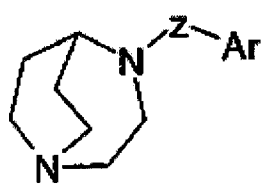
(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)(5-fenilfuran-2-il)metanona;

(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)(5-(3-piridinil)tiofen-2-il)metanona;

1-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-3-fenilpropenona;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también incluyen los compuestos de Fórmula 6:



Fórmula 6

20

En la Fórmula 6, Ar es un grupo arilo policíclico fusionado, heterocíclico, no sustituido o sustituido; y Z es -CH₂- o un enlace covalente.

127

Tales compuestos se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, las PCT WO 03/119837 y WO 05/111038 y Patente US 6,881,734, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Las realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 6 incluyen los siguientes:

4-benzoxazol-2-il-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonano;

4-benzotiazol-2-il-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonano;

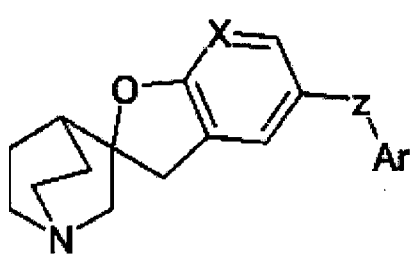
4-benzoxazol-2-il-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonano;

4-oxazolo[5,4-b]piridina-2-il-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonano;

4-(1H-benzimidazol-2-il-1,4-diazabicyclo[3.2.2.]nonano;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también incluyen los compuestos de Fórmula 7:



Fórmula 7

En la Fórmula 7, Ar es un grupo arilo, carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico fusionado, no sustituido o sustituido; X es CH o N; Z es oxígeno, nitrógeno (NR) o un enlace covalente; y R es H o alquilo. Opcionalmente, "Z-Ar" está ausente de la Fórmula 7.

1758

Tales compuestos se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, las PCT WO 00/042044, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 05/030778, WO 05/042538 y WO 05/066168, y Patente US 6,110,914, Patente US 6,369,224, Patente US 6,569,865, Patente US 6,703,502, Patente US 6,706,878, Patente US 6,995,167, Patente US 7,186,836 y Patente US 7,196,096, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Las realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 7 incluyen

los siguientes:

espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

5'-fenilespiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

5'-(3-furanil)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

5'-(2-tienil)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

5'-(N-fenil-N-metilamino)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

5'-(N-3-piridinil-N-metilamino)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

5'-(2-benzofuranil)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

5'-(2-benzotiazolil)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

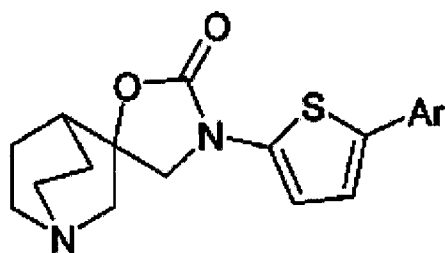
5'-(3-piridinil)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también

incluyen los compuestos de la Fórmula 8:

179



Fórmula 8

En la Fórmula 8, Ar es un grupo arilo, carbocíclico o heterocíclico, no sustituido o sustituido.

5

Tales compuestos se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, las PCT WO 05/005435 y WO 06/065209, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

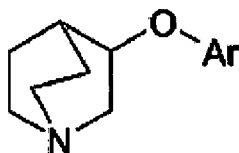
10 Las realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 8 incluyen los siguientes:

3'-(5-feniltiofen-2-il)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-ona;

3'-(5-(3-piridinil)tiofen-2-il)espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin]-2'-ona;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también incluyen los compuestos de Fórmula 9:



Fórmula 9

20

En la Fórmula 9, Ar es un grupo arilo, carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico fusionado, no sustituido o sustituido (preferiblemente por sustituyentes arilo o ariloxi).

Tales compuestos se describen como ligandos $\alpha 7$ selectivos en, por ejemplo, las PCT WO 04/016608, WO 05/066166, WO 05/066167, WO 07/018738, y Patente US 7,160,876, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Las realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 9 incluyen los siguientes:

2-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)fenil]-1H-indol;

3-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)fenil]-1H-indol;

4-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)fenil]-1H-indol;

5-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)fenil]-1H-indol;

6-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)fenil]-1H-indol;

5-[6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)piridazin-3-il]-1H-indol;

4-[6-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)piridazin-3-il]-1H-indol;

5-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)fenil]-3-metil-1H-indazol;

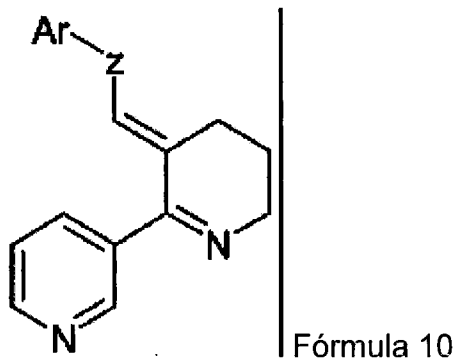
azabicciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)pirimidin-5-il]-1H-indol;

6-[4-(1-azabicclo[2.2.2]oct-3-iloxi)fenil]-1,3-benzotiazo-3-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también

incluyen los compuestos de Fórmula 10:



En la Fórmula 10, Ar es un grupo fenilo, no sustituido o sustituido, y Z es -CH=CH- o un enlace covalente.

5

Tales compuestos se describen como ligandos $\alpha 7$ en, por ejemplo, las PCT WO 92/15306, WO 94/05288, WO 99/10338, WO04/019943, WO 04/052365 y WO 06/133303, y Patente US 5,741,802 y Patente US 5,977,144, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

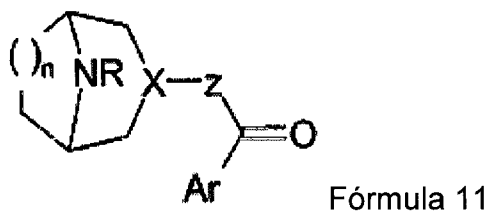
10

Las realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 10 incluyen los siguientes:

- 3-(2,4-dimetoxibencilideno)anabaseina;
- 3-(4-hidroxibencilideno)anabaseina;
- 15 3-(4-metoxibencilideno)anabaseina;
- 3-(4-aminobencilidene)anabaseina;
- 3-(4-hidroxi-2-metoxibencilideno)anabaseina;
- 3-(2-hidroxi-4-metoxibencilideno)anabaseina;
- 3-(4-isopropoxibencilideno)anabaseina;
- 20 3-(4-acetylaminocinnamilideno)anabaseina;
- 3-(4-hidroxicinnamilideno)anabaseina;
- 3-(4-metoxicinnamilideno)anabaseina;
- 3-(4-hidroxi-2-metoxicinnamilideno)anabaseina;

3-(2,4-dimetoxicinnamilideno)anabaseína;
3-(4-acetoxicinnamilideno)anabaseína;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención también incluyen los compuestos de Fórmula 11:



10 En la Fórmula 11, n es 1 o 2; R es H o alquilo, pero más preferiblemente metilo; X es nitrógeno o CH; Z es NH o un enlace covalente, y cuando X es nitrógeno, Z debe ser un enlace covalente; y Ar es un grupo funcional indolilo, indazolilo, 1,2-bencisoxazolilo o 1,2-bencisotiazolilo, adherido en cada caso por vía de la posición 3 al carbonilo.

15

Tales compuestos se describen como ligandos α7 en, por ejemplo, la PCT WO 06/001894, incorporada aquí como referencia en su totalidad.

Las realizaciones particulares de acuerdo con la Fórmula general 11
20 incluyen los siguientes:

- (8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(2-tienil)-7H-indazol-3-carboxamida;
- 3-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil)-7H-indazol;
- 3-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)carbonil)-7H-indazol;
- 25 5-metoxi-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.2.1]non-3-il)-7H-indazol-3-carboxamida;

183

6-metoxi-N-(9-metil-9-azabicyclo[3.2.1]non-3-il)-1,2-bencisotiazol-3-carboxamida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos sintéticos

5 **Sal de (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano di-p-toluoil-D- tartrato**

La siguiente síntesis a gran escala de sal de (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano di-p-toluoil-D-tartrato es representativa.

10

2-((3-Piridinil)metilen)-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, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y condensador. Se agrega hidróxido de potasio (5.55 kg, 99.0 mol) por vía de un embudo para polvo durante un periodo de 30 min aproximadamente, que resulta en una elevación en la temperatura de reacción de 50° C a 56° C. Durante un periodo de 2 h aproximadamente, se agrega 3-piridinacarboxaldehído (4.80 kg, 44.9 mol) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla resultante a 20° C ± 5° C durante un mínimo de 12 h, cuando se monitorea la reacción por cromatografía de capa delgada (TLC). Luego de la terminación de la reacción, se filtra la mezcla de reacción a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lava la torta de filtro con metanol (74.2 L). Se concentra el filtrado, se transfiere a un matraz de reacción, y se agrega agua (66.0 L). Se agita la suspensión durante un mínimo de 30 min, se filtra, y se lava la torta de filtro con agua (90.0 L) hasta que el pH del enjuague es

15

20

25

7-9. Se seca el sólido bajo vacío a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 12 h para dar 8.58 kg (89.3%) de 2-((3-piridinil)metilen)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona.

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

5 tartrato

Se agregan 2-((3-Piridinil)metilen)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (5.40 kg, 25.2 mol) y metanol (40.5 L) a un recipiente de reacción de 72 L bajo una atmósfera inerte equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, sistema regulador de gas de baja presión, y calibrador de presión. Se llena el espacio superior con nitrógeno, y se agita la mezcla para obtener una solución amarilla clara. Al matraz se agrega 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (270 g). Se evacua la atmósfera del reactor utilizando una bomba de vapor, y se reemplaza el espacio superior con hidrógeno con presión de agua de 10 a 20 pulgadas. Se repiten la evacuación y presurización con hidrógeno 2 veces más, llevando al reactor bajo presión de agua de 20 pulgadas de gas hidrógeno después de la tercera presurización. Se agita la mezcla de reacción a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 12 h, y se monitorea la reacción por vía de TLC. Luego de la terminación de la reacción, se filtra la suspensión a través de un lecho de Celite®545 (1.9 kg) en un embudo de vidrio sinterizado, y se lava la torta de filtro con metanol (10.1 L). Se concentra el filtrado 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. Se disuelve el semisólido en etanol (57.2 L), y se agrega ácido di-p-toluoil-D-tartárico (DTTA) (9.74 kg, 25.2 mol). Se calienta la mezcla de reacción agitada a reflujo durante un mínimo de 1 h, y durante un mínimo adicional de 12 h mientras que se enfría la reacción entre 15°C y 30°C . Se filtra la suspensión utilizando un filtro de

185

mesa, y se lava la torta de filtro con etanol (11.4 L). Se seca el producto bajo vacío a temperatura ambiente para obtener 11.6 kg (76.2% de rendimiento, 59.5% factorizado para pureza) de sal de (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona di-p-toluoil-D-tartrato.

5

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

Se agregan agua (46.25 L) y bicarbonato de sodio (4.35 kg, 51.8 mol) a un
10 matraz de 200 L. Luego de la disolución completa, se agrega diclorometano (69.4 L). Se agrega sal de (2S)-2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona di-p-toluoil-D-tartrato (11.56 kg, 19.19 mol), y se agita la mezcla de reacción durante entre 2 min y 10 min. Se les permite a las capas separarse durante un mínimo de 2 min (se agrega agua adicional (20 L) cuando es necesario para partición de las
15 capas). Se remueve la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se agrega diclorometano (34.7 L) a la fase acuosa restante, y se agita la suspensión durante entre 2 min y 10 min. Se les permite a las capas separarse durante entre 2 min y 10 min. De nuevo, se remueve la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se repite la extracción de la fase acuosa con diclorometano (34.7 L)
20 una vez más, como se hizo anteriormente. Se someten las muestras de cada extracción a análisis HPLC quiral. Se remueve el sulfato de sodio mediante filtración, y se concentran los filtrados para obtener (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (4.0 kg) como un sólido.

25 Se transfiere la (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (3.8 kg) 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). Se agrega isopropóxido de titanio (IV) (6.47 L, 21.8 mol) a la mezcla de reacción agitada durante un periodo de 1 h. Se agita la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno durante un mínimo de 12 h. Se agrega etanol (36.17 L) a la mezcla de
5 reacción. Se enfría la mezcla de reacción por debajo de -5°C , y se agrega borohidruro de sodio (1.53 kg, 40.5 mol) en porciones, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 15°C (esta adición toma varias horas). Luego se agita la mezcla de reacción a $15^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 1 h. Se monitorea la reacción por HPLC, y luego de terminación de la reacción (como
10 se indica por menos de 0.5% de la (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona restante), se agrega hidróxido de sodio 2 M (15.99 L) y se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite[®] 545 en un embudo de mesa. Se lava la torta de filtro con etanol (15.23 L), y se concentra el filtrado para obtener un aceite.

15

Se transfiere el concentrado 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 agrega ácido clorhídrico 2 M (24 L) a la mezcla para ajustar el pH de la mezcla a
20 pH 1. Luego se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min, y se agrega hidróxido de sodio 2 M (24 L) lentamente para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. Se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min, y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 15.23 L). Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro (2.0 kg), se filtran, y se concentran para dar (2S,3R)-N-((1 R)-feniletil)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (4.80 kg, 84.7% de
25 rendimiento).

187

Se transfiere el (2S,3R)-N-((1 R)-feniletil)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano 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 se enfría la mezcla agitada a $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se agrega ácido clorhídrico concentrado (2.97 L) lentamente a el matraz de reacción, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 25°C . Se transfiere la solución resultante 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). Se calienta la mezcla de reacción a cerca de reflujo durante un mínimo de 12 h, y se monitorea la reacción por TLC. Luego de la terminación de la reacción, se enfría la mezcla de reacción por debajo de 45°C , y esta se filtra a través de un lecho de Celite® 545 (1.2 kg) en un embudo de vidrio sinterizado. Se enjuaga la torta de filtro con etanol (3 L) y se concentra el filtrado para obtener una fase acuosa. Se agrega agua (500 mL) al filtrado concentrado, y se lava esta capa acuosa combinada con metil terc-butil éter (MTBE) (2 x 4.79 L). Se agrega hidróxido de sodio 2 M (19.5 L) a la fase acuosa para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. Luego se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min. Se extrae la fase acuosa con cloroformo (4 x 11.96 L), y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro (2.34 kg). Se filtra el filtrado 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.

Se transfiere el (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano 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

188

mol). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo gentil durante un mínimo de 1 h. Luego se agita la mezcla de reacción durante un mínimo de 12 h mientras que se enfría entre 15 ° C y 30° C. Se filtra la suspensión resultante, y se lava la torta de filtro con etanol (5.76 L). Se transfiere la torta de filtro 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 9:1 de etanol/agua (30.7 L), y se calienta la lechada resultante a reflujo gentil durante un mínimo de 1 h. Luego se agita la mezcla de reacción durante un mínimo de 12 h mientras que se enfría entre 15 ° C y 30° C. Se filtra la mezcla y se lava la torta de filtro con etanol (5.76 L). Se recolecta el producto 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) de sal de (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano di-p-toluoil-D-tartrato.

15 **Compuesto A: (2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida**

Se agitan sal de (2S,3R)-3-Amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano di-p-toluoil-D-tartrato (51.0 g, 84.5 mmol), agua (125 mL), hidróxido de sodio 2 M (150 mL) y cloroformo (400 mL) juntos en un embudo de separación, y se retira la capa de cloroformo. Se extrae la capa acuosa tres veces más con cloroformo (2 x 200 mL, luego 100 mL). Se lavan las capas de cloroformo combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran mediante evaporación rotatoria. El tratamiento con alto vacío deja (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (18.0 g) como un aceite.

Se transfiere el (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano a un matraz de reacción de vidrio de 1 L bajo una atmósfera inerte. Se agregan diclorometano (500 mL), trietilamina (40 mL, 0.30 mol), ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (13.5 g, 94.9 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,1-tetrametilurono (HBTU) (36.0 g, 94.9 mmol) a la
5 mezcla de reacción. Se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, y en cuyo tiempo se completa la reacción por HPLC. Se agregan agua (200 mL), hidróxido de sodio 2 M (200 mL) a la reacción, y se agita la mezcla resultante. Se combinan la capa de diclorometano y un extracto de diclorometano de 200 mL de
10 la capa acuosa y se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran, mediante evaporación rotatoria, para dar un aceite (rendimiento cuantitativo). La purificación cromatográfica de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en acetato de etilo, da (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-
15 azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida (22.6 g, 78.5% de rendimiento) como un polvo.

Compuesto B: (2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-5-(2-piridinil)tiofeno-2-carboxamida

20

Una muestra de (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (5.5 g, 25 mmol), generada como se describió anteriormente a partir de sal de (2S,3R)-3-Amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano di-p-toluoil-D-tartrato, se transfiere a un matraz de
25 reacción de 500 mL bajo una atmósfera inerte. Se agregan diclorometano (200 mL), trietilamina (10 mL, 72 mmol), 5-(2-piridinil)tiofeno-2-ácido carboxílico (6.0 g, 29 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,1-tetrametiluronio

190

(HBTU) (11.1 g, 29.2 mmol) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, y en cuyo tiempo se completa la reacción por HPLC. Se agregan agua (100 mL), hidróxido de sodio 2 M (100 mL) a la reacción, y se agita la mezcla resultante. La capa de diclorometano y se combinan dos extractos de 250 mL de diclorometano de la capa acuosa y se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran, mediante evaporación rotatoria, para dar un aceite (rendimiento cuantitativo). La purificación cromatográfica de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en acetato de etilo, da (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-5-(2-piridinil)tiofeno-2-carboxamida (8.0 g, 80% de rendimiento) como un polvo.

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

Se describe N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida racémica, una síntesis, y utilidad en tratamiento médico, en la Patente US No. 6,953,855 a Mazurov et al, incorporada aquí como referencia. Las etapas sintéticas particulares varían en su susceptibilidad de producción a escala.

Se encuentra que las reacciones pierden su capacidad de ser llevadas a gran escala por una variedad de razones, que incluyen asuntos de seguridad, costo del reactivo, trabajo o purificación difícil, energéticas de reacción (termodinámicas o cinéticas), y rendimiento de reacción. Se describen aquí ambos métodos sintéticos a pequeña escala y a gran escala. La síntesis a escala utiliza la resolución dinámica de una (2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona) cetona racémica y la reducción selectiva del derivado de (R)- α -metilbencilamina imina (aminación reductora) de la cetona resuelta.

191

Pequeña escala2-((3-Piridinil)metilen)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

5

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 se agita la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se agrega 3-Piridinacarboxaldehído (58 g, 0.54 mol) y se agita la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

10 llega a ser amarilla durante este periodo, con los sólidos endurecidos en las paredes del matraz. Se raspan los sólidos de las paredes y se rompen los pedazos. Con agitación rápida, se agrega agua (390 ml.). Cuando se disuelven los sólidos, se enfría la mezcla a 4° C durante la noche. Se recolectan los cristales mediante filtración, se lavan con agua, y se secan al aire para obtener 80 g de

15 sólido amarillo. Se obtiene un segundo cultivo (8 g) mediante la concentración del filtrado a ~10% de su volumen anterior y enfriamiento a 4° C durante la noche. Ambos cultivos son suficientemente puros para transformación adicional (88 g, 82% de rendimiento).

20 2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

Se suspende 2-((3-Piridinil)metilen)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (20 g, 93 mmol) en metanol (200 ml.) y se trata con 46 mL de ácido clorhídrico 6 M. Se agrega 10% de paladio sobre carbono (1.6 g) y la mezcla se agita bajo 25 psi

25 hidrógeno durante 16 h. Se filtra la mezcla a través de tierra diatomácea, y se remueve el disolvente a partir del filtrado mediante evaporación rotatoria. Esto proporciona clorhidrato de 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona crudo

como una goma blanca (20 g), que posteriormente se trata con hidróxido de sodio 2 M (50 mL) y cloroformo (50 mL) y se agita durante una hora. Se separa la capa de cloroformo, y se trata la fase acuosa con hidróxido de sodio 2 M (~5 mL, suficiente para elevar el pH a 10) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). Se extrae esta mezcla acuosa con cloroformo (3 x 10 mL), y se secan los extractos de cloroformo combinados (sulfato de magnesio anhidro) y se concentran mediante evaporación rotatoria. Se disuelve el residuo (18 g) en éter caliente (320 mL) y se enfría a 4° C. Se filtra el sólido blanco, se lava con una pequeña porción de éter frío y se seca al aire. La concentración del filtrado a ~10% de su volumen anterior y enfriamiento a 4° C produce un segundo cultivo. Se obtiene un rendimiento combinado 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 (3.00 g, 13.9 mmol) en metanol seco (20 mL), bajo nitrógeno, se agrega una solución 1 M de cloruro de zinc en éter (2.78 mL, 2.78 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 min, se trata esta mezcla 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. Luego se agita la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se termina mediante adición de agua (~ 5 mL). Se particiona la reacción apagada entre hidróxido de sodio 5 M (10 mL) y cloroformo (20 mL). Se extrae la capa acuosa con cloroformo (20 mL), y se secan las capas orgánicas combinadas (sulfato de sodio), se filtran y se concentran. Esto deja 2.97 g de goma amarilla. El análisis GCMS indica que el producto es una mezcla 1:9 de las aminas cis y trans,

junto con una traza 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

5

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 de completar la disolución, se concentra la solución clara a una masa sólida mediante evaporación
10 rotatoria. Se disuelve el sólido en una cantidad mínima de metanol en ebullición (~5 mL). Se enfría lentamente la solución, primero temperatura ambiente (1 h), luego durante ~ 4 h a 5° C y finalmente a -5° C durante la noche. Se recolecta la sal precipitada mediante filtración por succión y se recristaliza a partir de 5 mL de metanol. El secado al aire deja 1.4 g de sólido blanco, que se particiona entre
15 cloroformo (5 mL) e hidróxido de sodio 2 M (5 mL). Se combinan la capa de cloroformo y un extracto de cloroformo de 5 mL de la capa acuosa, se secan (sulfato de sodio anhidro) y se concentran para dar un aceite incoloro (0.434 g). Se determina la pureza enantiomérica de esta base libre mediante conversión de una porción en su N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolinamida, que luego se analiza para
20 pureza diastereomérica (98%) utilizando LCMS.

Se hace básico el licor madre de la cristalización inicial (~ pH 11) con hidróxido de sodio 2 M y se extrae dos veces con cloroformo (10 mL). Se secan los extractos de cloroformo (sulfato de sodio anhidro) y se concentran para dar un
25 aceite. Se disuelve esta amina (3.00 g, 13.8 mmol) en metanol (10 mL) y se trata con ácido di-p-toluoil-L-tartárico (2.76 g, 6.90 mmol). Se calienta la mezcla para ayudar a la disolución y luego se enfría lentamente a -5°C, donde esta permanece

194

durante la noche. Se recolecta el precipitado mediante filtración por succión, se recristaliza a partir de metanol y se seca. Esto deja 1.05 g de sólido blanco. Se convierte la sal en la base libre (rendimiento = 0.364 g), y se evalúa la pureza enantiomérica (97%) utilizando el método prolinamida, como se describió anteriormente para el otro enantiómero.

Isómero trans 1 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 gota 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 agitación a temperatura ambiente durante 30 min, se agrega una solución de (2S,3R)-3-amino-2-((3-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 trietilamina (0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) en diclorometano seco (5 mL). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, y luego se trata con 10% de hidróxido de sodio (1 mL). Se separa la mezcla bifásica, y se concentra la capa orgánica en un evaporador de centrifuga Genevac. Se disuelve el residuo en metanol (6 mL) y se purifica mediante 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, la partición 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, 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), 3.03 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.03 (m,

195

1H), 1.72 (m, 3H), 1.52 (m, 1 H). Se determina después que este material (enantiómero trans 1) es idéntico, mediante análisis cromatográfico quiral, al material cuya configuración absoluta es 2S,3R (establecida por análisis cristalográfico con rayos X).

5

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

Se agrega difenilclorofosfato (96 μ L, 124 mg, 0.46 mmol) en forma de gota a una solución del ácido benzofuran-2-carboxílico (75 mg, 0.46 mmol) (que se deriva de la sal de ácido di-p-toluoil-L-tartárico) y trietilamina (64 μ L, 46 mg, 0.46 mmol) en diclorometano seco (1 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 45 min, se agrega una solución de (2R,3S)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (0.10 g, 0.46 mmol) y trietilamina (64 μ L, 46 mg, 0.46 mmol) en diclorometano seco (1 mL). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, y luego se trata con 10% de hidróxido de sodio (1 mL). Se separa la mezcla bifásica, y se concentra la capa orgánica y un extracto de cloroformo (2 mL) de la capa acuosa mediante evaporación rotatoria. Se disuelve el residuo en metanol y se purifica mediante 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, la partición del residuo resultante entre cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la evaporación del cloroformo da 82.5 mg (50% de rendimiento) de a polvo blanco. El espectro RMN es idéntico a aquel obtenido para el isómero (2S,3R). Debido a que el precursor inmediato de este material (enantiómero trans 2) es enantiomérico al precursor inmediato del compuesto

198

2S,3R c (enantiómero trans 1), se presume la configuración de enantiómero trans 2 absoluta por ser 2R.3S.

Gran escala

5

2-((3-Piridinil)metilen)-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, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y condensador. Se agrega hidróxido de potasio (5.55 kg, 99.0 mol) por vía de un embudo para polvo durante un periodo de 30 min aproximadamente, que resulta en una elevación en la temperatura de reacción de 50° C a 56° C. Durante un periodo de 2 h aproximadamente, se agrega 3-piridinacarboxaldehído (4.80 kg, 44.9 mol) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla resultante a 20° C ± 5° C durante un mínimo de 12 h, cuando se monitorea la reacción por cromatografía de capa delgada (TLC). Luego de la terminación de la reacción, se filtra la mezcla de reacción a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lava la torta de filtro con metanol (74.2 L). Se concentra el filtrado, se transfiere a un matraz de reacción, y se agrega agua (66.0 L). Se agita la suspensión durante un mínimo de 30 min, se filtra, y se lava la torta de filtro con agua (90.0 L) hasta que el pH del enjuague es 7-9. Se seca el sólido bajo vacío a 50° C ± 5° C durante un mínimo de 12 h para dar 8.53 kg (89.3%) de 2-((3-piridinil)metilen)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona.

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

Se agregan 2-((3-Piridinil)metilen)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (5.40 kg, 25.2 mol) y metanol (40.5 L) a un recipiente de reacción de 72 L bajo una atmósfera inerte equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, sistema regulador de gas de baja presión, y calibrador de presión. Se llena el espacio superior con nitrógeno, y se agita la mezcla para obtener una solución amarilla clara. Al matraz se agrega 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (270 g). Se evacua la atmósfera del reactor utilizando una bomba de vapor, y se reemplaza el espacio superior con hidrógeno con presión de agua de 10 a 20 pulgadas. Se repiten la evacuación y presurización con hidrógeno 2 veces más, llevando al reactor bajo presión de agua de 20 pulgadas de gas hidrógeno después de la tercera presurización. Se agita la mezcla de reacción a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 12 h, y se monitorea la reacción por vía de TLC. Luego de la terminación de la reacción, se filtra la suspensión a través de un lecho de Celite®545 (1.9 kg) en un embudo de vidrio sinterizado, y se lava la torta de filtro con metanol (10.1 L). Se concentra el filtrado 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. Se disuelve el semisólido en etanol (57.2 L), y se agrega ácido di-p-toluoil-D-tartárico (DTTA) (9.74 kg, 25.2 mol). Se calienta la mezcla de reacción agitada a reflujo durante un mínimo de 1 h, y durante un mínimo adicional de 12 h mientras que se enfría la reacción entre 15°C y 30°C . Se filtra la suspensión utilizando un filtro de mesa, y se lava la torta de filtro con etanol (11.4 L). Se seca el producto bajo vacío a temperatura ambiente para obtener 11.6 kg (76.2% de rendimiento, 59.5% factorizado para pureza) de sal de (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona di-p-toluoil-D-tartrato.

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

Se agregan agua (46.25 L) y bicarbonato de sodio (4.35 kg, 51.8 mol) a un
5 matraz de 200 L. Luego de la disolución completa, se agrega diclorometano (69.4 L). Se agrega sal de (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona di-p-toluoil-D-tartrato (11.56 kg, 19.19 mol), y se agita la mezcla de reacción durante entre 2 min y 10 min. Se les permite a las capas separarse durante un mínimo de 2 min (se agrega agua adicional (20 L) cuando es necesario para partición de las
10 capas). Se remueve la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se agrega diclorometano (34.7 L) a la fase acuosa restante, y se agita la suspensión durante entre 2 min y 10 min. Se les permite a las capas separarse durante entre 2 min y 10 min. De nuevo, se remueve la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se repite la extracción de la fase acuosa con diclorometano (34.7 L)
15 una vez más, como se hizo anteriormente. Se someten las muestras de cada extracción a análisis HPLC quiral. Se remueve el sulfato de sodio mediante filtración, y se concentran los filtrados para obtener (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (4.0 kg) como un sólido.

20 Se transfiere la (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (3.8 kg) 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). Se agrega isopropóxido de titanio (IV) (6.47 L, 21.8 mol) a la mezcla de reacción
25 agitada durante un periodo de 1 h. Se agita la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno durante un mínimo de 12 h. Se agrega etanol (36.17 L) a la mezcla de reacción. Se enfría la mezcla de reacción por debajo de -5° C, y se agrega

199

borohidruro de sodio (1.53 kg, 40.5 mol) en porciones, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 15° C (esta adición toma varias horas). Luego se agita la mezcla de reacción a 15° C $\pm$ 10° C durante un mínimo de 1 h. Se monitorea la reacción por HPLC, y luego de 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 hidróxido de sodio 2 M (15.99 L) y se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite®545 en un embudo de mesa. Se lava la torta de filtro con etanol (15.23 L), y se concentra el filtrado para obtener un aceite.

10

Se transfiere el concentrado 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° C $\pm$ 5° C. Se agrega ácido clorhídrico 2 M (24 L) a la mezcla para ajustar el pH de la mezcla a pH 1. Luego se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min, y se agrega hidróxido de sodio 2 M (24 L) lentamente para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. Se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min, y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 15.23 L). Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro (2.0 kg), se filtran, y se concentran para dar (2S,3R)-N-((1 R)-feniletil)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (4.80 kg, 84.7% de rendimiento).

15

20

25

Se transfiere el (2S,3R)-N-((1 R)-feniletil)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano 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 se enfría la mezcla agitada a 5° C $\pm$ 5° C. Se agrega ácido clorhídrico concentrado (2.97 L) lentamente al matraz de reacción, manteniendo la

1 200

temperatura de la mezcla por debajo de 25° C. Se transfiere la solución resultante 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).

Se calienta la mezcla de reacción a cerca de reflujo durante un mínimo de 12 h, y se monitorea la reacción por TLC. Luego de la terminación de la reacción, se enfría la mezcla de reacción 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. Se enjuaga la torta de filtro con etanol (3 L) y se concentra el filtrado para obtener una fase acuosa. Se agrega agua (500 mL) al filtrado concentrado, y se lava esta capa acuosa combinada con metil terc-butil éter (MTBE) (2 x 4.79 L). Se agrega hidróxido de sodio 2 M (19.5 L) a la fase acuosa para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. Luego se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min. Se extrae la fase acuosa con cloroformo (4 x 11.96 L), y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro (2.34 kg). Se filtra el filtrado 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.

Se transfiere el (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano 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). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo gentil durante un mínimo de 1 h. Luego se agita la mezcla de reacción durante un mínimo de 12 h mientras que se enfría entre 15° C y 30° C. Se filtra la suspensión resultante, y se lava la torta de

201

filtro con etanol (5.76 L). Se transfiere la torta de filtro 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 9:1 de etanol/agua (30.7 L), y se calienta la lechada resultante a reflujo gentil durante un mínimo de 1 h. Luego se agita la mezcla de reacción durante un mínimo de 12 h mientras que se enfría entre 15° C y 30° C. Se filtra la mezcla y se lava la torta de filtro con etanol (5.76 L). Se recolecta el producto 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) de sal de (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano di-p-toluoil-D-tartrato.

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

Se agregan sal de (2S,3R)-3-Amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano di-p-toluoil-D-tartrato (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 hidróxido de sodio 5 M (5.09 L) a la mezcla agitada para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. Luego se agita la mezcla durante un mínimo de 10 min. Se extrae la solución acuosa con cloroformo (4 x 12.0 L), y se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro (1.72 kg). Se filtran las capas orgánicas combinadas, y se concentra el filtrado para obtener (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (1.27 kg) como un aceite.

Se transfiere el (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano 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), trietilamina (847 mL, 6.08 mol), ácido benzofuran-2-carboxílico (948 g, 5.85 mol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,1-tetrametiluronio (HBTU) (2.17 kg, 5.85 mol) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla durante un mínimo de 4 h a temperatura ambiente, y se monitorea la reacción por 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 se agita la mezcla durante un mínimo de 5 min. Se separan las capas y se lava la fase orgánica con 10% de solución salina (12.7 L). Se separan las capas y se enfría la fase orgánica a $15^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$. 3 M Hydrochloric acid (8.0 L) se agrega lentamente a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la mezcla a pH 1. Luego se agita la mezcla durante un mínimo de 5 min, y se les permite las capas la partición durante un mínimo de 5 min. Se filtran los sólidos utilizando un filtro de mesa. Se separan las capas del filtrado, y se transfieren la fase acuosa y los sólidos del embudo al matraz de reacción. Se agrega hidróxido de sodio 3 M (9.0 L) lentamente al matraz en porciones para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 16.5 L). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro (1.71 kg). Se filtra la mezcla, y se concentra el filtrado 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.

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

Se agregan (2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida (1.62 kg, 4.48 mol) y diclorometano (8.60 kg) en una bombona. Se determina el porcentaje peso/peso del material en solución a través

de análisis HPLC. Se concentra la solución a un aceite, se agrega acetona (4 L), y la mezcla se concentra a un sólido aceitoso. Se agrega acetona adicional (12 L) se agrega al sólido aceitoso en el bulbo evaporador rotativo, y se transfiere la lechada resultante a un matraz de reacción de vidrio de 50 L con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura, y condensador bajo una atmósfera inerte. Se calienta la mezcla de reacción a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. 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 durante aproximadamente 15 min. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo y se mantiene a esta temperatura durante un mínimo de 30 min para obtener una solución. Se enfría la reacción a $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 2 h. Se agrega acetato de isopropilo (14.1 L) durante aproximadamente 1.5 h. Se enfría lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un mínimo de 10 h. Se filtra la mezcla y se lava la torta de filtro con acetato de isopropilo (3.5 L). Se seca el producto aislado bajo vacío a $105^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante entre 2 h y 9 h para dar 2.19 kg (88.5% de rendimiento) de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida p-toluenosulfonato, pf 226-228° C. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) 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, 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, 26.9, 21.5, 20.8, 17.0.

Se convierten las muestras de este material en la base libre del Compuesto C (para uso en estudios de selección de sal) mediante tratamiento con hidróxido de sodio acuoso y extracción con cloroformo. A lo largo de la evaporación del cloroformo queda un polvo blancuzco, pf 167-170° C, con las siguientes características espectrales: Electrorociado de ión positivo MS $[M+H]^+$ ión m/z = 362. ^1H RMN (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). ^{13}C RMN (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.

Se somete la sal de monoclóhidrato del Compuesto C (ver Ejemplo 5) para análisis cristalográfico por rayos X. La estructura de cristal resultante establece la configuración absoluta 2S,3R del Compuesto C.

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

Se prepara una solución de ácido clorhídrico/THF mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (1.93 mL de 12M, 23.2 mmol) en forma de gota a 8.5 mL de THF congelado. Se calienta la solución a temperatura ambiente. Se agrega a un matraz de fondo redondo (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (8.49 g, 23.5 mmol) y acetona (85 mL). Se agita la mezcla y se calienta a 45-50° C hasta que se obtiene una

solución completa. Se agrega la solución de ácido clorhídrico/THF preparada anteriormente en forma de gota durante un periodo de 5 min, con THF adicional (1.5 mL) utilizado en la transferencia. Se llegan a formar los sólidos blancos, granulares durante la adición de la solución ácida. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, y se agita durante la noche (16 h). Se recolectan los sólidos mediante filtración por succión, se lava la torta de filtro con acetona (10 mL), y se seca al aire el sólido con succión durante 30 min. Se seca adicionalmente el sólido en un horno a vacío a 75° C durante 2 h para dar 8.79 g de los cristales finos blancos (94% de rendimiento), pf 255-262° C. El análisis LC quiral da una pureza de 93.8% (270 nm). El ¹H-RMN (DMSO-d₆) no muestra disolventes residuales y confirma la mono estequiometría. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (amplio s, 1 H - amonio cuaternario), 8.60 (amplio s, 1 H - amida 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, 1 H). Un análisis cristalográfico por rayos X de esta sal establece la asignación estereoquímica y la estequiometría.

Ejemplos Biológicos

Los Compuestos A, B, y C son ligandos α7-selectivos. Por ejemplo, los compuestos A, B y C son agonistas con valores K_i = 1-2 nM en estudios de reemplazo utilizando ³H-MLA en tejidos de hipocampo de rata. Estos compuestos exhiben muy pobre afinidad a otros receptores nicotínicos, a saber > 1000 nM, que incluyen α4β2. En los estudios funcionales, los Compuestos A, B y C exhiben valores E_{max} > 50% en un ensayo funcional electrofisiológico en oocitos de *Xenopus laevis* que expresan transitoriamente receptor α7 nicotínico humano. Los

IC50 para el Compuesto A son >10 micromolar en más de 60 objetivos en una detección de perfil receptor.

Efectos fisiológicos del Agonista nAChR alfa7 Selectivo

5

Ganancia de Peso Corporal y Captación de Alimento. Varias proteínas fosfatasa de tirosina (PTPasas) tal como PTP1 B, LAR, SHP-2 y PTEN se han implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina. Se mide en los presentes estudios la masa corporal y ganancia de peso en ratones magros (db+) y obesos 10 (db-) que son de tipo natural (PTP1 B+) o modificados genéticamente (PTP1 B-) para el gen de proteína fosfatasa 1 B, siguiendo el tratamiento con un agonista nAChR $\alpha 7$, Compuesto A, B, o C.

Se encuentra al final de siete semanas de tratamiento que se reduce la 15 ganancia de peso en los ratones db- de diez semanas de edad tratados con agonista alfa7. No se afectan los ratones magros db+ mediante el tratamiento, lo que confirma que el compuesto no produce efectos tóxicos que limiten la absorción del alimento. La ganancia de peso en los grupos obesos de control (db-) es significativamente inferior ($p < 0.01$) que aquella de los controles en los ratones 20 PTP1 B tipo natural y PTP1 B modificados genéticamente. En adición, la captación diaria de alimento es significativamente inferior ($p < 0.01$) en los ratones tratados que en los controles, en los ratones PTP1B tipo natural y modificados genéticamente. Cuando el antagonista alfa7, MLA, se da concurrentemente, los ratones obesos no muestran diferencias significativamente significativas en la 25 ganancia de peso corporal o captación de alimento. Como tal, el complemento dietético con el compuesto del tratamiento disminuye efectivamente la captación de alimento y ganancia de peso en los ratones obesos. Los nAChR $\alpha 7$ juegan un

207

papel central en la regulación de la captación de alimento a través de un mecanismo esto es no depende de PTP1 B. Adicionalmente, el AG-490 inhibe significativamente ($p < 0.01$) la pérdida de peso y la reducción de la captación de alimento inducida por el agonista $\alpha 7$.

5

Metabolismo de glucosa. Similar a los resultados obtenidos para la captación de alimento y ganancia de peso corporal, al final de siete semanas de tratamiento, los niveles de glucosa en el plasma en los ratones obesos (db-) tratados con el agonista $\alpha 7$ se reducen significativamente ($p < 0.01$) que aquellos en los ratones PTP1B+ y PTP1 B no tratados. El antagonista nAChR $\alpha 7$ MLA se da concurrentemente con el compuesto del tratamiento y los ratones no muestran reducción significativa en la glucosa en el plasma. El complemento dietético con el agonista $\alpha 7$, por lo tanto, reduce efectivamente la ganancia de peso y la captación de alimento en los ratones obesos y reduce los niveles incrementados de glucosa debido a la obesidad. Este mecanismo no depende de PTP1 B, sino más bien la activación JAK2. El inhibidor JAK2 previene significativamente ($p < 0.01$) la disminución inducida por el tratamiento en la glucosa del plasma. Los ratones magros exhiben eliminación rápida de glucosa y el bolo inyectado se depura dentro de 30 minutos. La depuración de la glucosa en los ratones magros tratados es similar a aquella de los ratones tratados con placebo. Consistente con la resistencia a la insulina inducida por obesidad, los ratones obesos muestran depuración de glucosa notablemente redondeada, que remueve solo el 50% del bolo inyectado en 30 minutos. En contraste, los ratones tratados muestran normalización de depuración de glucosa a pesar de la obesidad (90% del bolo inyectado en 30 minutos. Así, se mejora la resistencia a la insulina mediante el agonista $\alpha 7$ ya que en la presencia de antagonista $\alpha 7$ MLA se abroga la sensibilidad de la insulina incrementada.

Glucosilación de Hemoglobina. LA carga glucémica total refleja los niveles de glucosa en ayuno y postprandiales en la sangre. Un índice promedio de tiempo de la carga glucémica es la acumulación de productos finales de glucación avanzada (AGE), que se pueden estimar a partir de la glucosilación de hemoglobina, HbA1C. Todos los ratones PTP1 B+ y PTP1B- magros tratados y no tratados muestran niveles de HbA1C más bajos del 5%, consistente con el control glucémico normal. En contraste, los ratones obesos muestran niveles HbA1C marcadamente elevados, consistente con la intolerancia a la glucosa observada en ayuno de hiperglicemia, que es significativamente disminuida ($p < 0.01$) por el agonista $\alpha 7$. En los ratones modificados genéticamente PTP1B, se reducen notablemente los niveles HbA1C reducidos adicionalmente por tratamiento. El nAChR $\alpha 7$ juega un papel central en la regulación de los niveles de glucosa en ayuno y postprandiales en la sangre y este efecto no es dependiente de PTP1 B. En la presencia del antagonista $\alpha 7$, MLA, se suprime la sensibilidad a insulina incrementada inducida por el agonista $\alpha 7$.

Metabolismo de lípidos. Los ratones magros tratados y no tratados muestran niveles normales de triglicéridos. Sin embargo, los ratones obesos exhiben niveles de triglicéridos elevados en ayuno, consistente con la pérdida de sensibilidad a la insulina en las células grasas. No obstante, cuando se tratan los ratones obesos ellos exhiben niveles considerablemente normales de triglicéridos, un efecto que se bloquea por el antagonista $\alpha 7$ MLA, lo que sugiere una normalización de resistencia a la insulina del adiposito por vía de una ruta mediada por nAChR $\alpha 7$.

Niveles TNF- α en Plasma. Se incrementa la concentración de plasma de mediadores inflamatorios tales como TNF- α en los estados resistentes a insulina de obesidad y diabetes Tipo 2. La reducción de los niveles de TNF α en los ratones diabéticos se correlaciona con la sensibilidad a la insulina incrementada y los niveles de insulina en plasma y glucosa en sangre reducidos. Los ratones magros tratados y no tratados no muestran cambio en los niveles de TNF- α en el plasma, pero los ratones obesos tienen niveles de TNF- α en plasma elevados en ayuno. Sin embargo, cuando se tratan los ratones obesos, ellos exhiben niveles significativamente disminuidos de TNF- α en plasma y esto se bloquea por el the antagonista $\alpha 7$ MLA, lo que confirma que se involucran directamente los nAChR $\alpha 7$ en el bloqueo del incremento de TNF- α inducido por la obesidad y por lo tanto reduce la resistencia a la insulina.

Agonista $\alpha 7$ en Obesidad. Modelos Animales: Las cepas parentales de los ratones utilizados en estos estudios son los ratones db/db deficientes en el receptor leptina de un antecesor C57BL6 obtenido de Jackson Laboratories y ratones neófitos PTP1 B de un antecesor C57BL6/Balb C mezclado de Dr. Michel Tremblay at the Cancer Institute enm McGill University en Montreal, Canadá. Debido a que los ratones db/db obesos son estériles, se generan los ratones como heterocigotos dobles, los heterocigotos para el receptor de leptina mutante y para el PTP1 B eliminado. Se cruzan los heterocigotos dobles, que producen 1:4 ratones obesos y 1:4 ratones neófitos PTP-1B. En esta configuración de reproducción 1:16 son ratones KO dobles. En la cuarta generación, los ratones heterocigotos para ambos genes se reproducen en ratones neófitos heterocigotos para el alelo db mutante. En esta configuración de reproducción 1:4 ratones son obesos y 1:8 son ratones KO dobles. Por razones de moderación en los gastos, se prefieren heterocigotos para tipos naturales sobre los controles. Se utilizan se

utilizan crías heterocigotas dobles como controles de ratones magros y se utilizan crías heterocigotas para db como controles de ratones KO PTP1 B magros.

Genotipificación de Ratón: A las 3 semanas de edad, se obtiene ADN
5 mediante pinza de cola. El ADN genómico de la pinza de cola se utiliza para detectar la presencia del receptor de leptina mutante y el casete de eliminación de PTP- 1 B utilizando la Reacción de Cadena de Polimerasa. Se determinan los genotipos específicos al resolver los productos PCR con electroforesis de gel agarosa. Se verifica la eliminación de PTP-1 B mediante análisis Western
10 utilizando un anticuerpo anti-PTP-1 B de Upstate Biotechnology.

Fenotipificación Metabólica: Se generan los efectos del compuesto probado (por ejemplo, Compuesto A en 1 mg/kg/día por vía de alimentación forzada oral) en índices de crecimiento y captación de alimento de ratones al medir el peso
15 corporal y la captación de alimento quincenalmente para edades de 3 a 10 semanas. En cohortes seleccionadas, el antagonista $\alpha 7$ MLA también se da por vía de alimentación forzada, concurrentemente, a 3 mg/kg diario. Se administra el inhibidor de quinasa JAK2 (AG-490) intraperitonealmente (IP) a 1 mg/kg diario. Se mide la glucosa en ayuno una vez a la semana después de la privación alimento,
20 con un glucómetro de Precisión XL utilizando de hemorragia de vena cola. También se miden los niveles de HbA1C de estas muestras con el equipo A1C de Metrika, Inc. Para evaluar la tolerancia a la glucosa, se anestesian los ratones con 2% de isoflurano y se canula la arteria carótida izquierda y la vena yugular después de una noche de ayuno. Se inyecta intravenosamente (iv) un bolo de 10
25 mg de glucosa por vía de la vena yugular y se mide la glucosa en al sangre cada 5 minutos durante 40 minutos en una gota de sangre de la vía carótida. Para las mediciones de los analitos del plasma sanguíneo, se anestesia un grupo separado

de ratones en ayunas con isoflurano en una cámara de inducción rápida y se decapitan velozmente. Se recolecta la sangre en heparina y se centrifuga rápidamente a 4° C para remover las células y para obtener el plasma, y se congelan las muestras para análisis posteriores. Se determinan las concentraciones del TNF- α en plasma utilizando equipos de ensayo ELISA de eBioscience y se determinan los niveles de triglicéridos en el plasma utilizando la prueba TG H tipo L (Wako Diagnostics), en un ensayo in vitro para la determinación cuantitativa de triglicéridos en suero o plasma. Se expresan todos los datos como la media y EEM. Se comparan las diferencias entre todos los grupos por ANOVA de Una Vía.

Estadísticas: Se expresan todos los datos como la media y EEM. Se comparan las diferencias entre todos los cuatro genotipos mediante ANOVA de Una Vía.

Efectos de un ligando $\alpha 7$ selectivo en diabetes inducida por STZ.

Los efectos de un ligando $\alpha 7$ selectivo en la diabetes inducida por STZ y la influencia de JAK2: Con el fin de inducir diabetes en los ratones se administran cinco dosis múltiples de STZ (50 mg/kg ip) o vehículo (amortiguador de citrato) diariamente durante diez días como se sugiere para tales investigaciones. Se pesan los ratones y se determinan los niveles de glucosa en la sangre en los valores iniciales y cada cuatro días después. Los ratones alcanzan hiperglicemia estable en dos semanas. Ahora con el fin de determinar la influencia de JAK2, se utilizan ratones KO JAK2 "floxed" condicionales proporcionados por el Dr. Wagner. Se cruzan estos ratones con ratones mER-Cre de tejido específico no inducible de Jackson Labs. Estos ratones mutantes mER-Cre tienen un elemento inducible que es un cADN de fusión mERT2-Cre, que codifica el dominio que une el ligando del

receptor de estrógeno de murino mutado (aminoácidos 281 a 599, G525R) y que es insensible a estrógeno pero sensible a tamoxifen. Esta estirpe de ratón transgénico inducible facilita la objetivación del gen y sería benéfico en la investigación del papel del JAK2 en el ratón adulto. Se puede regular el punto de tiempo de la actividad Cre mediante inyecciones con tamoxifen y utilizando estos ratones transgénicos Cre inducibles, seremos capaces de generar mutantes KO JAK2 en una forma condicional e inducible. Se generan los ratones JAK2flox homocigotos que llevan el mCre/mERT (es decir, mER-Cre/JAK2flox) mediante la reproducción de ratones homocigotos dobles que contienen JAK2flox y Cre/mERT, y se ha evaluado la eficiencia inducida de la eliminación mediada por Cre del segmento de JAK2 flanqueado por vía del ensayo Southern antes y después de inyecciones intraperitoneales de tamoxifen. El análisis por inmunotransferencia demuestra que después de 7 días de inyecciones intraperitoneales de tamoxifen a una concentración de 20mg/kg existe una extirpación total de la expresión JAK2 en el páncreas aunque no existe efecto en la expresión de Actina. En adición, el análisis de crecimiento de ratón mediante el peso corporal (edad 1 a 16 semanas) antes de o después de administración de tamoxifen administración no muestra diferencias entre los genotipos. Adicionalmente, los ratones mER-Cre/JAK2flox tienen apariencia, ac y comportamiento extremadamente normal. A dos grupos separados de ratones adultos mER-Cre/JAK2+/+ y mER-Cre-JAK2flox (edad, 7 semanas), postratamiento con tamoxifen, se les hace diabéticos como se describió anteriormente con cinco múltiples dosis bajas de STZ cada día con o sin el compuesto, por ejemplo el Compuesto A (1 mg/kg/día por vía de alimentación forzada oral). Todos los grupos de ratones (es decir, mER-Cre/JAK2+/+ y mER-Cre-JAK2flox) alcanzan hiperglicemia estable en dos semanas.

Se miden los efectos de los compuestos probados sobre la diabetes inducida por STZ y los niveles de citoquinas por vía de las siguientes rutas. Por ejemplo, se miden los niveles de glucosa en ayuno por lo menos dos veces a la semana por vía de hemorragia de vena de cola con un glucómetro de Precisión XL. 5 mientras que se miden los niveles de HbA1C utilizando el equipo A1C de Metrika Inc. En un segundo grupo de ratones, se anestesian los ratones en ayunas con isoflurane en una cámara de inducción rápida y se decapitan velozmente.

Se recolecta la sangre del tórax en heparina y se centrifuga rápidamente a 10 4C para remover las células sanguíneas y obtener el plasma. Se congelan las muestras para análisis posterior. Se determina la concentración de insulina, TNF α e IL-6 en el plasma utilizando equipos de ensayo ELISA.

Estadísticas: Se expresan todos los datos como media y EEM. Se 15 comparan las diferencias entre todos los cuatro genotipos por vía de ANOVA de Una Vía.

Modelos Animales y Phenotipificación Metabólica: Las cepas parentales de los ratones utilizados en estos estudios son los ratones gordos db/db deficientes 20 en el receptor leptina de un antecesor C57BL6 obtenido de Jackson Laboratories. Se tratan los animales simvastatina y el compuesto de prueba, tal como el Compuesto A a 1 mg/kg/día por vía de alimentación forzada. Se generan los índices de crecimiento de los ratones al medir el peso corporal dos veces semanalmente durante 10 semanas. Se mide la captación de alimento diaria en 25 jaulas metabólicas para ratones obtenidas de Fisher. Para evaluar la tolerancia a la glucosa, se anestesian los ratones con 2% de isoflurano y se canula la arteria carótida izquierda y la vena yugular después de una noche de ayuno. Se evalúa la

glucosa sanguínea en ayuno como las dos mediciones en el ratón anestesiado. Se utiliza una segunda medida para determinar los niveles HbA1C utilizando el equipo AICNow de Metrika Inc. Se inyecta un bolo de 10 mg glucosa en cada ratón y se mide la glucosa sanguínea mediante una gota de sangre de la vía carótida cada 5 minutos durante 40 minutos. Se mide la glucosa con un glucómetro de Presición XL. Al final del experimento se les practica eutanasia a los ratones mediante sobredosis de isoflurano. En un segundo grupo de ratones, se anestesian los ratones en ayunas con isoflurano en una cámara de inducción rápida y se decapitan velozmente. Se recolecta la sangre del tórax en heparina y se centrifuga rápidamente para remover las células sanguíneas y obtener el plasma. Se congelan las muestras para análisis. Se determinan el colesterol, ácidos grasos libres y triglicéridos del plasma utilizando ensayos colorimétricos de Wako Chemical mientras que se determina la concentración de TNF α en el plasma utilizando equipos de ensayo ELISA de eBioscience. Estos datos indican que los Compuestos A, B, y C mejoran el estado glucémico en diabetes tipo II.

Los compuestos, se demuestra que los compuestos A, B, y C, reducen la ganancia de peso, normalizan los niveles de glucosa, disminuye la hemoglobina glucada, reducen las citoquinas proinflamatorias, reducen los triglicéridos, y normalizan la prueba de tolerancia a la glucosa resistente a la insulina con. Estos datos indican que los ligandos $\alpha 7$, que incluyen los Compuestos A, B, y C, mejoran el estado glucémico en trastornos metabólicos tales como diabetes tipo II y parámetros biológicos asociados con el síndrome metabólico.

Los agonistas nAChR $\alpha 7$ selectivos pueden reducir la ganancia de peso, normalizar los niveles de glucosa, disminuir la hemoglobina glucada, reducir la

citoquina TNF- α proinflamatoria, reducir triglicéridos, y normalizar la sensibilidad a la insulina en modelos transgénicos de diabetes Tipo 2.

Estos efectos no previenen que los ratones obesos carezcan de la fosfotirosina fosfatasa PTP1 B pero se invierten completamente por el antagonista $\alpha 7$ MLA. Adicionalmente, el inhibidor específico a quinasa JAK2 AG-490 también inhibe la pérdida de peso inducida por el agonista $\alpha 7$, disminuye la captación de alimento y la normalización de niveles de glucosa. Los nAChR $\alpha 7$ juegan un papel central en la regulación de los parámetros biológicos asociados con la diabetes Tipo 2 y el síndrome metabólico. La resistencia a la insulina, diabetes, obesidad y dislipidemia son los componentes del síndrome metabólico, y aunque las citoquinas proinflamatorias se han sugerido por contribuir al desarrollo de estos trastornos, se entiende pobremente el mecanismo molecular del desarrollo de este síndrome. El SNC modula el sistema inmune a través del sistema reticuloendotelial. Esta modulación del SNC es mediada a través del nervio vago, utilizando la acetilcolina neurotransmisora vagal que actúa sobre los nAChR $\alpha 7$ en macrófagos. Los efectos neuroprotectores provocados por los ligandos $\alpha 7$ -selectivos se puede trazar a la activación nAChR $\alpha 7$ y la transducción de señales a PI-3-K (fosfatidilinositol 3- quinasa) y AKT (proteína quinasa B) a través de la proteína tirosina quinasa Janus quinasa 2 (JAK2), todas las cuales componen una ruta de supervivencia celular clave. Los resultados los experimentos de coimmunoprecipitación indican que existe una interacción directa entre el receptor alfa7 nicotínico y JAK2. Otros estudios que examinan los efectos de la nicotina en los macrófagos peritoneales tratados con LPS y de control han mostrado que el tratamiento con nicotina lleva a la fosforilación de STAT3, un miembro de la familia de proteínas STAT (transductores y activadores de señal de transcripción) y un componente de la cascada antiapóptica celular. Se inhibe esta fosforilación

mediada con nicotina por los antagonistas $\alpha 7$ -selectivos, α -bungarotoxin y MLA, y por AG-490, un inhibidor selectivo de fosforilación JAK2. Estos datos soportan la interacción de JAK2 y los nAChR $\alpha 7$ y revelan un papel crítico jugado por el STAT3 en la ruta antiinflamatoria colinérgica. Los presentes resultados extienden estos hallazgos y bosquejan la importancia de las interacciones nAChR $\alpha 7$ con JAK2 en la modulación de los parámetros biológicos asociados con la ganancia de peso y la captación de alimento. De forma interesante, la retroalimentación reguladora en adiposidad, mediada por el receptor de leptina en el hipotálamo, también involucra las interacciones JAK2 receptor. En los ratones obesos que carecen del receptor de leptina activo (es decir, ratones db/db) el nAChR $\alpha 7$ puede sustituir el receptor de leptina en la activación de JAK2, que a su vez lleva a una captación de alimento disminuida y ganancia de peso.

Otra ruta que aparece para intersectar con la ruta antiinflamatoria colinérgica, y una que es directamente relevante a un componente clave del síndrome metabólico, involucra la proteína PTP1 B tirosina fosfatasa (PTP). Específicamente, el PTP1 B se ha mostrado por actuar como un regulador negativo de señalización de insulina. La sobreexpresión de PTP1B perjudica las señales de insulina, mientras que la pérdida de PTP1 B se asocia con la sensibilidad incrementada a la insulina. El PTP 1 B une a y cataliza la desfosforilación del receptor de insulina y muchos de los efectos de PTP1 B en señalización de insulina se pueden explicar sobre la base de esta interacción. Los estudios han mostrado que la eliminación de la fosfotirosina fosfatasa PTP1 B mejora la señalización de insulina en modelos de ratón de obesidad y los antagonistas PTP1 B se ha utilizado farmacológicamente para mejorar la tolerancia a la glucosa. De forma más importante, el PTP1 B también se ha reportado por desfosforilar el JAK2, lo que sugiere que existen réplicas entre la

ruta antiinflamatoria ligada a nAChR $\alpha 7$ y la regulación de insulina. Debido a que el PTP1 B regula el peso corporal, la adiposidad y la acción de leptina, los nAChR $\alpha 7$ pueden jugar un papel crítico en los numerosos aspectos de la regulación del síndrome metabólico. Las respuestas farmacológicas específicas observadas

5 pueden variar de 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 se contemplan tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados de acuerdo con la práctica de la presente invención.

10

Aunque las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran aquí y se describen en detalle, la invención no se limita a estas. Se proporcionan las anteriores descripciones detalladas como ejemplos de la presente invención y no se deben construir como constituyentes de cualquier limitación de la invención.

15 Las modificaciones serán obvias para aquellos expertos en la técnica, y todas las modificaciones que no se apartan del espíritu de la invención están destinadas a estar incluidas con el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20

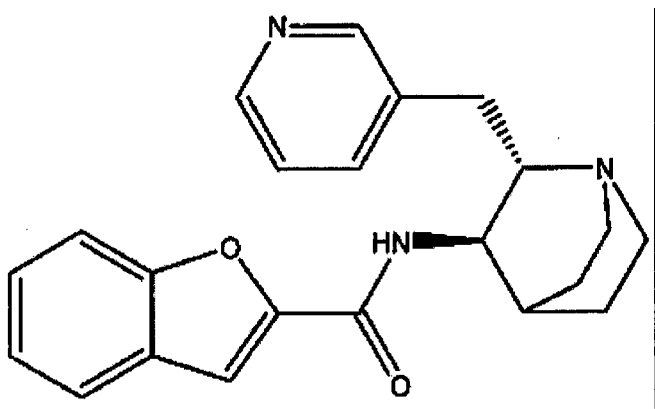
REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

- 5 1. Un método para tratar o prevenir trastornos metabólicos que comprenden la administración de un agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo.
2. Un método para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central inducidos por fármaco que comprenden la administración de un agonista
10 nAChR $\alpha 7$ selectivo.
3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 4. El método de las reivindicaciones 1 - 3, en donde el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El método de las reivindicaciones 1, 3, o 4, en donde el trastorno
20 metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia.
6. El método de la reivindicación 5, en donde la hiperglicemia es un resultado de la terapia con estatina.
- 25 7. El método de la reivindicación 2, en donde el trastorno del sistema nervioso central inducido por fármaco es un resultado de la terapia con estatina.

217

8. Un método para tratar o prevenir un trastorno metabólico que comprende la administración de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El método de la reivindicación 8 en donde el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia.

10. El método de las reivindicaciones 8 o 9, en donde una dosis diaria es de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 3.0 mg/kg.

11. Uso de un agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos metabólicos.

12. Uso de un agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central inducidos por fármaco.

13. El uso de las reivindicaciones 11 o 12, en donde el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

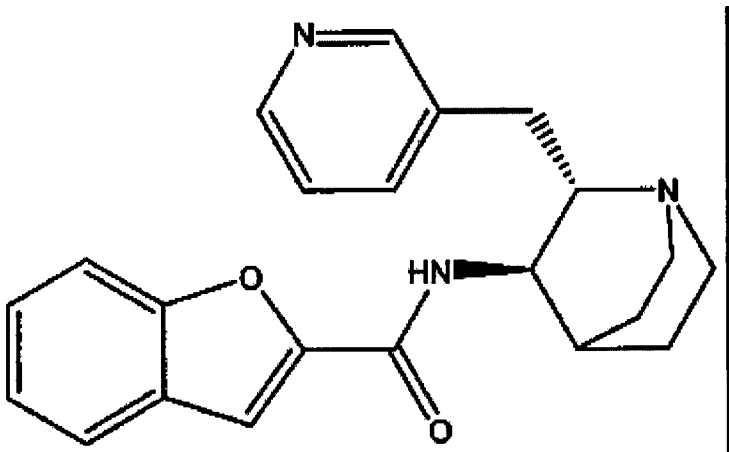
5 14. El uso de las reivindicaciones 11 - 13, en donde el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 15. El uso de las reivindicaciones 11, 13, o 14, en donde el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia.

16. El uso de la reivindicación 15, en donde la hiperglicemia es un resultado de la terapia con estatina.

15 17. El uso de la reivindicación 12, en donde el trastorno del sistema nervioso central inducido por fármaco es un resultado de la terapia con estatina.

18. Uso del Compuesto C:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno metabólico.

19. El uso de la reivindicación 18 en donde el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia.

5

20. El uso de las reivindicaciones 18 o 19, en donde una dosis diaria es de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 3.0 mg/kg.

21. Un compuesto agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo para uso en el tratamiento o

10

22. Un compuesto agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo para uso en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central inducidos por fármaco.

15 23. El compuesto de las reivindicaciones 21 o 22, en donde el agonista nAChR $\alpha 7$ es el Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

24. El compuesto de las reivindicaciones 21 - 23, en donde el agonista nAChR

20

25. El compuesto de las reivindicaciones 21, 23, o 24, en donde el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia.

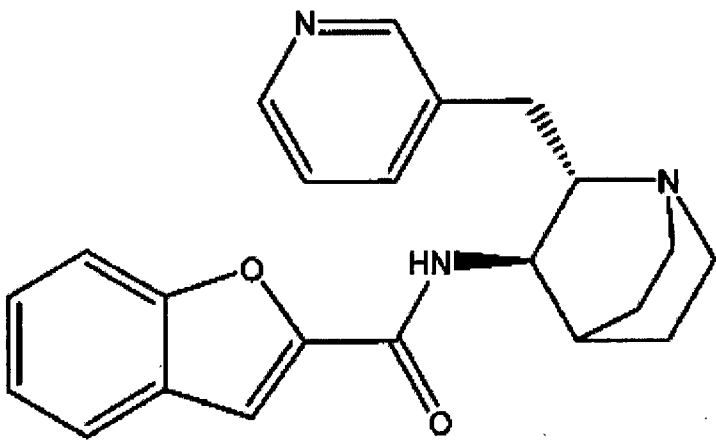
25

26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde la hiperglicemia es un resultado de la terapia con estatina.

27. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el trastorno del sistema nervioso central inducido por fármaco es un resultado de la terapia con estatina.

5

28. Un compuesto agonista nAChR $\alpha 7$ selectivo



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno metabólico.

29. El compuesto de la reivindicación 28 en donde el trastorno metabólico es uno o más de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, aterosclerosis, obesidad, e hiperglicemia.

15

30. El compuesto de las reivindicaciones 28 o 29, en donde una dosis diaria es de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 3.0 mg/kg.

20

FIG. 1

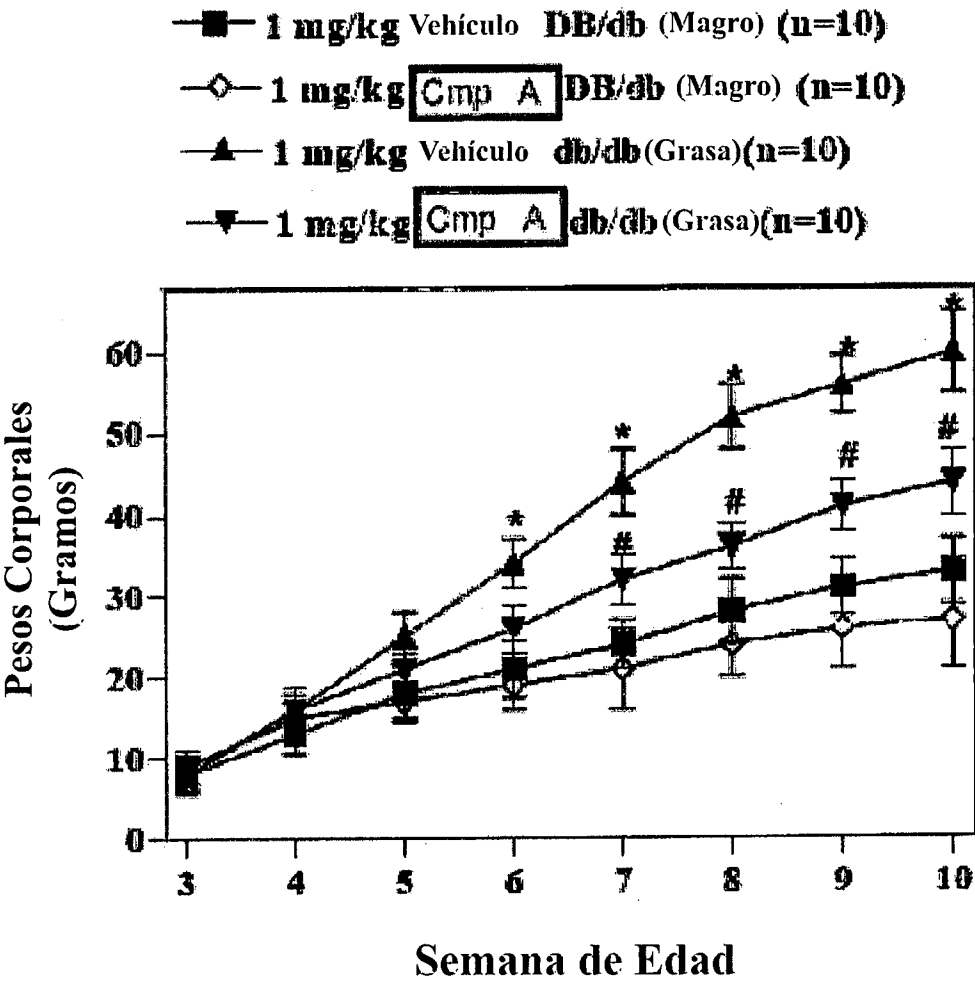
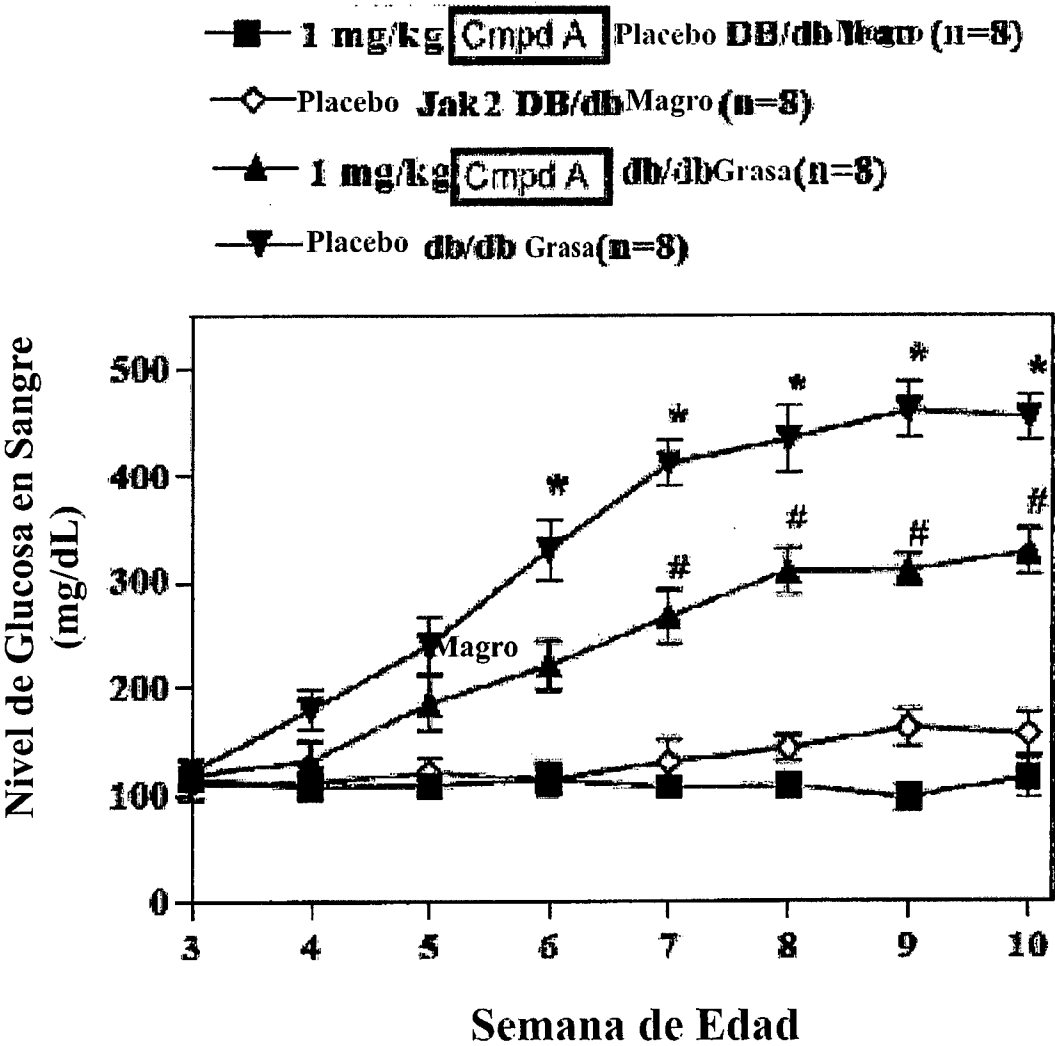
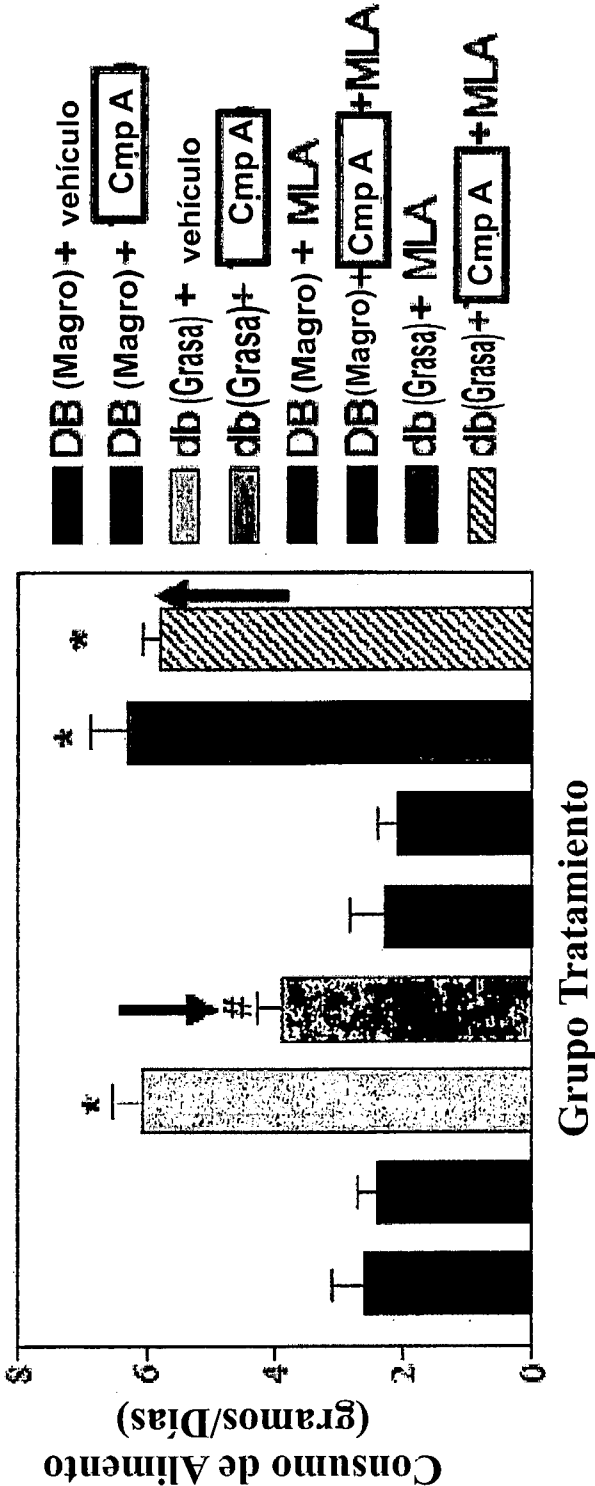


FIG. 2



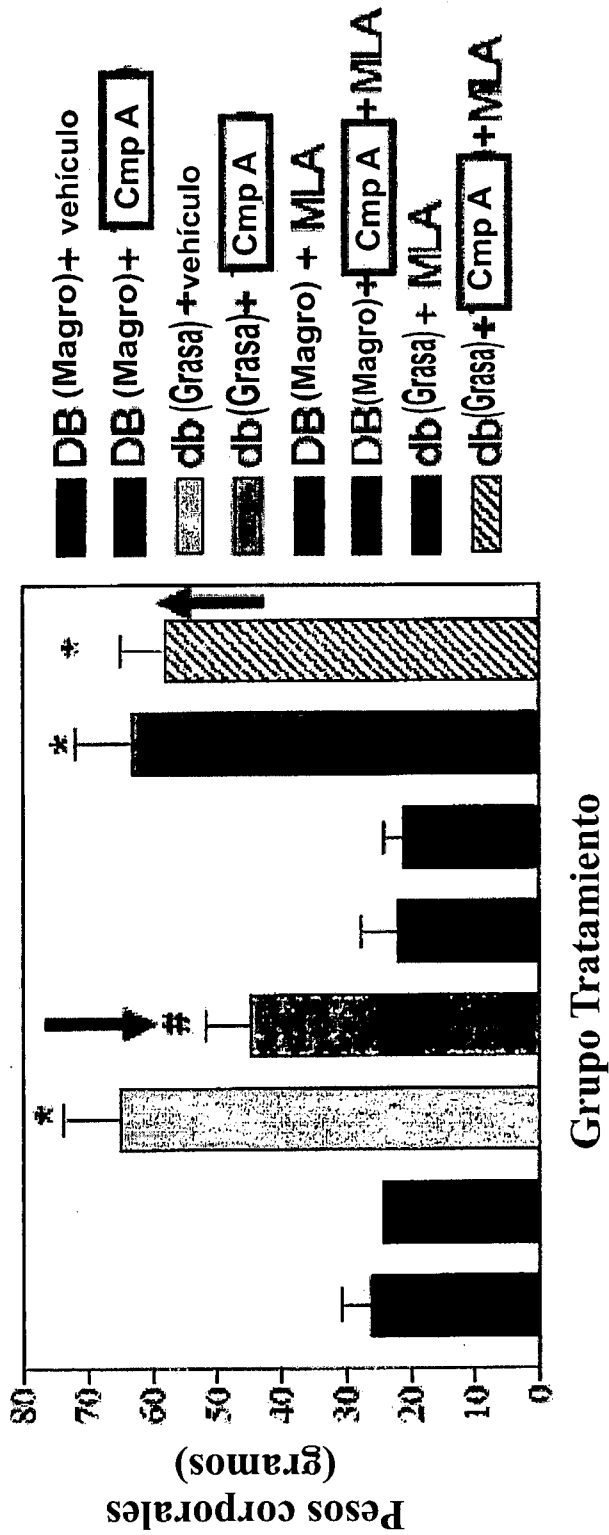
224

FIG. 3



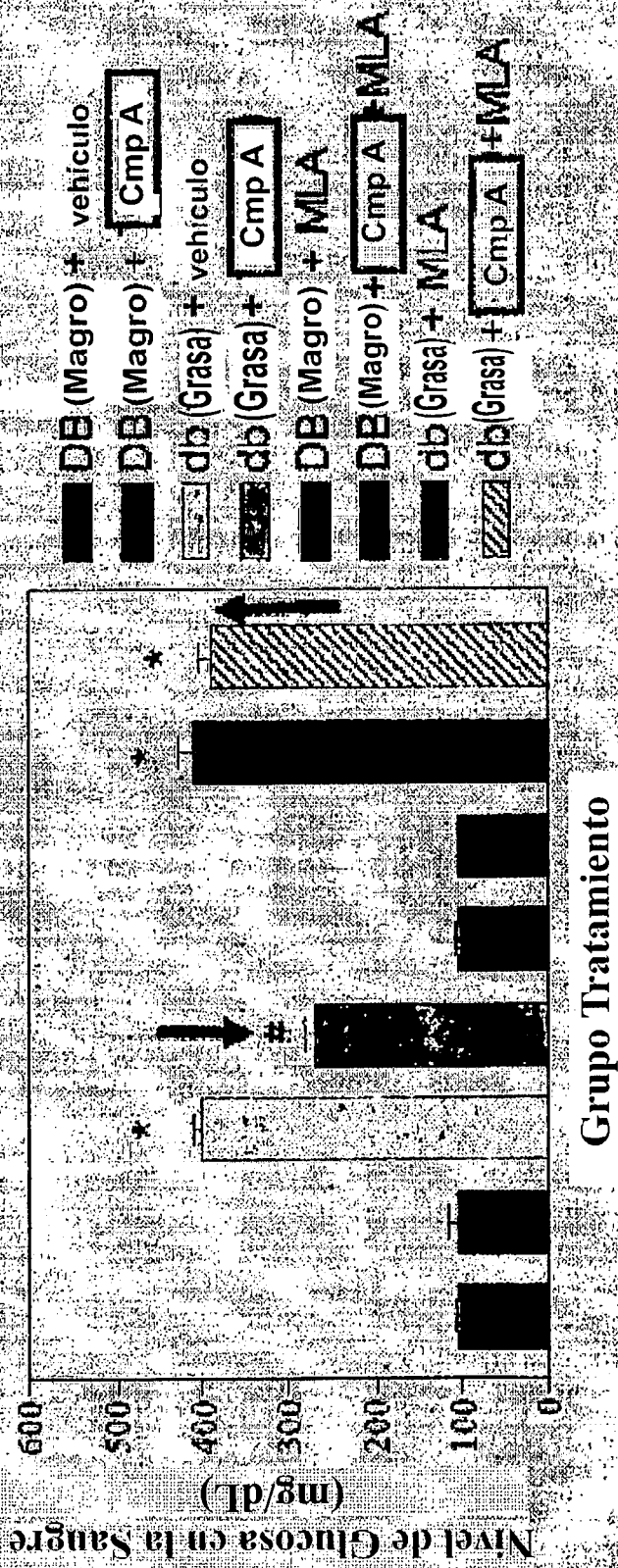
228

FIG. 4



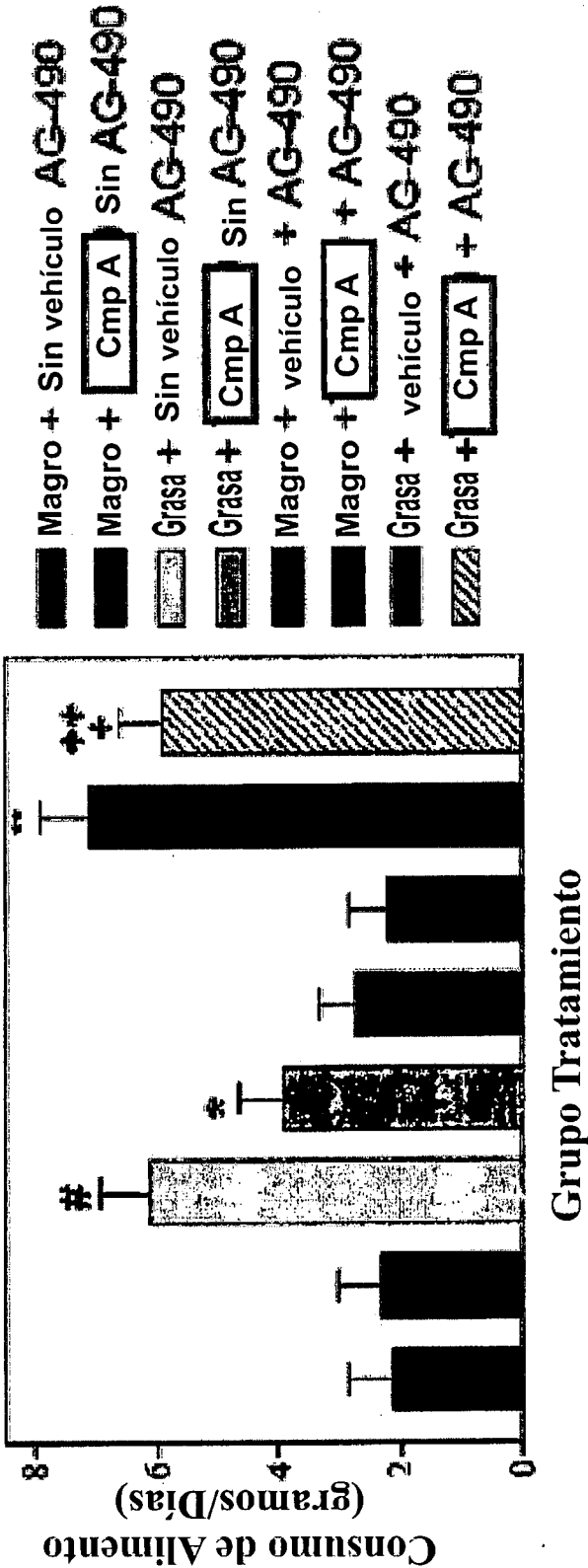
226

FIG. 5



227

FIG. 6



228

FIG. 7A

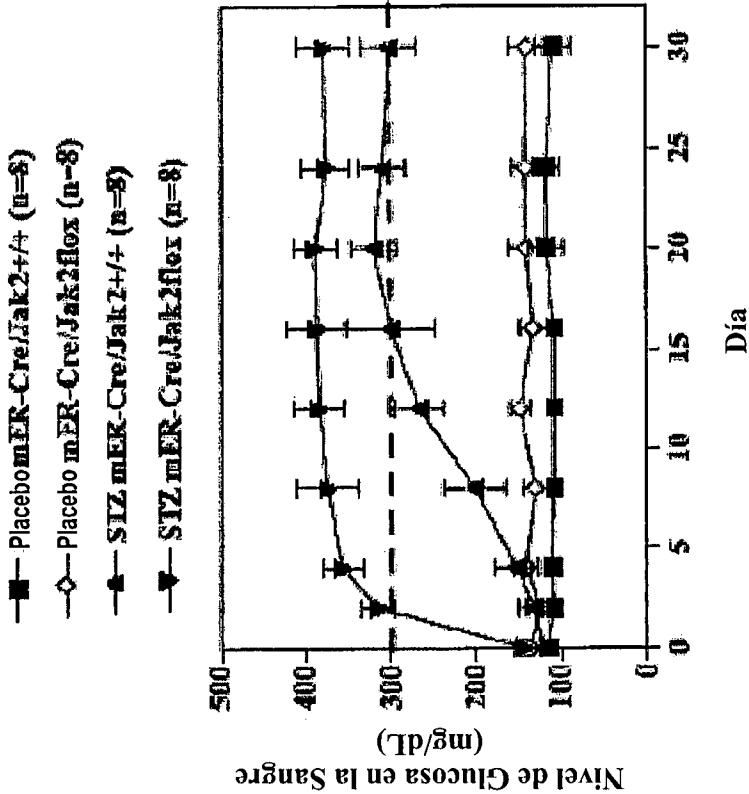


FIG. 7B

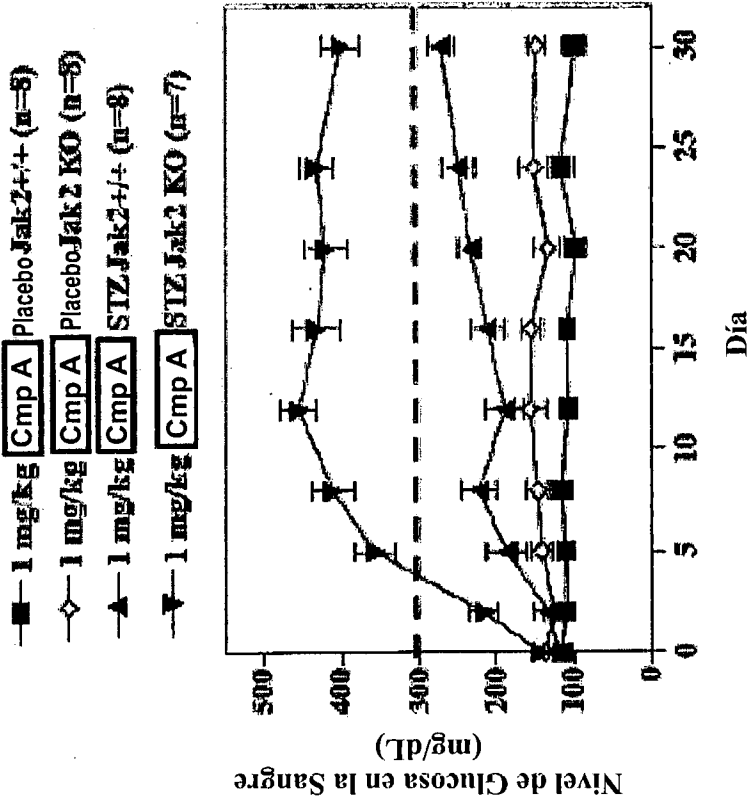


FIG. 8B

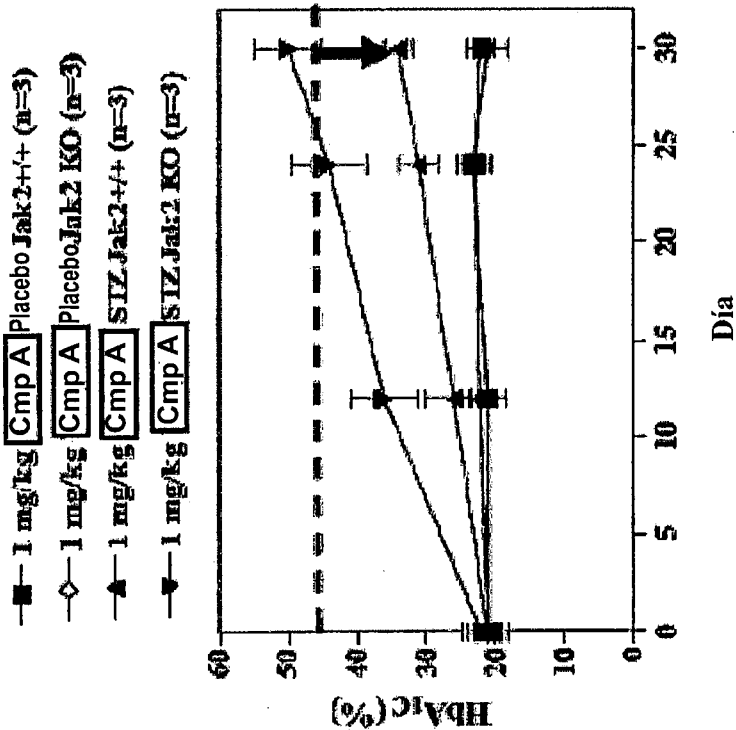
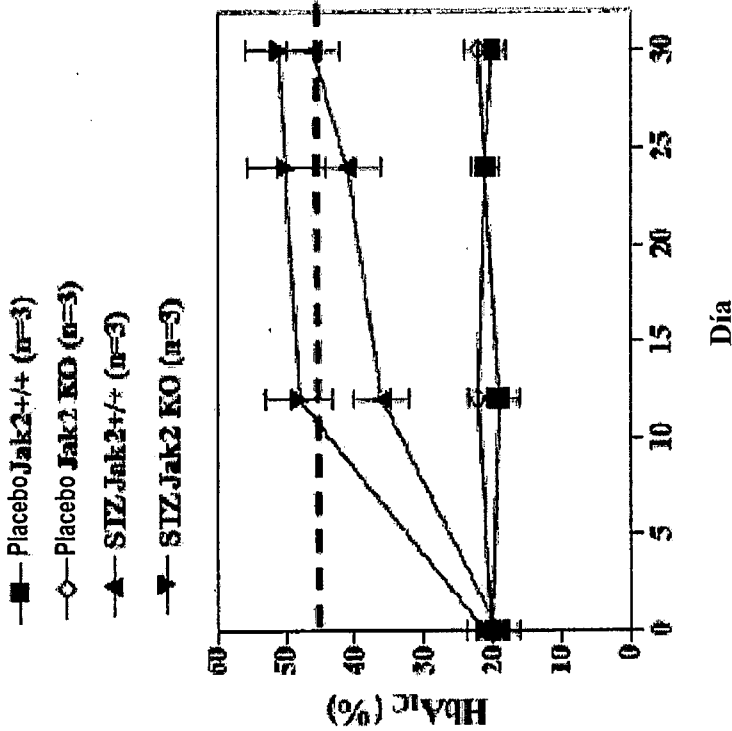
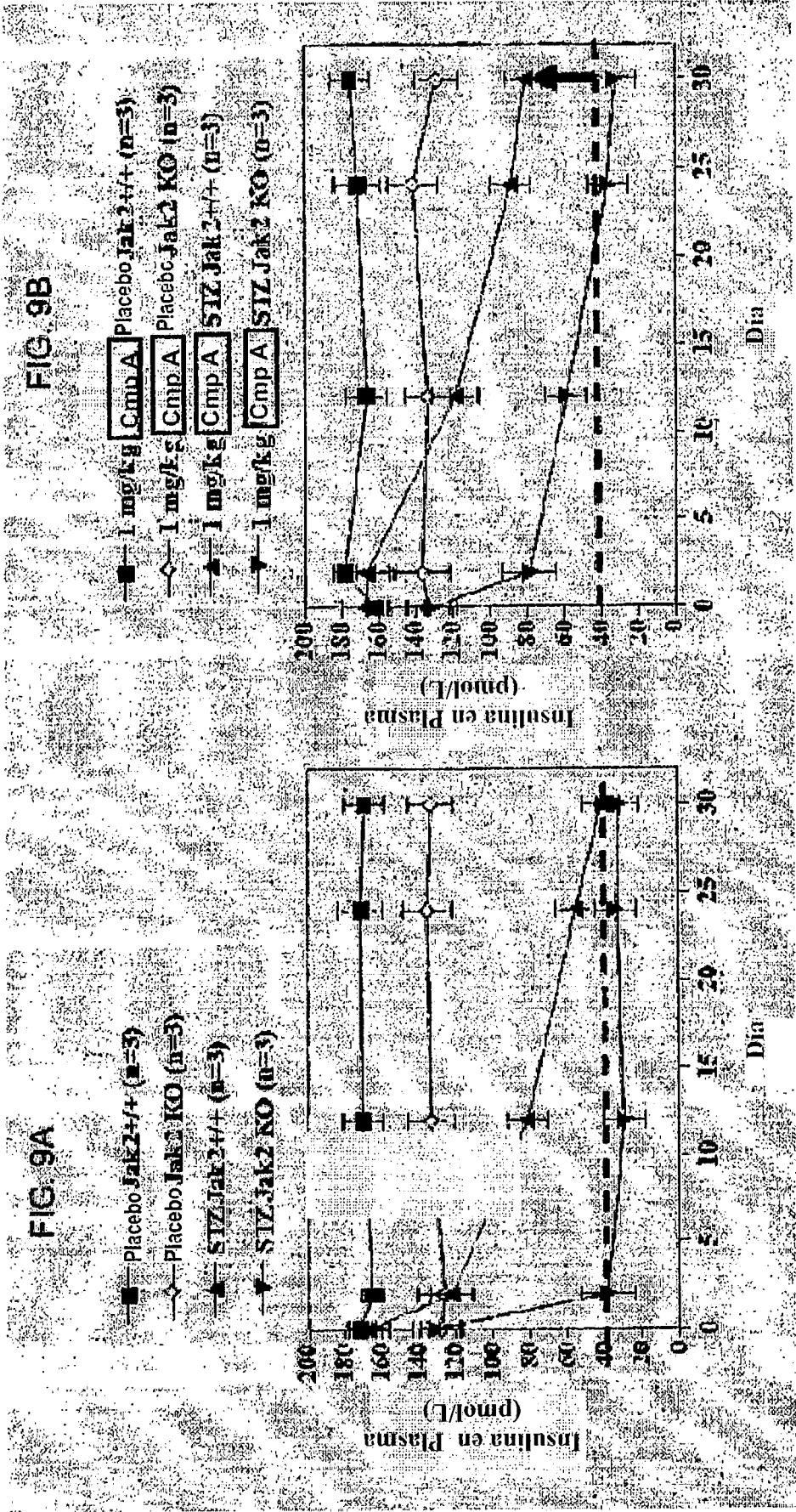


FIG. 8A



200



281

FIG. 10A

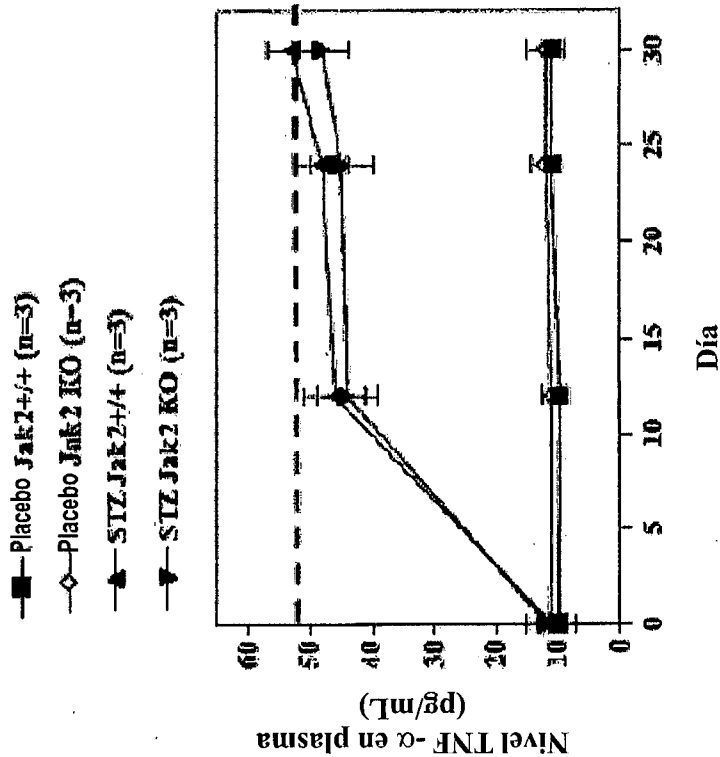
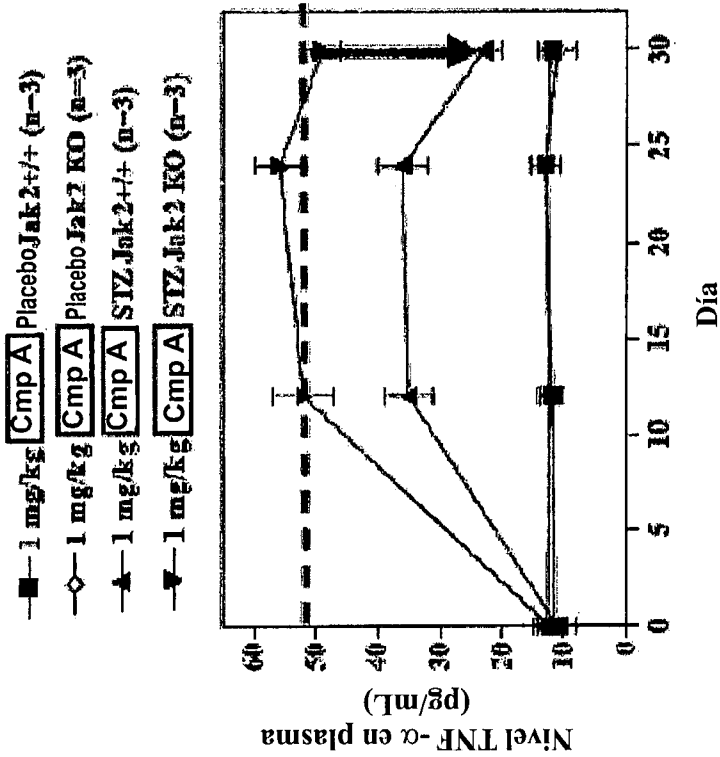
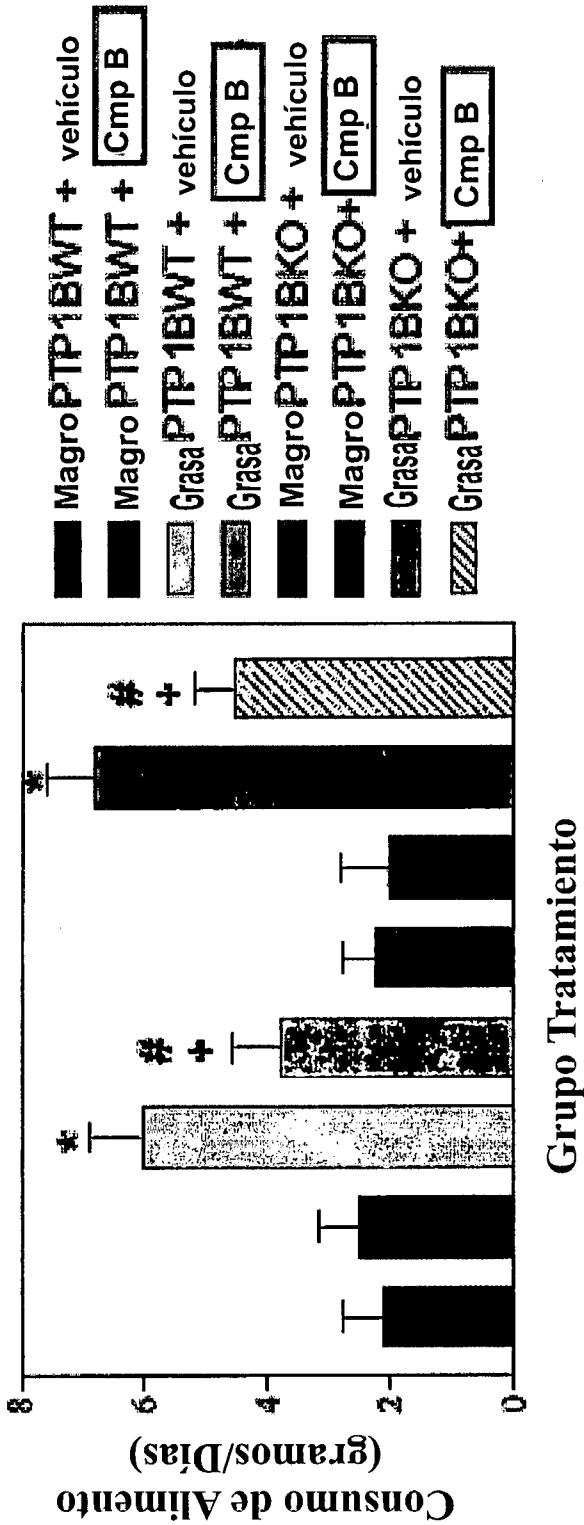


FIG. 10B



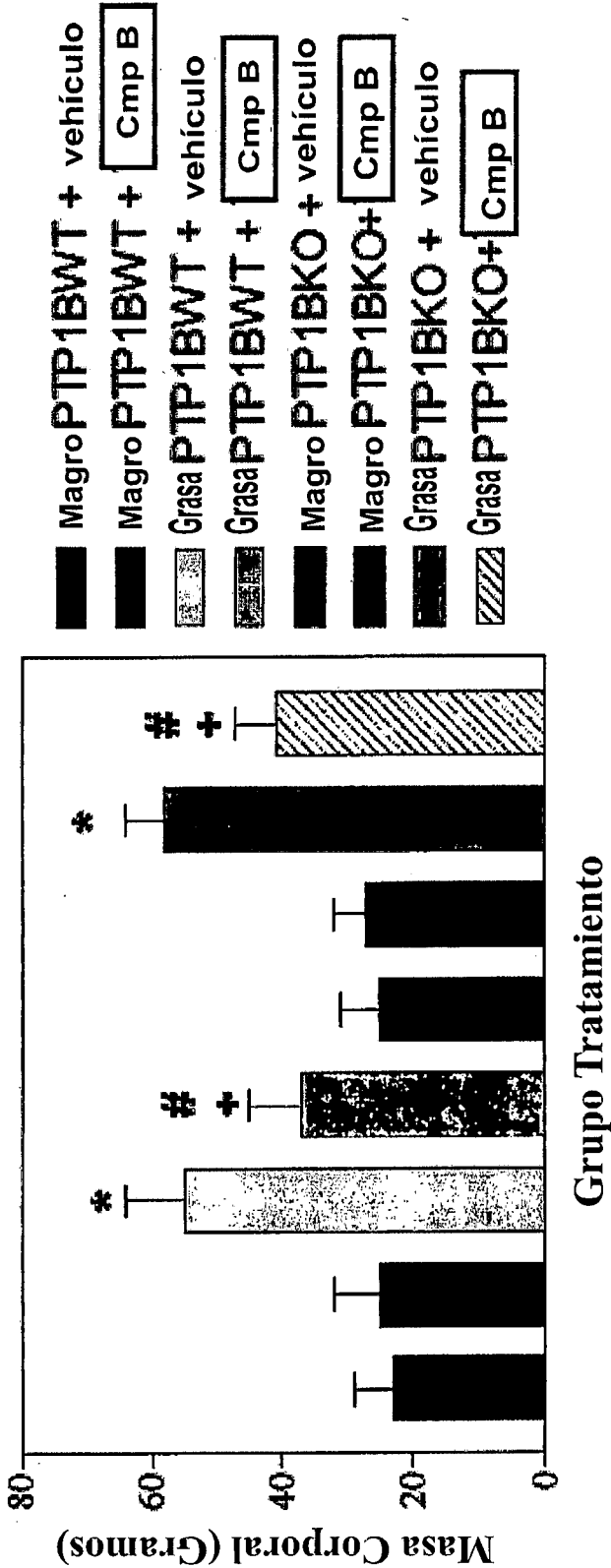
232

FIG. 11



233

FIG. 12



234

FIG. 13

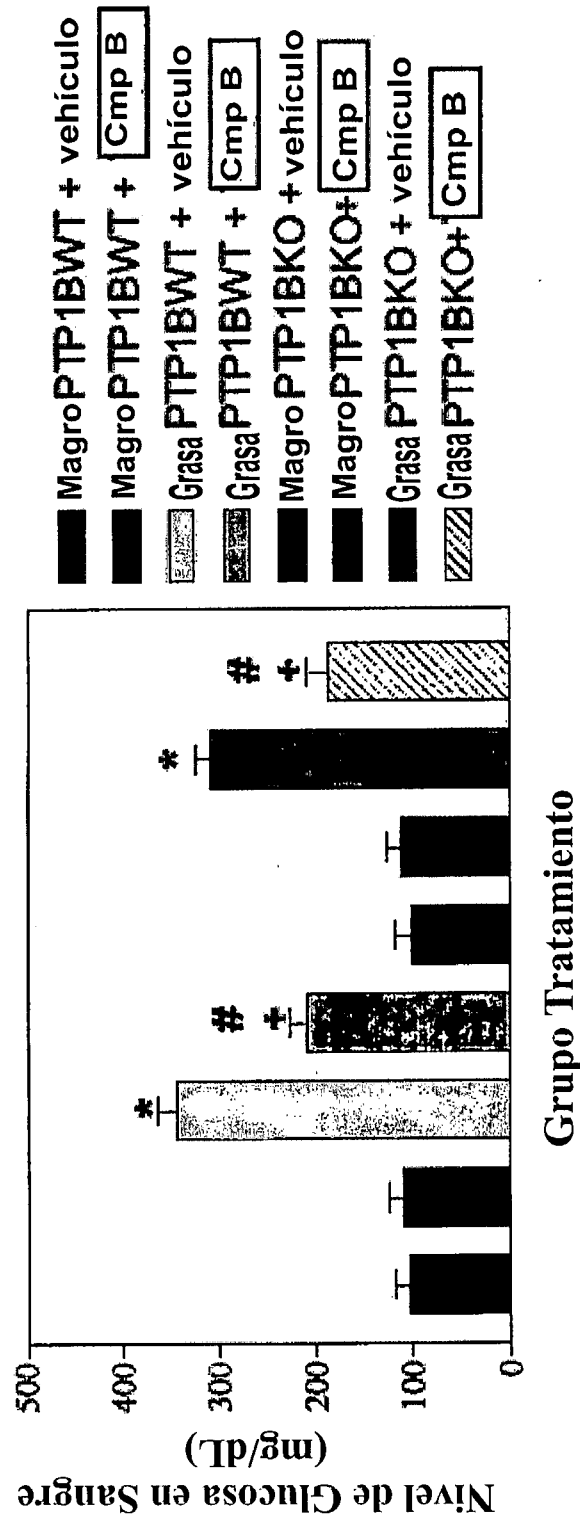


FIG. 14

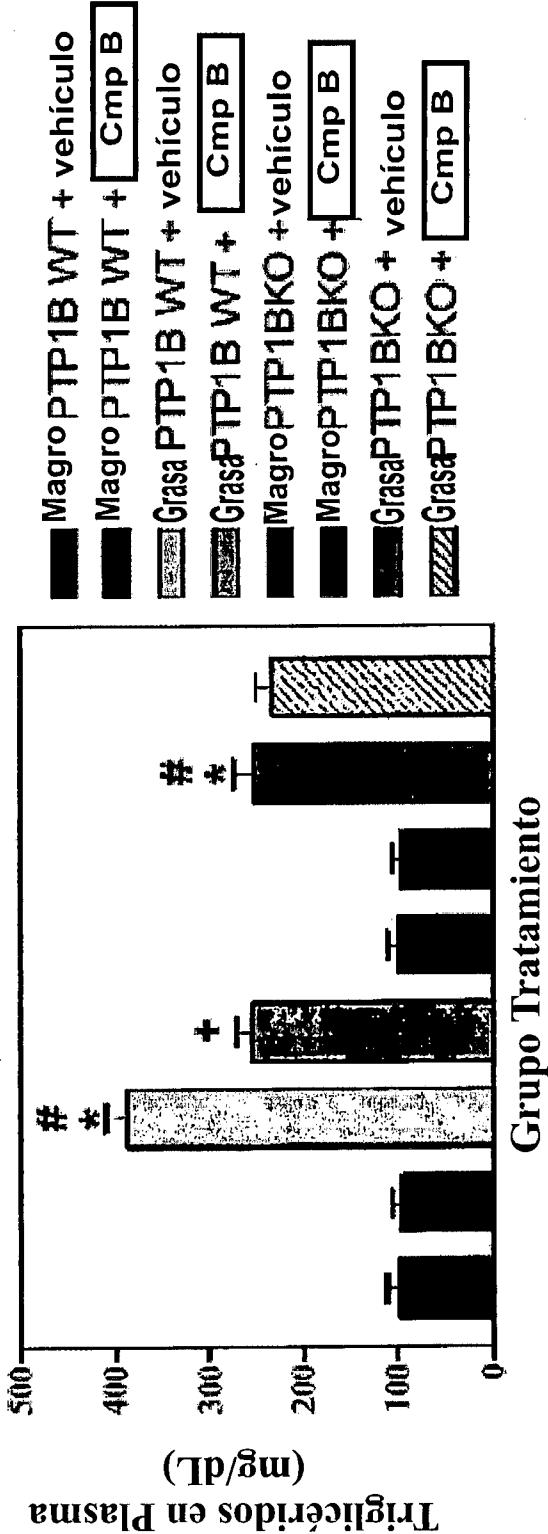


FIG. 15

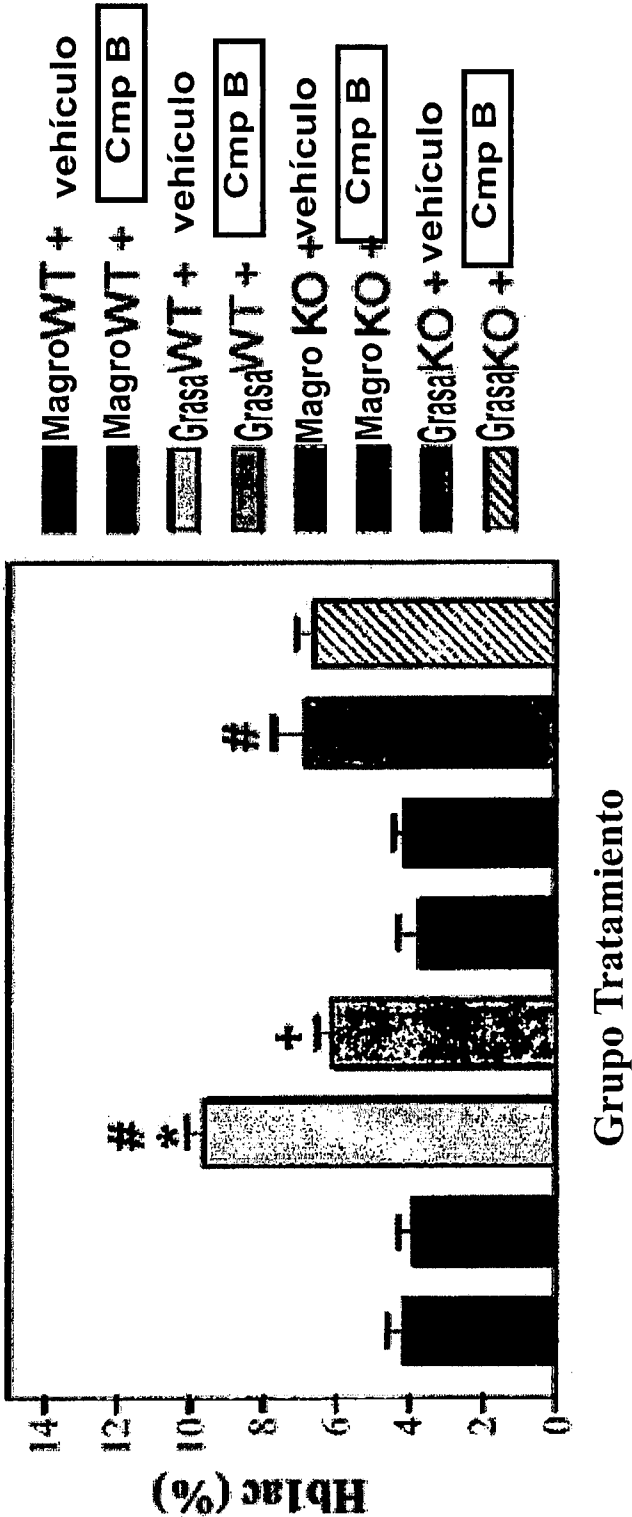


FIG. 16

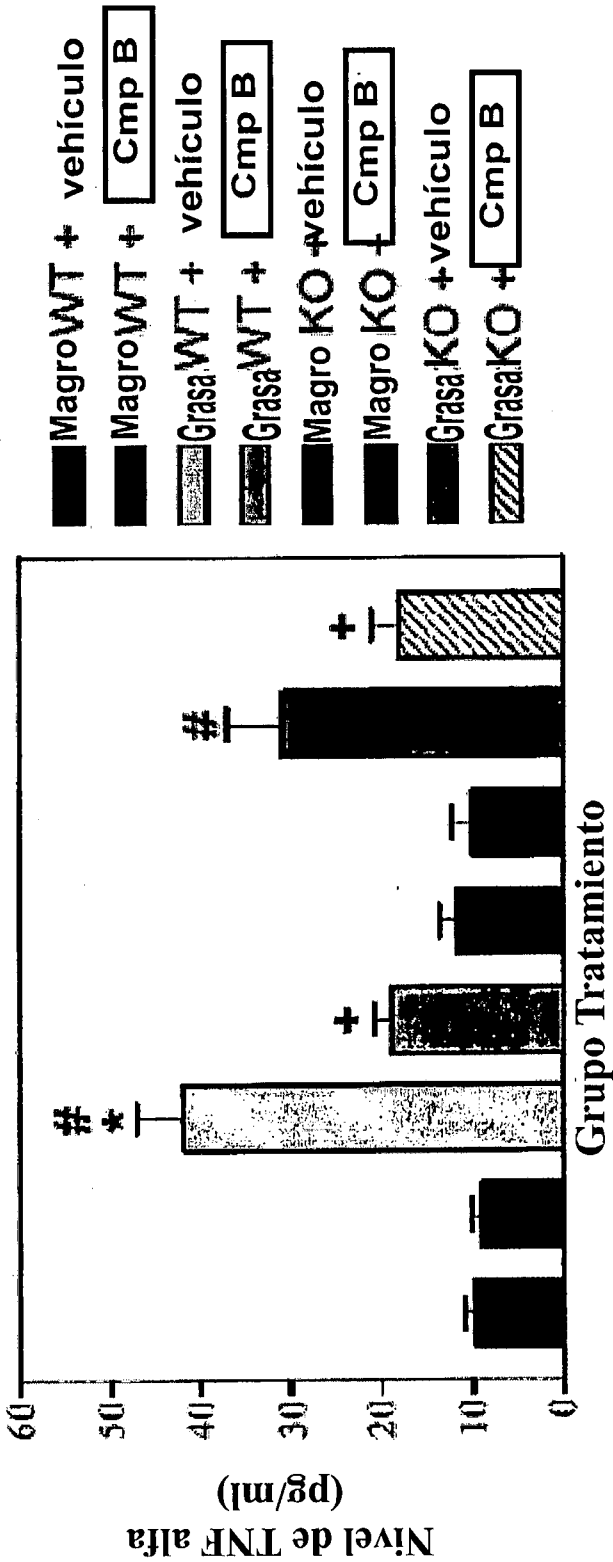


FIG. 17

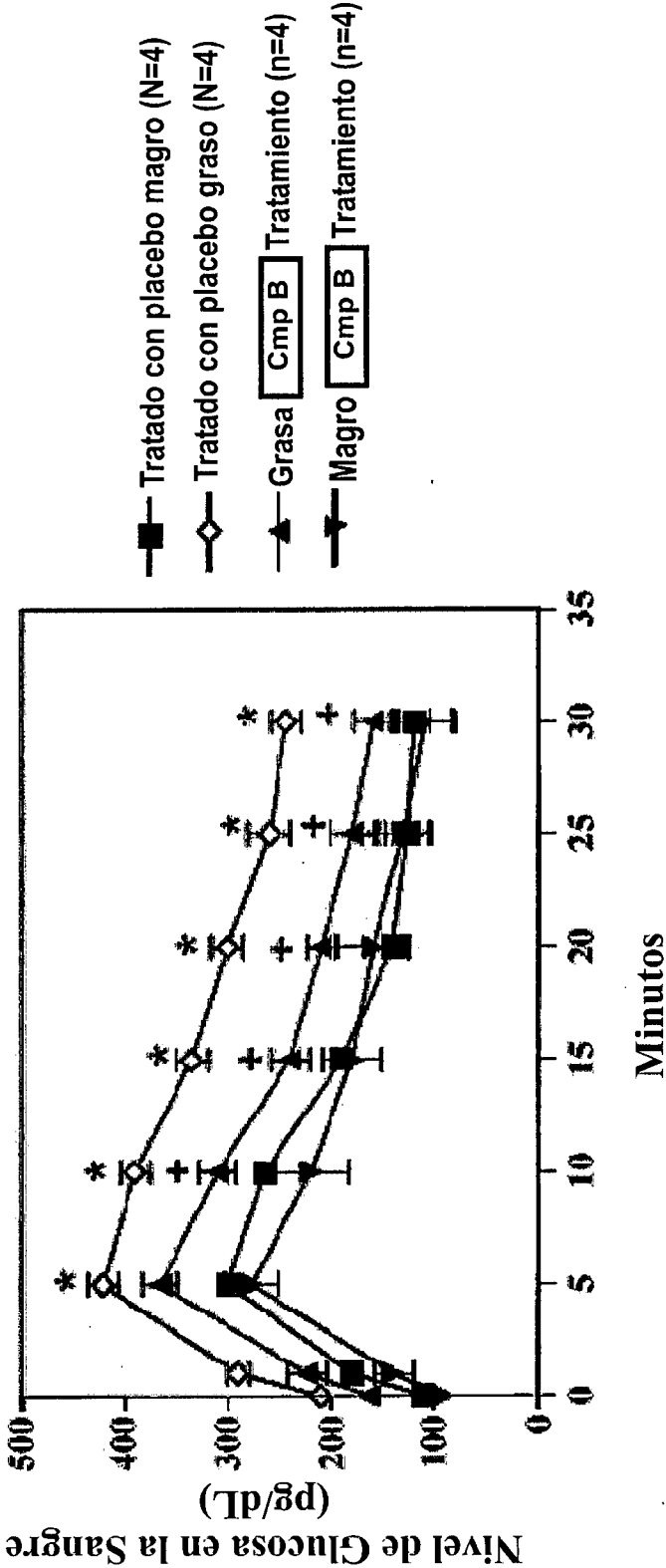
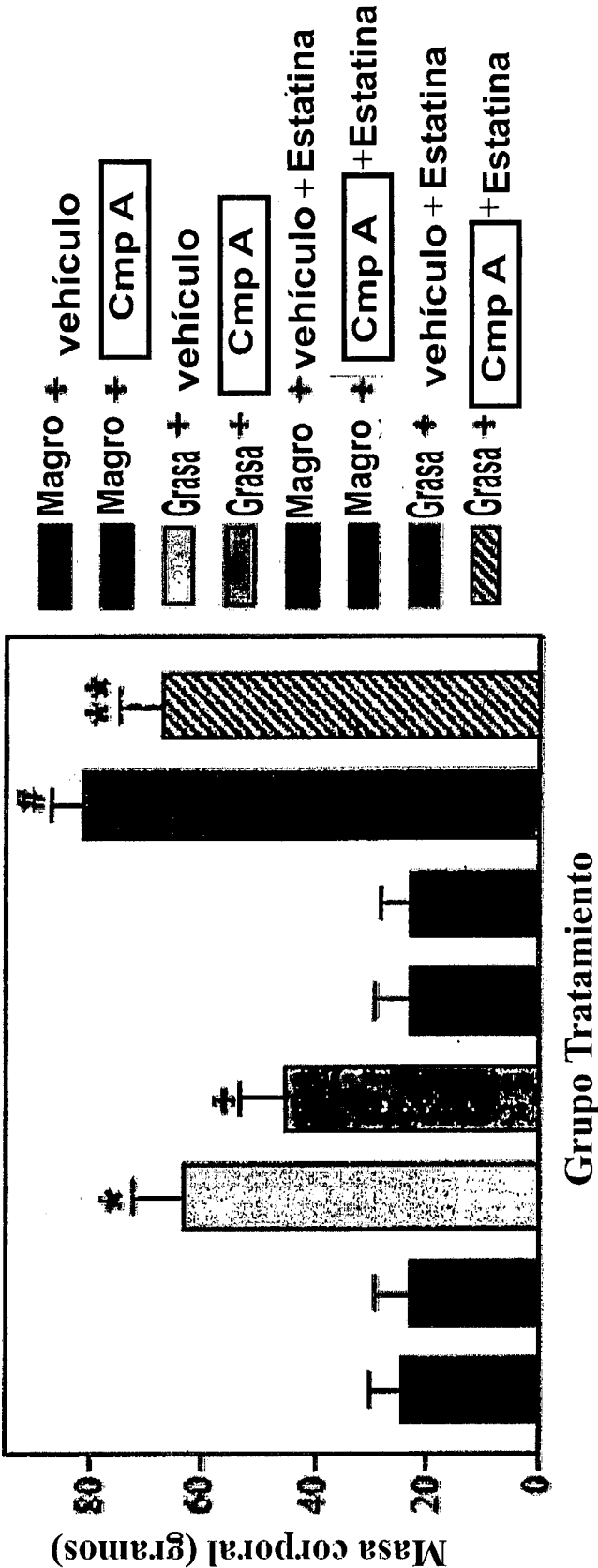


FIG. 18



240 -

FIG. 19

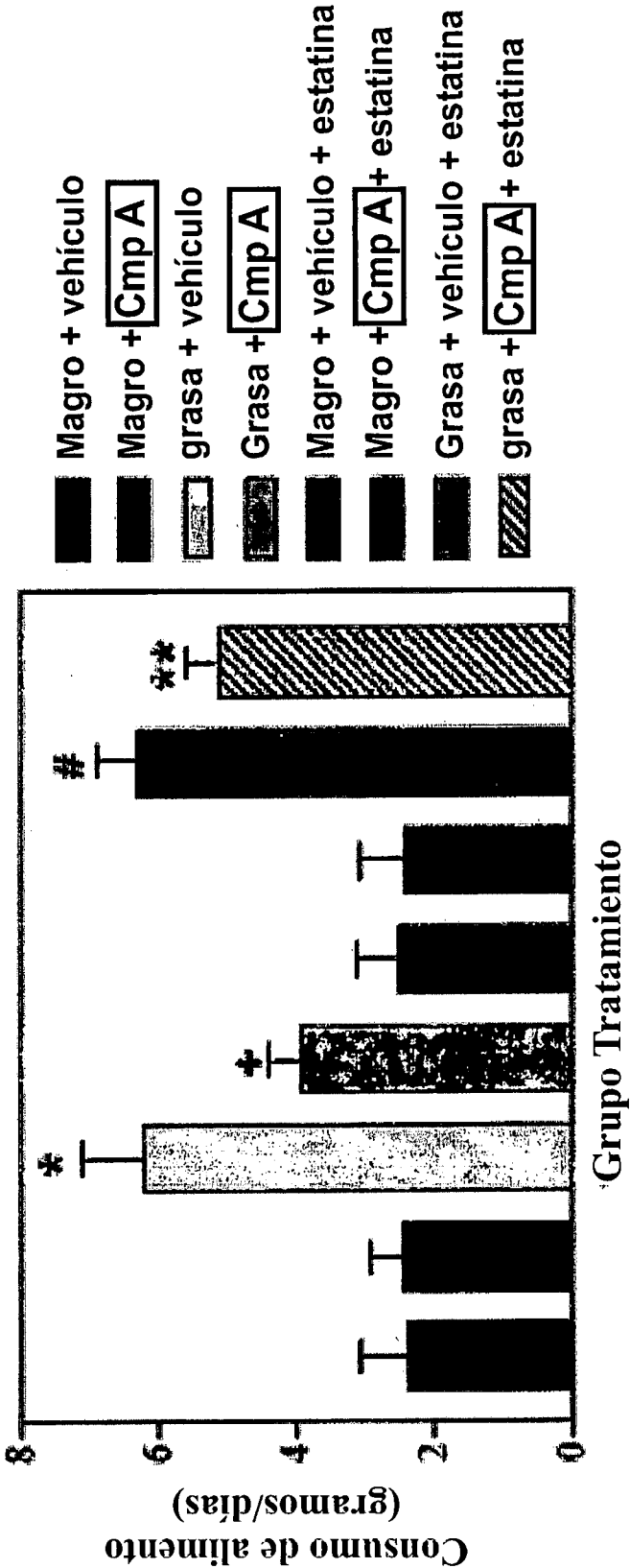


FIG. 20

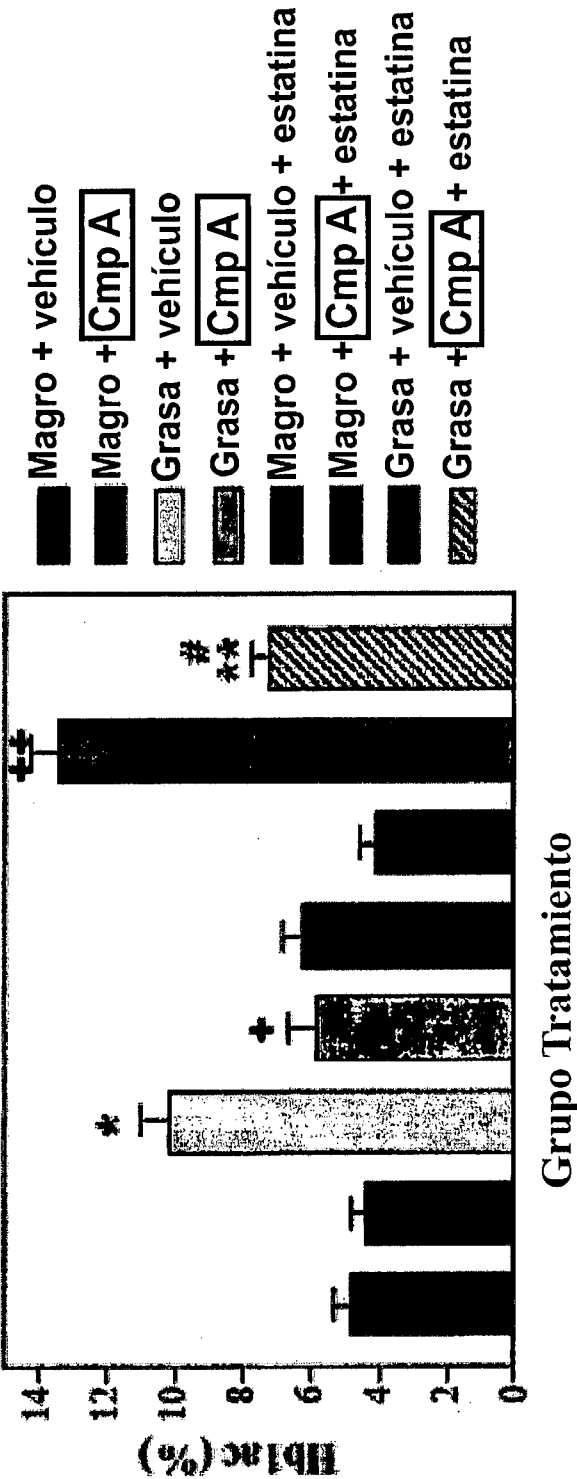


FIG. 21



FIG. 22B

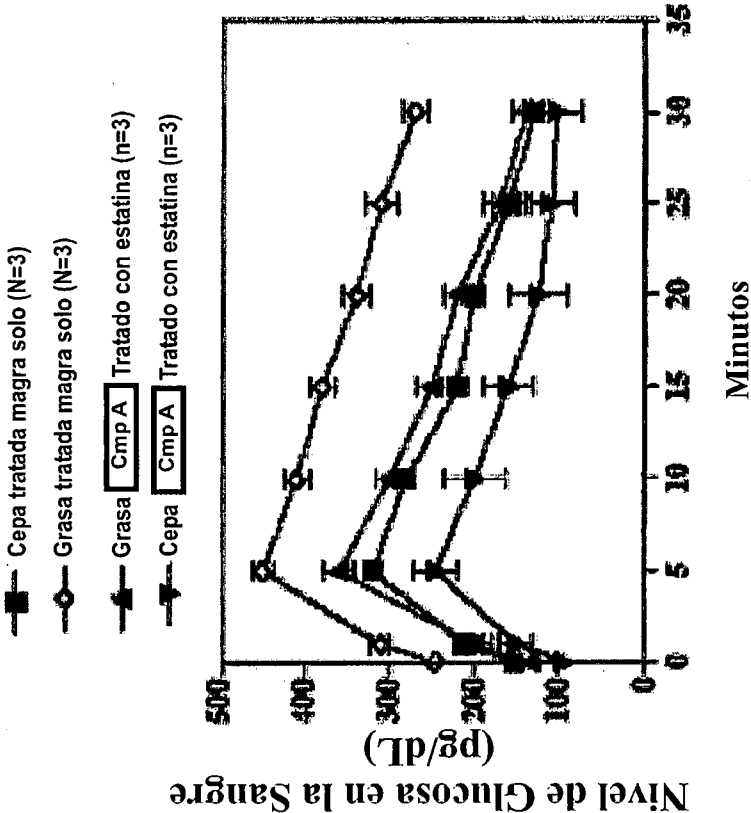


FIG. 22A

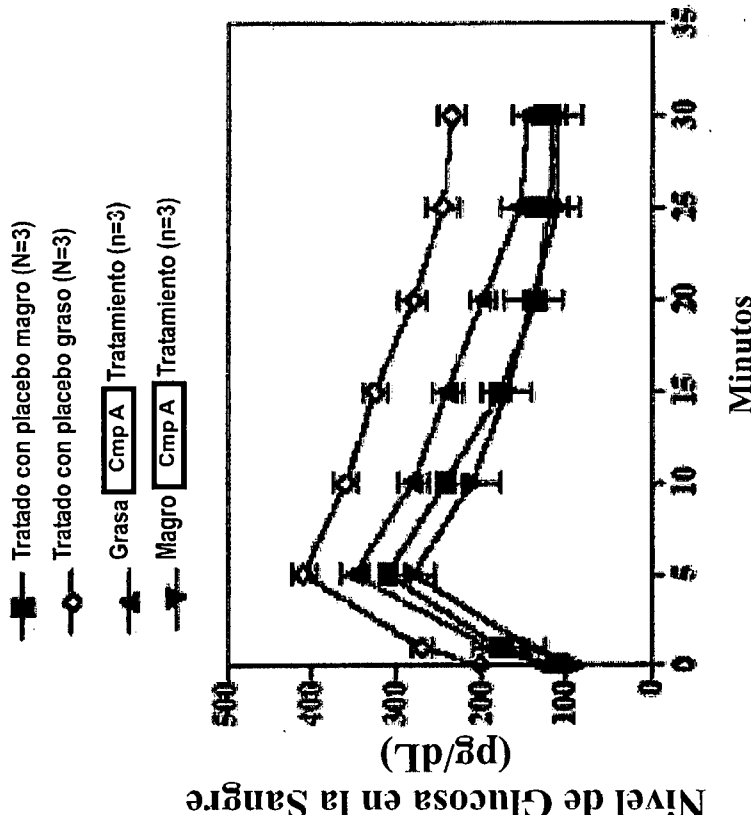
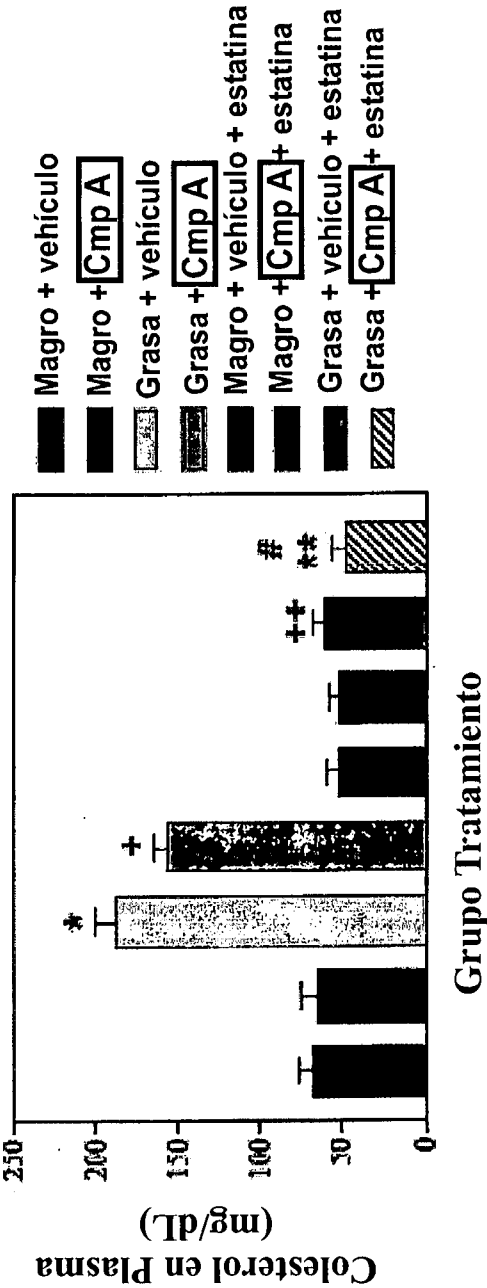


FIG. 23



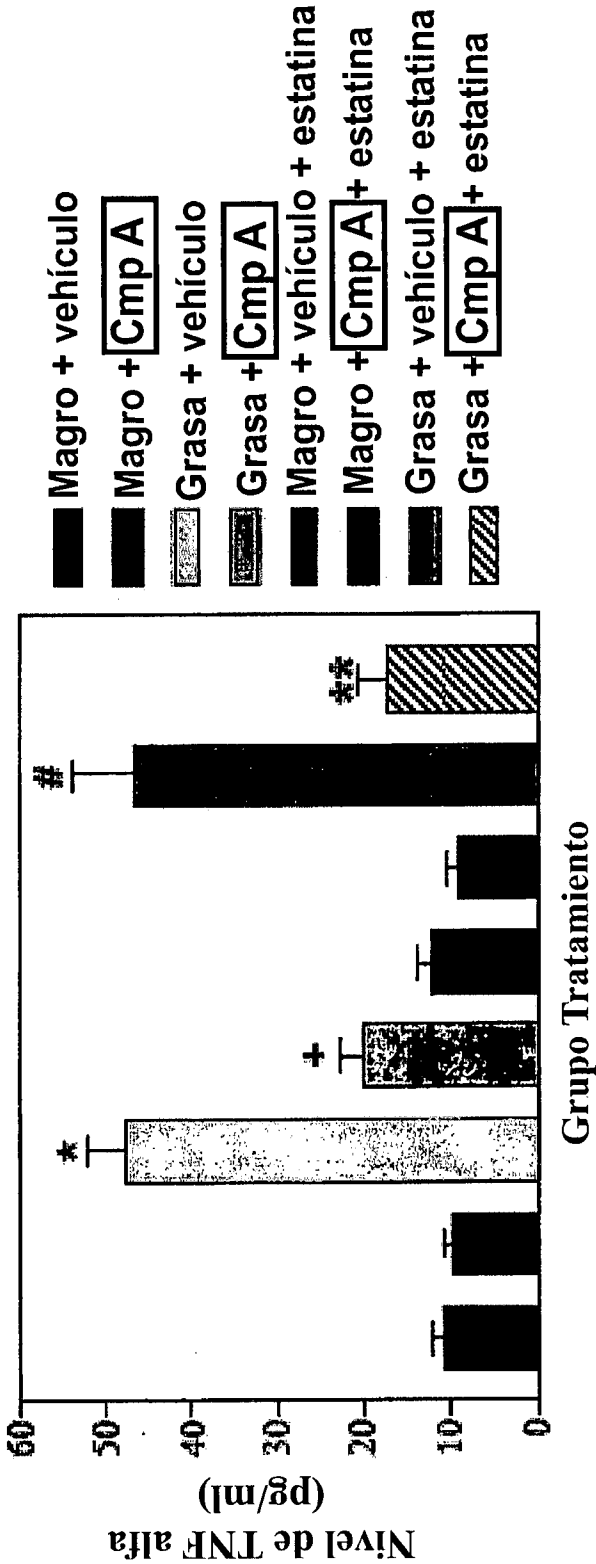
245

FIG. 24



246.

FIG. 25



2A7

FIG. 26A

Identificación de celular progenitoras por citometría de flujo

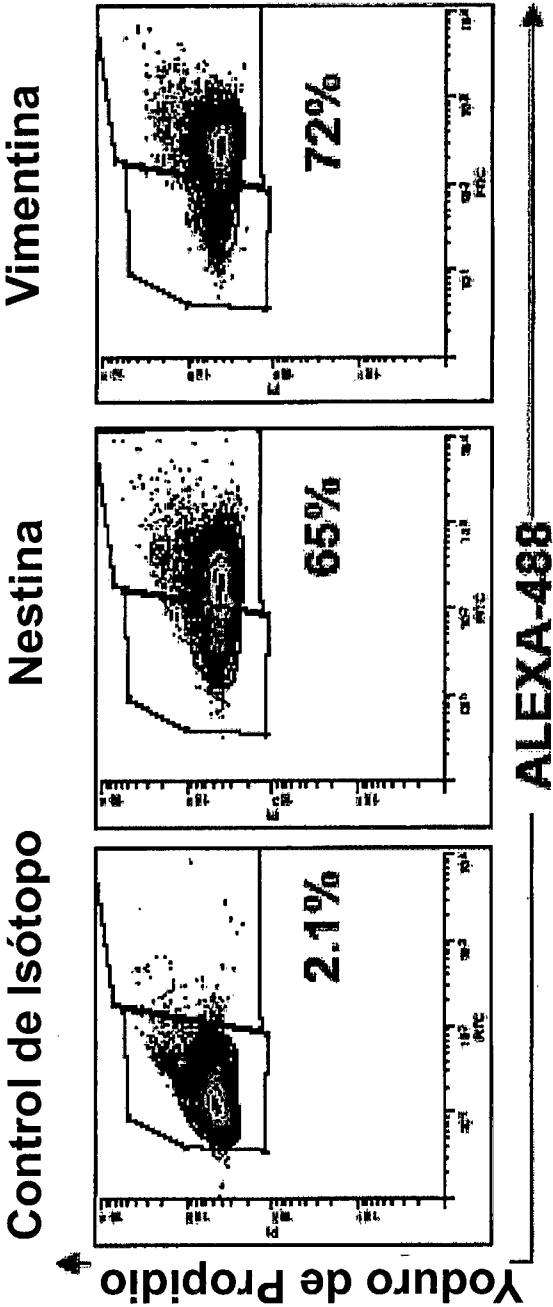


FIG. 26B

**Incremento de Antidepresores Hipocámpicos
proliferación de Células Progenitoras en ratones**

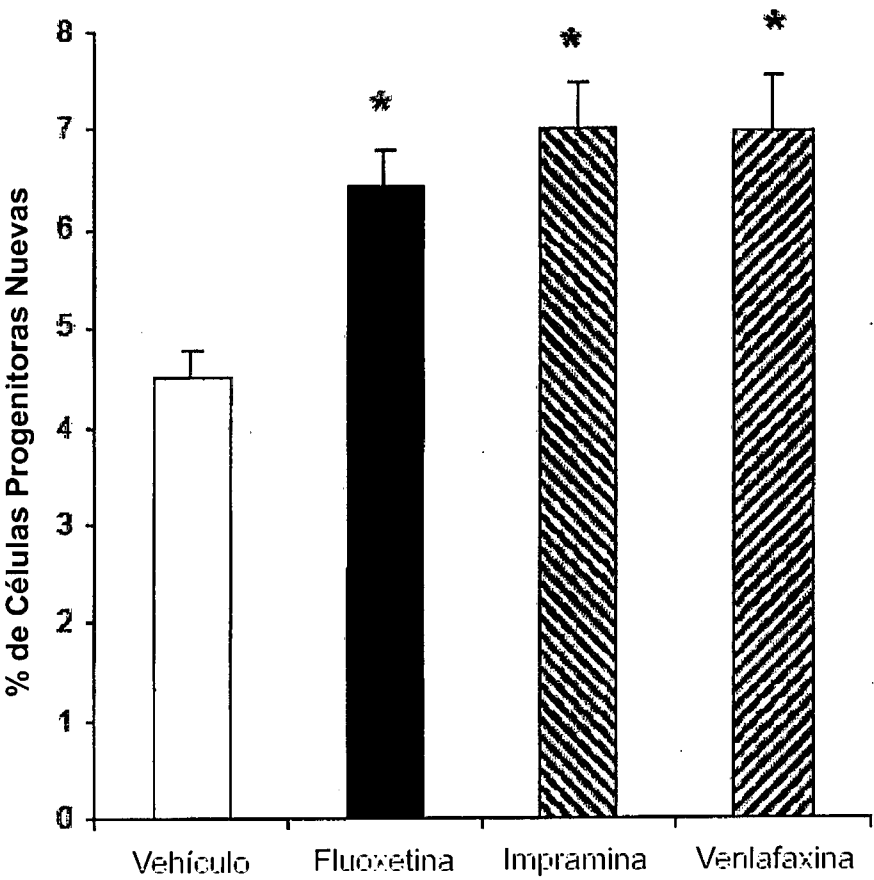
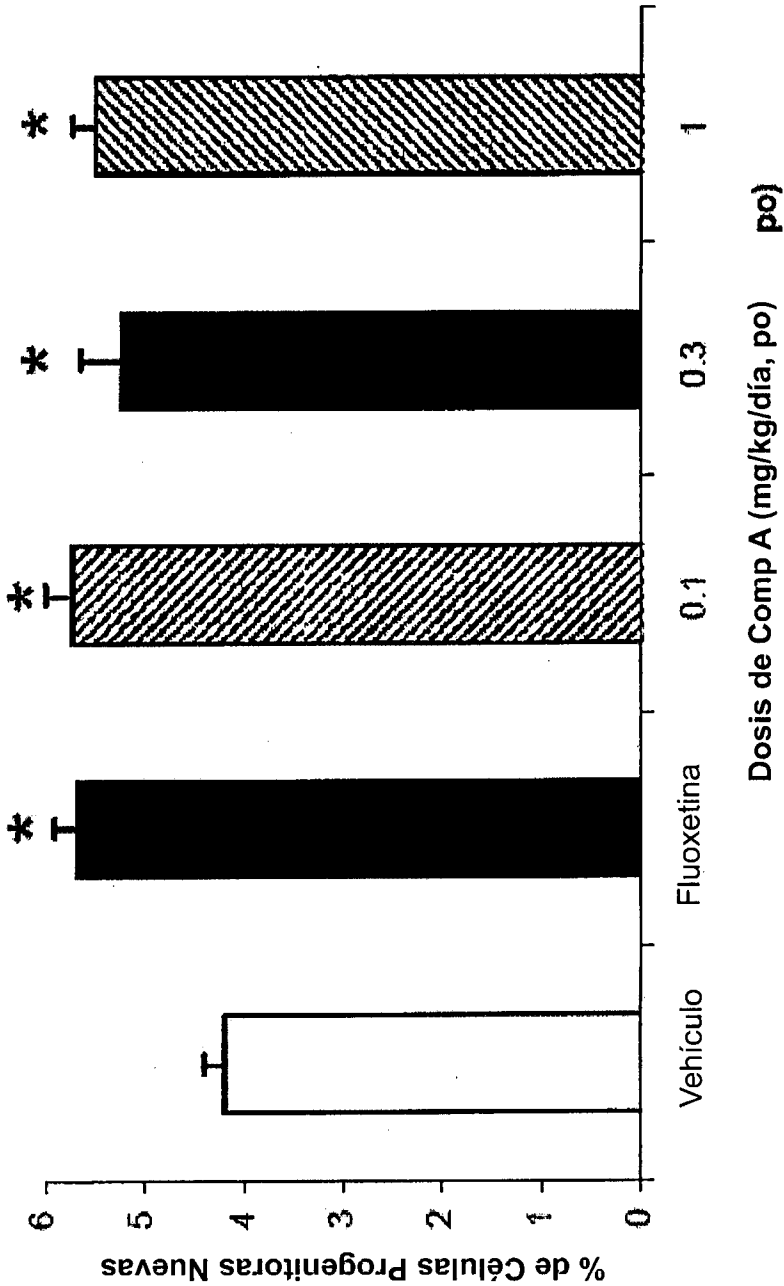
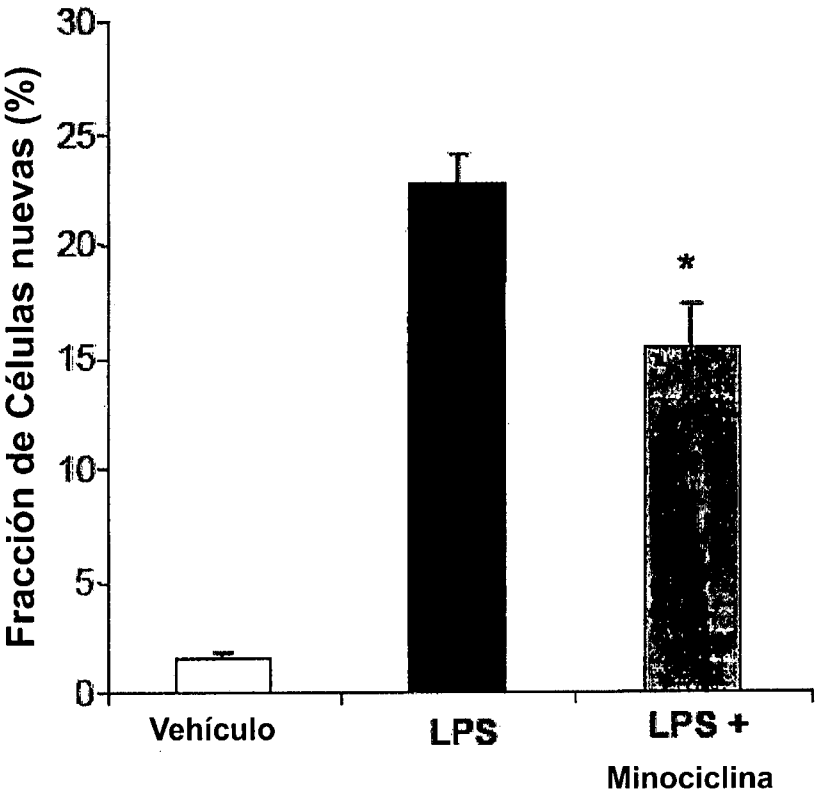


FIG. 27



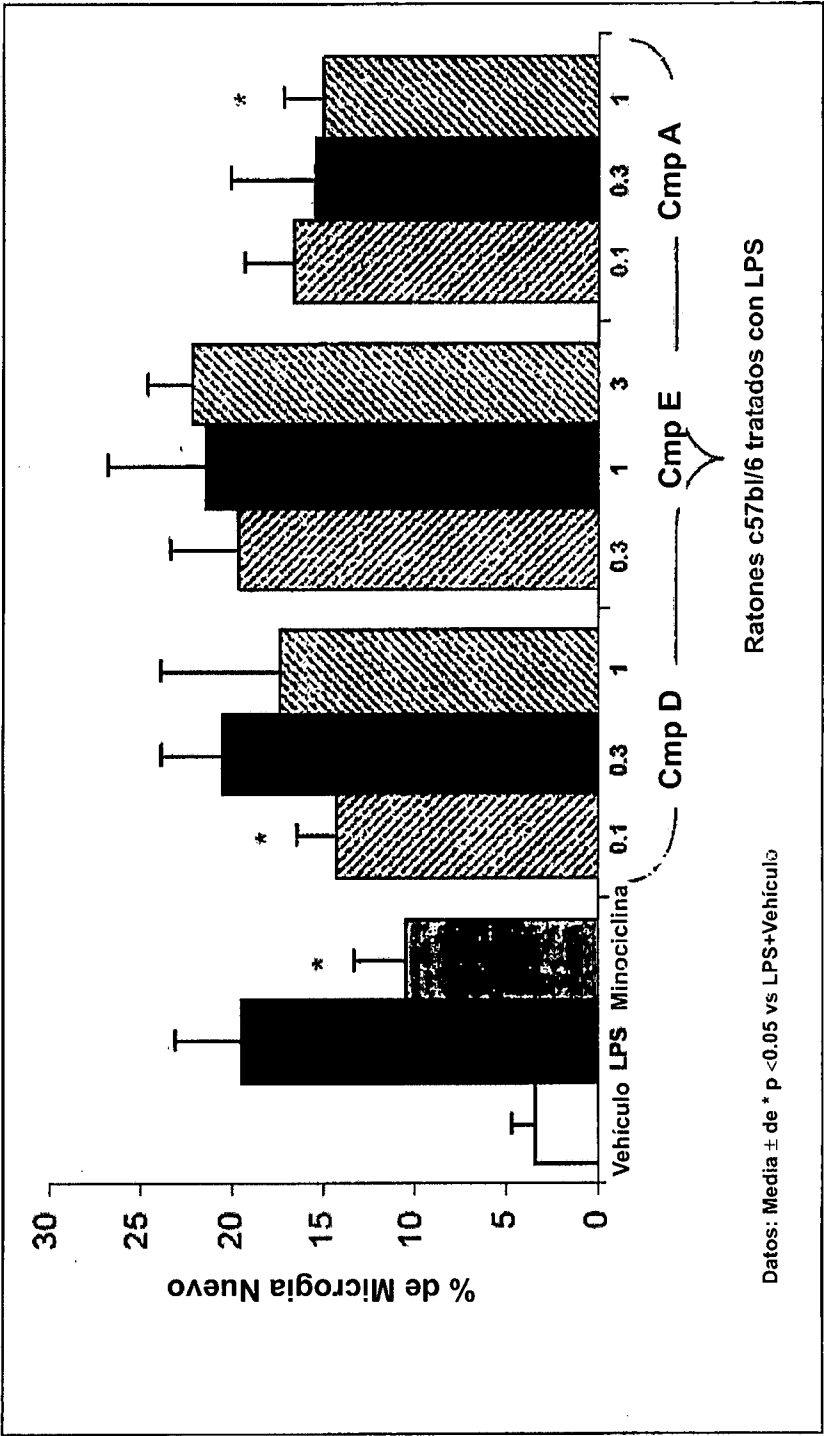
250

FIG. 28



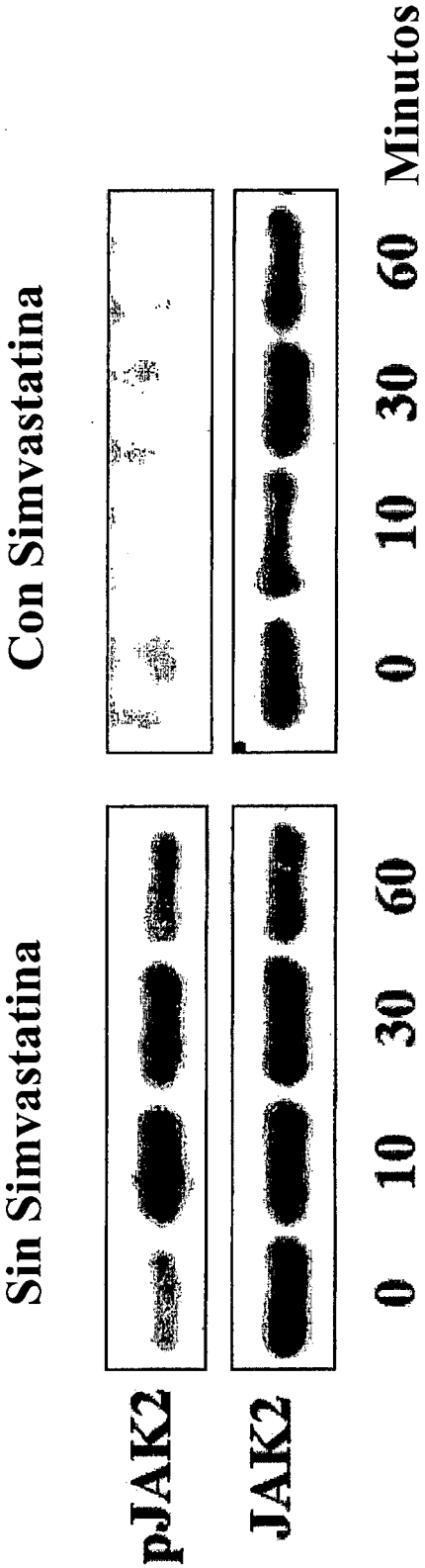
251

FIG. 29



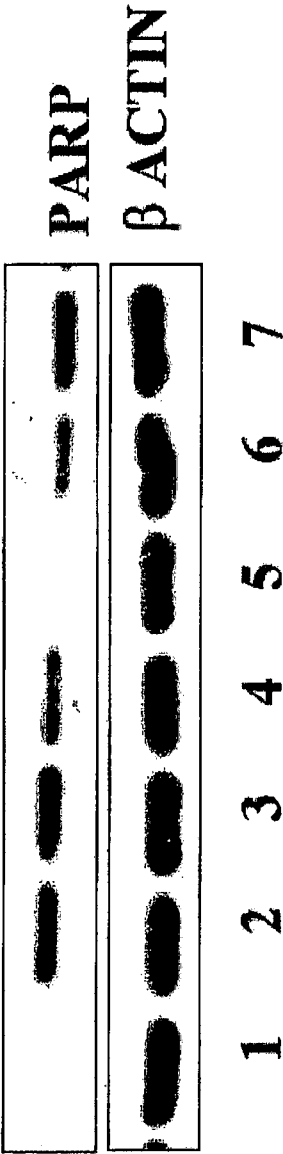
252

FIG. 30



253

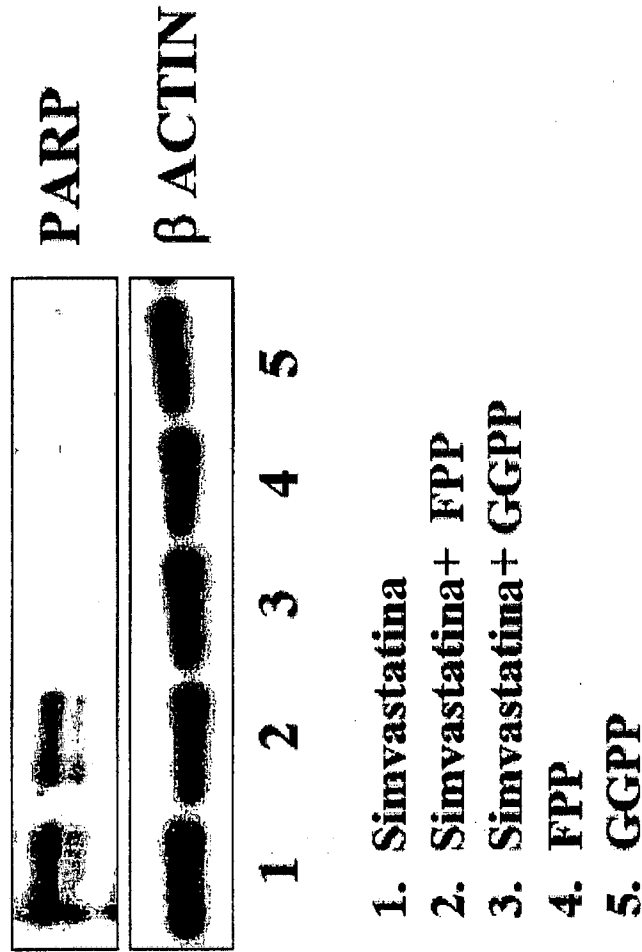
FIG. 31



- 1. Nicotina
- 2. Simvastatina
- 3. Simvastatina + Nicotina
- 4. ABeta (1-42)
- 5. ABeta (1-42) + Nicotina
- 6. ABeta (1-42) + Nicotina + Simvastatina
- 7. ABeta (1-42) + Simvastatina

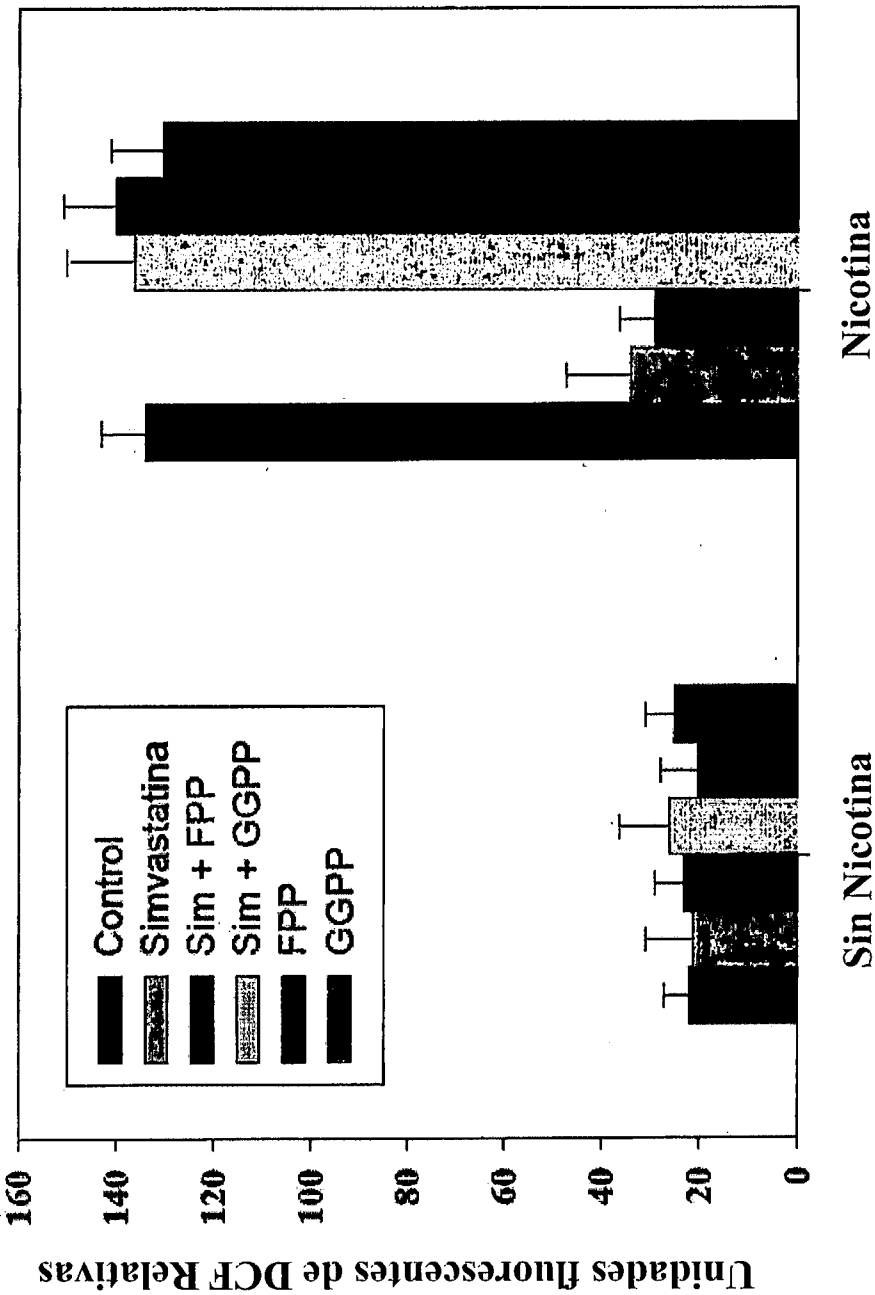
254

FIG. 32



255

FIG. 33



256

FIG. 34

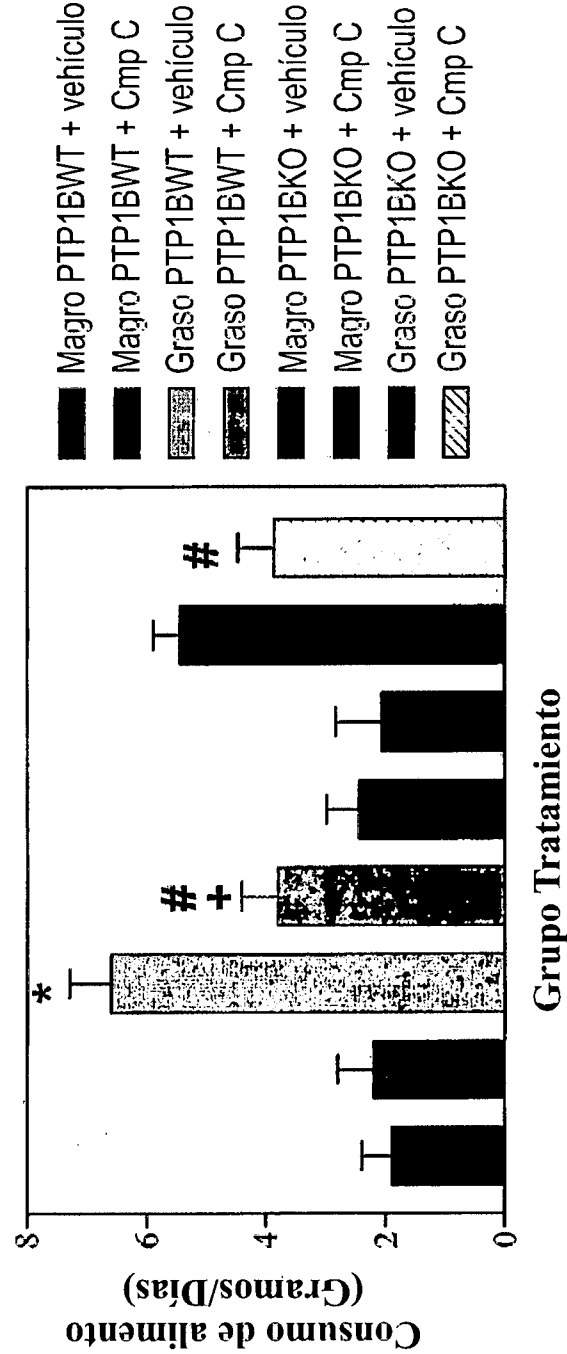
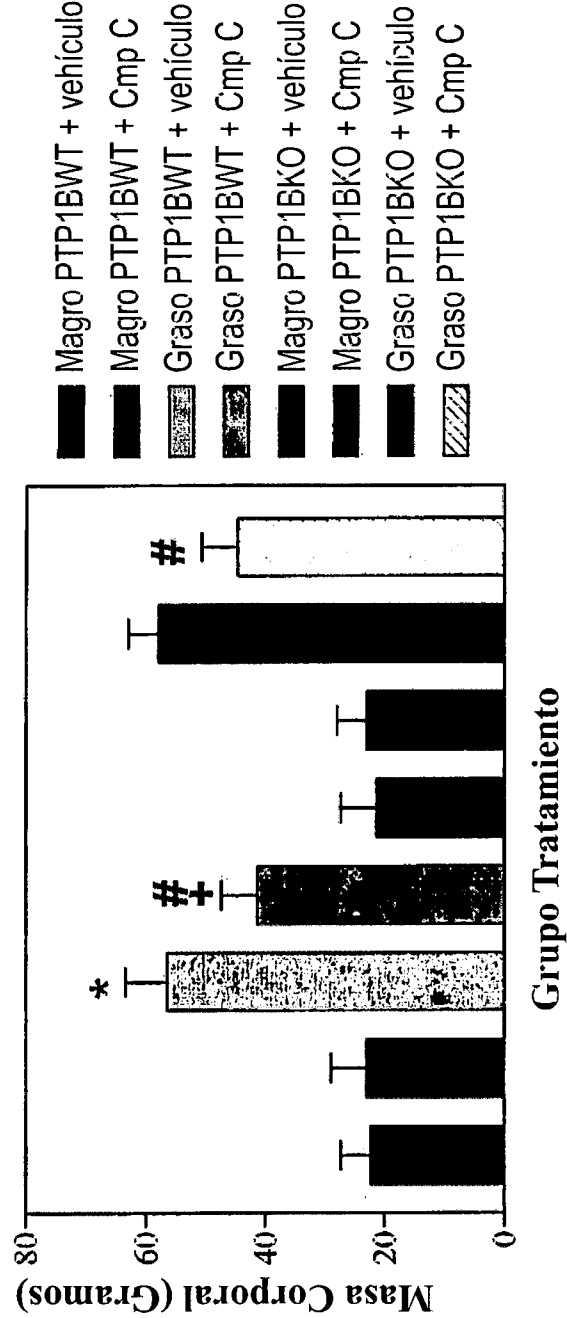


FIG. 35



258

FIG. 36

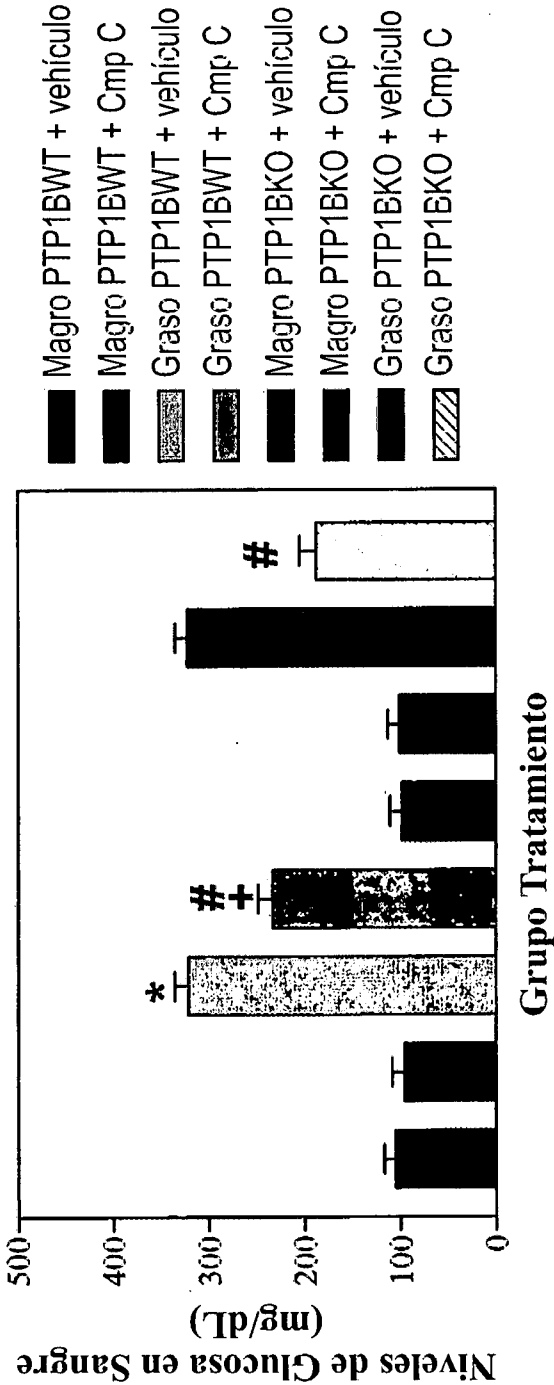


FIG. 37



260

FIG. 38

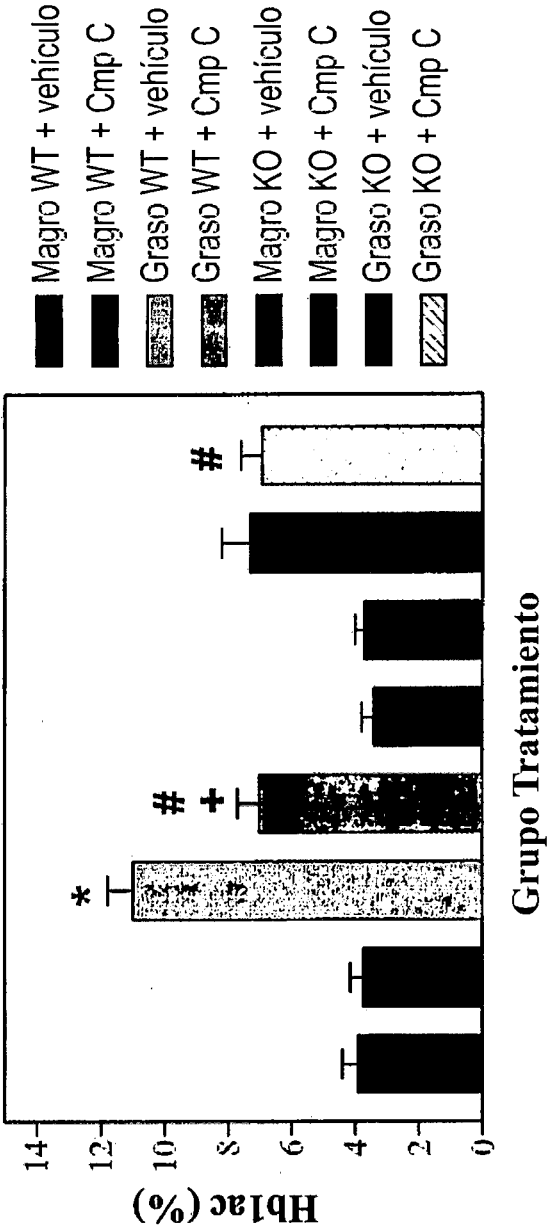


FIG. 39

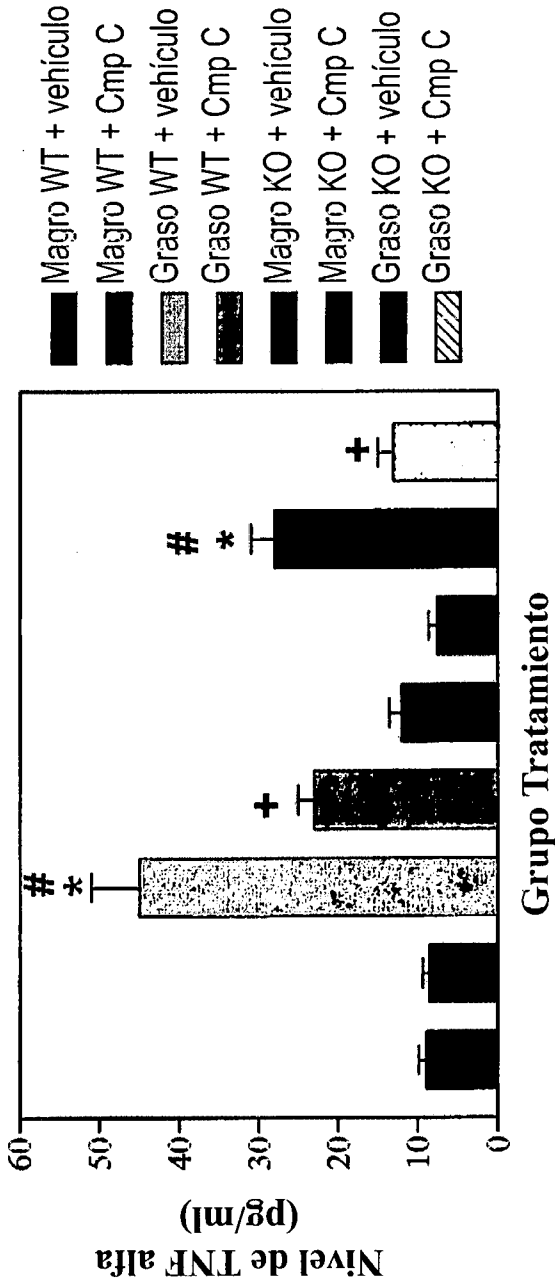
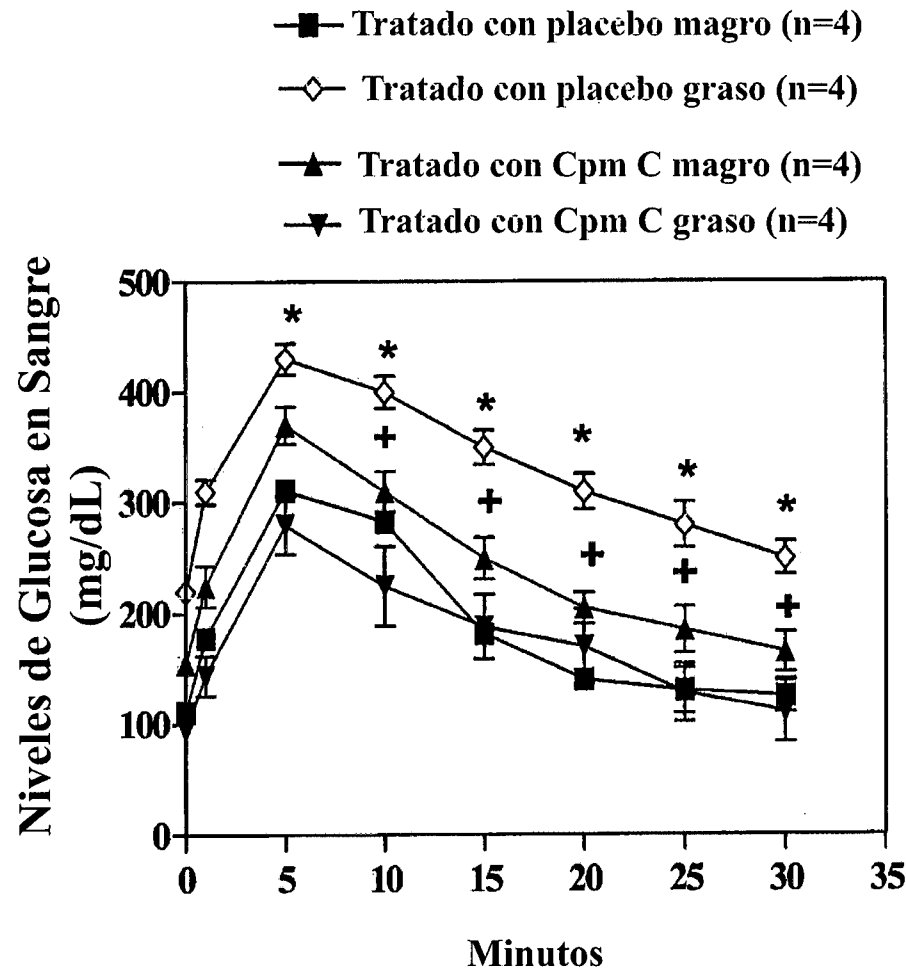


FIG. 40



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P31/4545 A61P3/00 A61P3/10 A61P25/00 A61P43/00
ADD. C07D453/02

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)	1-5, 8, 9, 11-15, 18, 19, 21-25, 28-30
Y	page 39, line 25 page 20, lines 9, 10 page 59; compound 9 claims 33, 35, 36, 46-50 page 6, line 2 page 46, line 24 page 84, lines 252, 253; claim 11 page 85, lines 260, 261; claim 11 page 86, lines 298, 299; claim 11 page 43, lines 10-14 ----- -/-	6, 7, 16, 17, 26, 27

☒ 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

2 February 2009

Date of mailing of the international search report

27/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 1, 5011 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lemarchand, Aude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071893

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	1-5, 8, 9, 11-15, 18, 19, 21-25, 28-30
Y	column 40; table 2; compound 9 column 57, lines 40-43; claim 7 column 57, lines 59-61; claim 7 column 58, lines 43-45; claim 7 column 4, lines 2-5, 16-19, 31-44 column 31, lines 25-28, 40 column 29, lines 3-19	6, 7, 16, 17, 26, 27
X	WO 2006/069097 A (MEMORY PHARM CORP) 29 June 2006 (2006-06-29)	1, 2, 5, 11, 12, 15, 21, 22, 25
Y	the whole document	6, 7, 16, 17, 26, 27
Y	HAUSER ET AL: "P.3.b.005 TC-5619: an a 7 neuronal nicotinic receptor-selective agonist with the potential to treat schizophrenia" EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, AMSTERDAM, NL, vol. 16, 1 January 2006 (2006-01-01), page S394, XP005851134 ISSN: 0924-977X	7, 17, 27
X	the whole document	2-4, 12-14, 22-24
Y	XIU ET AL: "Influence of cholesterol and lovastatin on alpha-form of secreted amyloid precursor protein and expression of alpha7 nicotinic receptor on astrocytes" NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 49, no. 5, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 459-465, XP005599393 ISSN: 0197-0186 page 463, part 4. "Discussion"	6, 7, 16, 17, 26, 27

265

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071893

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROENSCH ET AL: "Effects of statins on alpha7 nicotinic receptor, cholinesterase and alpha-form of secreted amyloid precursor peptide in SH-SY5Y cells" NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL, FERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 50, no. 6, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 800-806, XP022069226 ISSN: 0197-0186 the whole document	7,17,27
Y	MOOSMANN B ET AL: "Selenoprotein synthesis and side-effects of statins" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 363, no. 9412, 13 March 2004 (2004-03-13), pages 892-894, XP004752586 ISSN: 0140-6736 the whole document	7,17,27
Y	SCHMITZ ET AL: "Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy" VASCULAR PHARMACOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 2, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 75-89, XP005247839 ISSN: 1537-1891 the whole document	7,17,27
Y	OHMURA CHIE ET AL: "ACUTE ONSET AND WORSENING OF DIABETES CONCURRENT WITH ADMINISTRATION OF STATINS" ENDOCRINE JOURNAL, TOKYO, JP, vol. 52, no. 3, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 369-372, XP009081251 ISSN: 0918-8959 cited in the application the whole document	6,16,26
Y	SASAKI JUN ET AL: "Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism." JOURNAL OF ATHEROSCLEROSIS AND THROMBOSIS JUN 2006, vol. 13, no. 3, June 2006 (2006-06), pages 123-129, XP002513047 ISSN: 1340-3478 page 124, left-hand column, paragraph 1	6,16,26

266

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

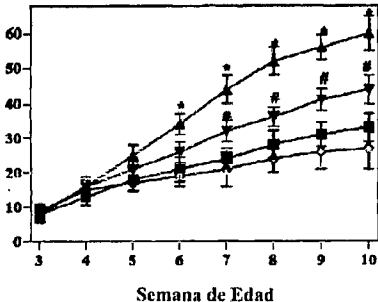
PCT/US2008/071893

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
			DE 602004010787 T2	24-12-2008
			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
			NZ 565177 A	26-09-2008
			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
			DE 602004010787 T2	24-12-2008
			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
			NZ 565177 A	26-09-2008
			US 2004002513 A1	01-01-2004
			WO 2004076449 A2	10-09-2004
			ZA 200506515 A	28-06-2006
WO 2006069097	A	29-06-2006	AU 2005319248 A1	29-06-2006
			BR PI0517494 A	14-10-2008
			CA 2591817 A1	29-06-2006
			CN 101124224 A	13-02-2008
			EP 1828179 A2	05-09-2007
			JP 2008525464 T	17-07-2008
			KR 20070087674 A	28-08-2007

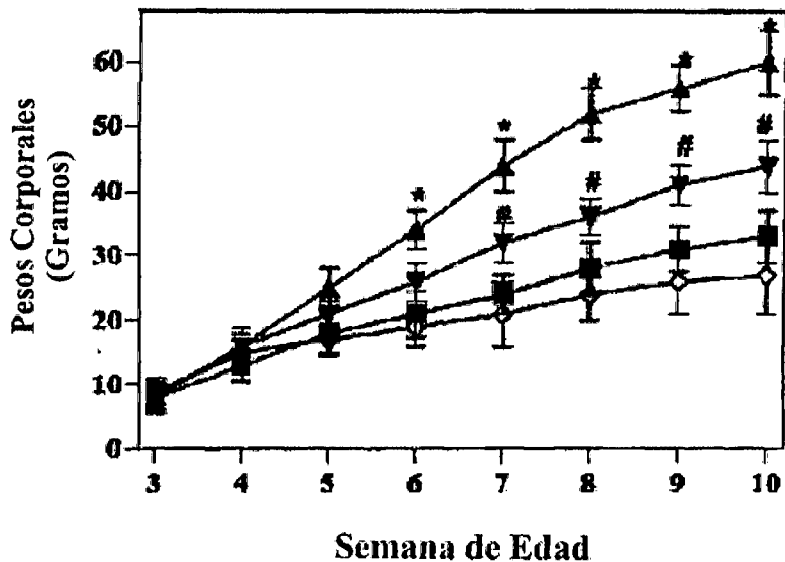
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 1 mg/kg Vehículo DD/dh (Magro) (n=10)
- 1 mg/kg **Grp A** DD/dh (Magro) (n=10)
- ▲ 1 mg/kg Vehículo dh/dh (Grasa) (n=10)
- ▼ 1 mg/kg **Grp A** dh/dh (Grasa) (n=10)

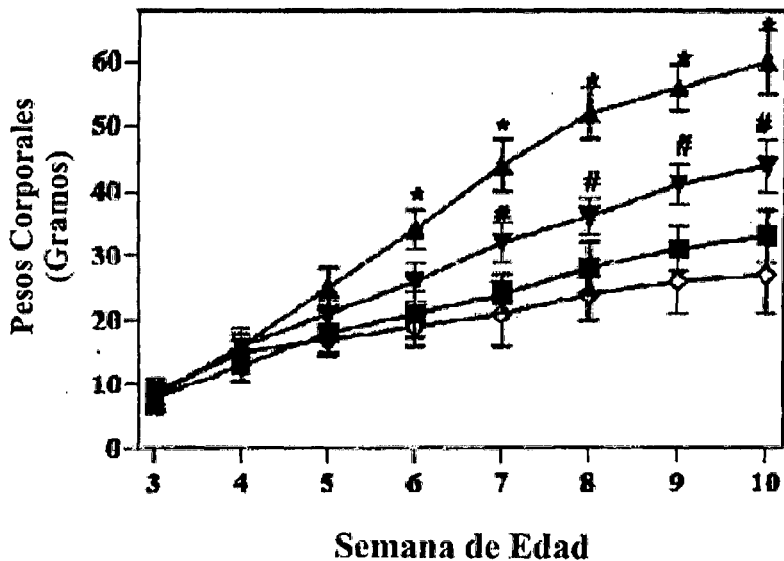
Pesos Corporales
(Gramos)



- 1 mg/kg Vehículo DB/db (Magro) (n=10)
- 1 mg/kg **Cmp A** DB/db (Magro) (n=10)
- ▲ 1 mg/kg Vehículo db/db (Grasa) (n=10)
- ▼ 1 mg/kg **Cmp A** db/db (Grasa) (n=10)



- 1 mg/kg Vehículo DB/db (Magro) (n=10)
- 1 mg/kg **Cmp A** DB/db (Magro) (n=10)
- ▲ 1 mg/kg Vehículo db/db(Grasa)(n=10)
- ▼ 1 mg/kg **Cmp A** db/db(Grasa)(n=10)



269

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,427
FECHA : FEBRERO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024587-00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:51:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

***** 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 : 17544 - 841 - 004 - 9.

-270

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 9,690
FECHA : FEBRERO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024587- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:51:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	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 *** TASA ANUAL AÑOS 9 a 12 CUATRENIO	437,000.00

TOTAL : \$ 437,000.00

SON: CUATROCIENTOS TREINTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 17544 - 841 - 001 - 9.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,382
FECHA : FEBRERO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024587- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:51:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

***** 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	50005-01-08	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. _____

COLO : 17544- 841 -001 -9.



No. 10-024587- -00000-0000

Fecha: 2010-03-02 16:51:07 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

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

REFERENCIA	Radicación No.	10 24587
	Solicitud internacional	PCT/US2008/071893
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4303

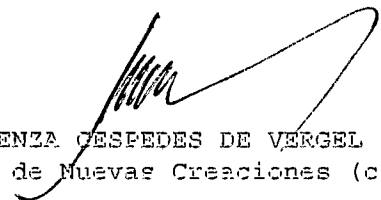
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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 26 MAR. 2010
adpall