

Q.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081403-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:39:27
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 269



TM TAMAYO
ROYALTIES - PATENTS - TRADEMARKS



11-81403

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-81403

54. TITULO SÍNTESIS Y FORMAS DE SALES NOVEDOSAS DE
(R)-5-((E)-2-(PIRROLIDIN-3-ILVINIL)PIRIMIDINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE: TARGACEPT, INC.

DOMICILIO Winston-Salem, NC 27101, USA.

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTA, D.C. 29 de junio de 2011

Podr. G. R. m.
01-07-2011

7/269

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETI SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 11-081403- -00000-0000 Fecha: 2011-06-29 16:39:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR on Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 269	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1. SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capitulo I ☐ Capitulo II			
2. SOLICITANTE (71)		Nombre: TARGACEPT, INC. Dirección: 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem. Nacionalidad o Domicilio: Winston-Salem, NC 27101, USA. Lugar de Constitución: Teléfor Fax: E-mail:	
		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número:	
3. REPRESENTANTE O APODERADO		Nombr CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2 Bufete 230. Parque Central Bavaria Teléfor 3419841 Fax: 2435423 E-mail: info@tmtamayo.com	
		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número: 17.117.818 TP: 17.402	
4. INVENTOR(ES) (72)		Nombres: 1.- AKIREDDY, Srinivisa Rao 2.- BHATTI, Balwinder Singh 3.- CUTHBERTSON, Timothy J. 4.- DULL, Gary Maurice Dirección: 1.- 5829 Fox Point Circle, Winston-Salem, NC 27104, USA. 2.- 2536 Polo Road, Winston-Salem, NC 27106, USA 3.- 2661 Belwick Village, Winston-Salem, NC 27106, USA. 4.- 6025 Shallowford Road, Lewisville, NC 27023, USA. Nacionalidad o Domicilio: 1.- CIUDADANO DE INDIA 2.- CIUDADANO DE EE.UU. 3.- CIUDADANO DE EE.UU. 4.- CIUDADANA DE EE.UU. OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA	
5. PCT (86) Solicitud internacional No. PCT/US2009/066078 Fecha: 30-nov-09 Publicación internacional No. WO 2010/065443 A1 Fecha: 10-jun-10			
6. Título (54) SÍNTESIS Y FORMAS DE SALES NOVEDOSAS DE (R)-5-((E)-2-(PIRROLIDIN-3-ILVINIL)PIRIMIDINA.			
7. Clasificación Internacional (51) A61K 31/00- A61P 25/00- C07D 403/06			
8. Prioridad Si ☒ No ☐		(33) País de Origen US	(32) Fecha 1-dic-08
			(31) Número de Solicitud 61/118,796
9. Comprobante de pago No. 11-0062324 Fecha 28/06/2011 Solicitud Comprobante de pago No. 11-0062323 Fecha 28/06/2011 Reivindicaciones Adicionales			

HOJA ANEXA INVENTORES

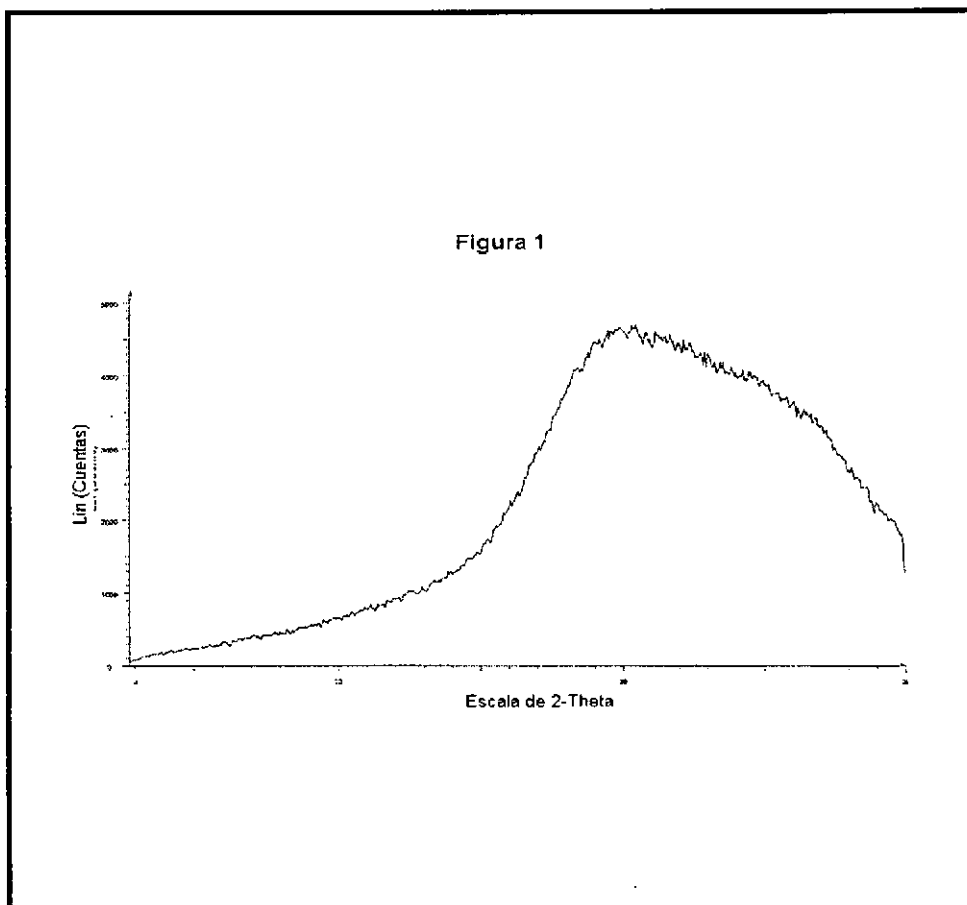
4. INVENTOR(ES) .(72)	Nombres: 5.- MILLER, Craig Harrison 6.-MITCHENER, JR., Joseph Pike 7.- MUNOZ, Julio A. 8.- OTTEN, Pieter Albert Dirección: 5.- 1564 Sharon Road, Winston-Salem, NC 27103, USA. 6.- 3609 Wickersham Lane, Winston-Salem, NC 27106, USA. 7.- 214 Lakeside Drive, Walnut Cove, NC 27052, USA. 8.- 1065 Homestead Place Drive, King, NC 27021, USA. Nacionalidad o Domicilio: 5- CIUDADANO DE EE.UU. 6.- CIUDADANO DE EE.UU. 7.- CIUDADANA DE GUATEMALA 8- CIUDADANO DE EE.UU.
--	---

10.

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ OTROS: PCT/ISA/210 , PCT/ISA/220 Y PCT/ISA/237 CON SU TRADUCCION AL ESPAÑOL

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:

[Handwritten Signature]
C.C. 17.117.818 TP 17.402

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062324

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 14:42:49

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS

NI 830.091.650

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	402980395	28/06/2011	1.274.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081403- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:39:27	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 269

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 28 de 2011 - 14:42:49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062323

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 14:42:49

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS

NI 830.091.650

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	402980395	28/06/2011	1.274.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR UNITARIO	VR CONCEPTO
25	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	675.000.00
				<u>\$675.000.00</u>

SON: **SEISCIENTOS SETENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081403- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:39:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 269

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 28 de 2011 - 14:42:49

(51) International Patent Classification:
C07D 403/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/066078

(22) International Filing Date:
30 November 2009 (30.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/118,796 1 December 2008 (01.12.2008) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AKIREDDY, Srinivasa Rao [IN/US]; 5829 Fox Point Circle, Winston-Salem, NC 27104 (US). BHATTI, Balwinder, Singh [US/US]; 2536 Polo Road, Winston-Salem, NC 27106 (US). CUTHBERTSON, Timothy, J. [US/US]; 2661 Belwick Village, Winston-Salem, NC 27106 (US). DULL, Gary, Maurice [US/US]; 6025 Shallowford Road, Lewisville, NC 27023 (US). MILLER, Craig, Harrison [US/US]; 1564 Sharon Road, Winston-Salem, NC 27103 (US). MITCHENER, JR., Joseph, Pike [US/US]; 3609 Wickersham Lane, Winston-Salem, NC 27106 (US). MUNOZ, Julio, A. [GT/US]; 214 Lakeside Drive, Walnut Cove, NC 27052 (US). OTTEN, Pieter, Albert [US/US]; 1065 Homestead Place Drive, King, NC 27021 (US).

(74) Agent: FIX, Amy, H.; WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE & RICE, PLLC, Patent Docketing, P.O. Box 7037, Atlanta, Georgia 30357 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

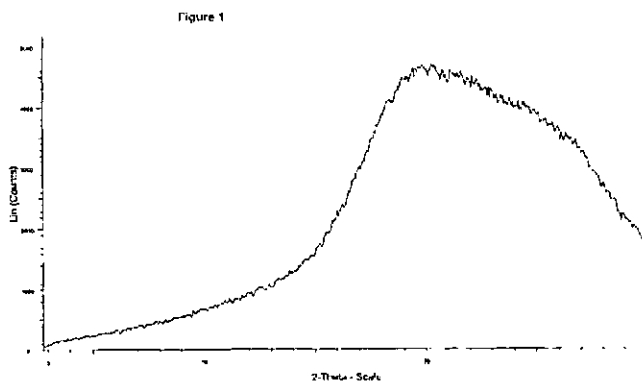
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

[Continued on next page]

(54) Title: SYNTHESIS AND NOVEL SALT FORMS OF (R)-5-((E)-2-(PYRROLIDIN-3-YLVINYL)PYRIMIDINE



(57) Abstract: The present invention relates to the stereospecific synthesis of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, its salt forms, and novel polymorphic forms of these salts.



--- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

**SYNTHESIS AND NOVEL SALT FORMS OF
(R)-5-((E)-2-(PYRROLIDIN-3-YLVINYL)PYRIMIDINE**

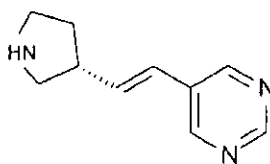
Field of the Invention

5 The present invention relates to a stereospecific synthesis of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, its salt forms, and novel polymorphic forms of these salts. The present invention also includes pharmaceutical compositions of these salt forms as well as methods for treating a wide variety of conditions and disorders, including pain, inflammation, and conditions and disorders associated with
10 dysfunction of the central and autonomic nervous systems.

Background of the Invention

 The compound (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine is a neuronal nicotinic receptor (NNR) agonist with selectivity for the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic subtype over
15 other nicotinic subtypes, for example, the $\alpha 7$ subtype, the ganglionic, and the muscle subtypes. (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine provides benefits in the treatment or prevention of central nervous system (CNS) disorders and pain.

 (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine has the following structural formula:



20 The commercial development of a drug candidate such as (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine involves many steps, including the development of a cost effective synthetic method that is adaptable to a large scale manufacturing process. Commercial development also involves research regarding salt forms of
25 the drug substance that exhibit suitable purity, chemical stability, pharmaceutical properties, and characteristics that facilitate convenient handling and processing. Furthermore, compositions containing the drug substance should have adequate shelf life. That is, they should not exhibit significant changes in physicochemical characteristics such as, but not limited to, chemical composition, water content,
30 density, hygroscopicity, and solubility upon storage over an appreciable period of time. Additionally, reproducible and constant plasma concentration profiles of drug upon administration to a patient are also important factors.

9

Solid salt forms are generally preferred for oral formulations due to their tendency to exhibit these properties in a preferential way; and in the case of basic drugs such as (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, acid addition salts are often the preferred salt form. However, different salt forms vary greatly in their ability to impart these properties, and such properties cannot be predicted with reasonable accuracy. For example, some salts are solids at ambient temperatures, while other salts are liquids, viscous oils, or gums at ambient temperatures. Furthermore, some salt forms are stable to heat and light under extreme conditions and others readily decompose under much milder conditions. Thus, the development of a suitable acid addition salt form of a basic drug for use in a pharmaceutical composition is a highly unpredictable process.

The synthesis of 5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine and its hemi-galactarate salt, its separation by chiral chromatography into optical isomers and the galatarate salts of the isomers are disclosed in published WO 04/078752 and U.S. Patent No. 7,098,331, each of which is incorporated by reference. However, stereospecific syntheses of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, which are scalable to a large-scale production, are desirable. Furthermore, because (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine in the free base form is a viscous oil with limited water solubility and stability, there is a need for salt forms that display improved properties, including purity, stability, solubility, and bioavailability. Preferential characteristics of these novel salt forms include those that would increase the ease or efficiency of manufacture of the active ingredient and its formulation into a commercial product. Lastly, there is a need for stable polymorphic forms of these salts that allows for an increase the ease or efficiency of manufacture of the active ingredient and its formulation into a commercially product.

Summary of the Invention

One aspect of the present invention is an acid addition salt of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. In certain embodiments, the acid is selected from hydrochloric, sulfuric, methanesulfonic, maleic, phosphoric, 1-hydroxy-2-naphthoic, ketoglutaric, malonic, L-tartaric, fumaric, citric, L-malic, hippuric, L-lactic, benzoic, succinic, adipic, acetic, nicotinic, propionic, orotic, 4-hydroxybenzoic, di-p-toluoyl-D-tartaric, di-p-anisoyl-D-tartaric, di-benzoyl-D-tartaric, 10-camphorsulfonic, camphoric, or phencyphos.

One aspect of the invention is a maleic acid salt of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. Another aspect of the invention is an orotic acid salt of (R)-5-((E)-

2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. A further aspect of the invention is a citric acid salt of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine.

One aspect of the invention is a (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate. Another aspect of the invention is a crystalline polymorph of (R)-5-
5 ((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate.

On aspect of the invention is a stereospecific synthesis of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. Other aspects and embodiments of the present invention will be described herein. The scope of the present invention includes combinations of aspects, embodiments, and preferences.

10

Brief Description of the Figures

Figure 1 is an XRPD pattern of amorphous form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate.

Figure 2 is an XRPD pattern of Form I (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine
15 mono-citrate.

Figure 3 is an XRPD pattern of Form II (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate.

Figure 4 is an XRPD pattern of Form III (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate.

Figure 5 is an XRPD pattern of Form IV (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine
20 mono-citrate.

Figure 6 is an XRPD pattern of Form I (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate.

Figure 7 is an XRPD pattern of Form I (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine
25 mono-maleate.

Figure 8 is an XRPD pattern of Form II (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate.

Detailed Description

30 Definitions

The following definitions are meant to clarify, but not limit, the terms defined. If a particular term used herein is not specifically defined, such term should not be considered indefinite. Rather, terms are used within their accepted meanings.

The phrase "compounds of the present invention" as used herein refers to
35 (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or an acid addition salt thereof. The acid is selected from hydrochloric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, maleic acid,

phosphoric acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, ketoglutaric acid, malonic acid, L-tartaric acid, fumaric acid, citric acid, L-malic acid, hippuric acid, L-lactic acid, benzoic acid, succinic acid, adipic acid, acetic acid, nicotinic acid, propionic acid, orotic acid, 4-hydroxybenzoic acid, di-p-toluoyl-D-tartaric acid, di-p-anisoyl-D-tartaric acid, di-benzoyl-D-tartaric acid, 10-camphorsulfonic acid, camphoric acid, or 2-hydroxy-5,5-dimethyl-4-phenyl-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-one (phencyphos). The phrase includes a hydrate or a solvate form.

Further, as used herein, the term "compound" may be used to mean the free base form, or alternatively, a salt form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, depending on the context, which will be readily apparent. Those skilled in the art will be able to distinguish the difference.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" refers to carrier(s), diluent(s), excipient(s) or salt forms that are compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient of the pharmaceutical composition.

As used herein, the term "pharmaceutical composition" refers to a compound of the present invention optionally admixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients, or adjuvants. Pharmaceutical compositions preferably exhibit a degree of stability to environmental conditions so as to make them suitable for manufacturing and commercialization purposes.

As used herein, the terms "effective amount," "therapeutic amount," or "effective dose" refer to an amount of active ingredient sufficient to elicit the desired pharmacological or therapeutic effects, thus resulting in effective prevention or treatment of a disorder. Prevention of a disorder may be manifested by delaying or preventing the progression of the disorder, as well as delaying or preventing the onset of the symptoms associated with the disorder. Treatment of the disorder may be manifested by a decrease or elimination of symptoms, inhibition or reversal of the progression of the disorder, as well as any other contribution to the well being of the patient.

The effective dose can vary, depending upon factors such as the condition of the patient, the severity of the symptoms of the disorder, and the manner in which the pharmaceutical composition is administered. Typically, to be administered in an effective dose, compounds are required to be administered in an amount of less than 5 mg/kg of patient weight. Often, the compounds may be administered in an amount from less than about 1 mg/kg patient weight to less than about 100 µg/kg of patient

weight, and occasionally between about 10 µg/kg to less than 100 µg/kg of patient weight. The foregoing effective doses typically represent that amount administered as a single dose, or as one or more doses administered over a 24 hours period. For human patients, the effective dose of the compounds may require administering the compound in an amount of at least about 1mg/24 hr/patient, but not more than about 1000 mg/24 hr/patient, and often not more than about 500 mg/ 24 hr/ patient.

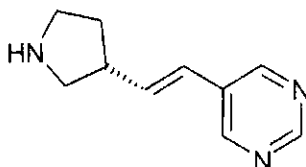
As used herein, the phrase "substantially crystalline" includes greater than 20%, preferably greater than 30%, and more preferably greater than 40% (e.g. greater than any of 50, 60, 70, 80, or 90%) crystalline.

The term "stability" as defined herein includes chemical stability and solid state stability, where the phrase "chemical stability" includes the potential to store salts of the invention in an isolated form, or in the form of a formulation in which it is provided in admixture with pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients, or adjuvants, such as in an oral dosage form, such as a tablet, capsule, or the like, under normal storage conditions, with an insignificant degree of chemical degradation or decomposition, and the phrase "solid state stability", includes the potential to store salts of the invention in an isolated solid form, or in the form of a solid formulation in which it is provided in admixture with pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients, or adjuvants, such as in an oral dosage form, such as a tablet, capsule, or the like, under normal storage conditions, with an insignificant degree of solid state transformation, such as crystallization, recrystallization, solid state phase transition, hydration, dehydration, solvation, or desolvation.

Examples of "normal storage conditions" include one or more of temperatures of between -80 °C and 50 °C, preferably between 0 °C and 40 °C and more preferably ambient temperatures, such as 15 °C to 30 °C, pressures of between 0.1 and 2 bars, preferably at atmospheric pressure, relative humidity of between 5 and 95%, preferably 10 to 60%, and exposure to 460 lux or less of UV/visible light, for prolonged periods, such as greater than or equal to six months. Under such conditions, salts of the invention may be found to be less than 5%, more preferably less than 2%, and especially less than 1%, chemically degraded or decomposed, or solid state transformed, as appropriate. The skilled person will appreciate that the above-mentioned upper and lower limits for temperature, pressure, and relative humidity represent extremes of normal storage conditions, and that certain combinations of these extremes will not be experienced during normal storage (e.g. a temperature of 50 °C and a pressure of 0.1 bar).

Compounds

One embodiment of the present invention includes (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine (Formula I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



Formula I

In one embodiment, the compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is substantially pure. In one embodiment, the compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is substantially free of (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. In one embodiment, the compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is present in an amount of about 75% by weight compared to (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, preferably greater than 85% by weight, more preferably greater than 95% by weight, more preferably greater than 98% by weight, and most preferably 99% by weight or greater.

One embodiment of the present invention includes a method for the preparation of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof containing less than 25%, preferably less than 15%, more preferably less than 5%, even more preferably less than 2%, and most preferably less than 1% of (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine by weight. Another embodiment of the present invention includes a method for the preparation of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof containing less than 25%, preferably less than 15%, more preferable less than 5%, even more preferably less than 2%, and most preferably less than 1% of (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine by weight, without the use of a chiral chromatographic separation step.

One embodiment of the present invention includes a method for the preparation of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof containing less than 25%, preferably less than 15%, more preferably less than 5%, even more preferably less than 2%, and most preferably less than 1% of (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine by weight. Another embodiment of the present invention includes a method for the preparation of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof containing less than 25%, preferably less than 15%, more preferable less than 5%, even more preferably less than 2%, and most preferably less than 1% of (S)-5-

((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine by weight, without the use of a chiral chromatographic separation step. Thus, in one embodiment of the present invention, a method for the manufacture of substantially pure (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine is provided, without reliance upon chromatographic separation.

5 One embodiment of the present invention includes a method of manufacturing a compound of the present invention on a commercial scale, namely where the method is fully validated cGMP commercial scale active pharmaceutical ingredient (API) manufacturing, with reference to 21 CFR Parts 210 and 211, herein incorporated by reference.

10 One embodiment of the present invention includes use of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament.

One embodiment of the present invention includes a method for the treatment or prevention of a variety of disorders and dysfunctions, comprising
15 administering to a mammal in need of such treatment, a therapeutically effective amount of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. More specifically, the disorder or dysfunction may be selected from the group consisting of CNS disorders, inflammation, inflammatory response associated with bacterial and/or viral infection, pain, metabolic syndrome,
20 autoimmune disorders or other disorders described in further detail herein. Another embodiment of the present invention includes compounds that have utility as diagnostic agents and in receptor binding studies as described herein.

One embodiment of the present invention includes a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more
25 pharmaceutically acceptable carrier. One embodiment of the present invention includes the use of a pharmaceutical composition of the present invention in the manufacture of a medicament for treatment of central nervous system disorders and dysfunctions. Another embodiment of the present invention includes (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof with
30 reference to any one of the Examples. Another embodiment of the present invention includes (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an active therapeutic substance. Another embodiment of the present invention includes (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a
35 pharmaceutically acceptable salt thereof for use to modulate an NNR in a subject in need thereof. Another embodiment of the present invention includes (R)-5-((E)-2-

pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prevention of conditions or disorders mediated by NNR. Another embodiment of the present invention includes a use (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use of modulating NNR in a subject in need thereof. Another embodiment of the present invention includes a use of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prevention of conditions or disorders mediated by NNR. Another embodiment of the present invention includes a method of modulating NNR in a subject in need thereof through the administration of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structure except for the replacement of a hydrogen atom by deuterium or tritium, or the replacement of a carbon atom by ^{13}C or ^{14}C , or the replacement of a nitrogen atom by ^{15}N , or the replacement of an oxygen atom with ^{17}O or ^{18}O are within the scope of the invention. Such isotopically labeled compounds are useful as research or diagnostic tools.

As noted herein, the present invention includes specific representative compounds, which are identified herein with particularity. The compounds of this invention may be made by a variety of methods, including well-known standard synthetic methods. Illustrative general synthetic methods are set out below and then specific compounds of the invention are prepared in the working Examples.

In all of the examples described below, protecting groups for sensitive or reactive groups are employed where necessary in accordance with general principles of synthetic chemistry. Protecting groups are manipulated according to standard methods of organic synthesis (T. W. Green and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)). These groups are removed at a convenient stage of the compound synthesis using methods that are readily apparent to those skilled in the art. The selection of processes as well as the reaction conditions and order of their execution shall be consistent with the preparation of compounds of the present invention.

The present invention also provides a method for the synthesis of compounds useful as intermediates.

35

General Synthetic Methods

One aspect of the present invention includes the method for the stereospecific synthesis of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine (11) outlined in Scheme 1. Commercially available *tert*-butyl (R)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (compound 1) is treated with methanesulfonyl chloride to give *tert*-butyl (R)-3-(methylsulfonyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate (compound 2), which then is reacted with diethylmalonate and a suitable base (e.g., potassium *tert*-butoxide or sodium ethoxide) to give diethyl (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonate (compound 3) with inverted stereochemistry around the chiral carbon.

Suitable solvents for these reactions may be selected from the group of toluene, xylenes, 1-methyl-2-pyrrolidinone, dimethylformamide, dimethylacetamide, ethanol, *tert*-butanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, and mixtures thereof. In one embodiment the solvent for the methanesulfonic ester formation is toluene, and the solvent for the malonate displacement is 1-methyl-2-pyrrolidinone. In another embodiment the solvent for the malonate displacement is ethanol. Suitable bases for these reactions may be selected from the group of triethylamine, diethylisopropylamine, diisopropylethylamine, potassium *tert*-butoxide, sodium metal, sodium hydride, sodium ethoxide, potassium hydride and lithium hydride. In one embodiment the base for the methanesulfonic ester formation is triethylamine, and the base for the malonate displacement is potassium *tert*-butoxide. In another embodiment the base for the malonate displacement is sodium ethoxide.

Hydrolysis of diester 3 with aqueous potassium hydroxide yields (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonic acid (compound 4), which is decarboxylated to afford (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)acetic acid (compound 5). Suitable solvents for these reactions may be selected from the group of water, ethanol, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethylacetamide, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, 1-methyl-2-pyrrolidinone, toluene, dimethylsulfoxide, and mixtures thereof. In one embodiment the solvent for the ester hydrolysis is aqueous tetrahydrofuran, and the solvent for the decarboxylation is 1-methyl-2-pyrrolidinone. In another embodiment the solvent for the ester hydrolysis is ethanol, and the solvent for the decarboxylation is a mixture of dimethylsulfoxide and toluene. Suitable bases for the hydrolysis reaction may be selected from the group of potassium hydroxide, sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, barium hydroxide and cesium carbonate. In one embodiment the base is potassium hydroxide. Reduction of compound 5 gives *tert*-butyl (R)-3-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (compound 6), which may be reacted with methanesulfonyl chloride and then sodium iodide to give *tert*-butyl (R)-3-(2-

(methylsulfonyloxy)ethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (compound 7) and *tert*-butyl (R)-3-(2-iodoethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (compound 8), respectively. Suitable solvents for the reduction reaction may be selected from the group of tetrahydrofuran, ether, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, and mixtures thereof. In one embodiment the solvent is tetrahydrofuran. Suitable reducing agents may be selected from the group of borane, diborane, borane-tetrahydrofuran complex, borane-dimethyl ether complex and borane-dimethylsulfide complex. Suitable solvents for the methanesulfonic ester formation may be selected from the group of toluene, xylenes, ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, and mixtures thereof. In one embodiment the solvent for the methanesulfonic ester formation is toluene. Suitable bases for the methanesulfonic ester formation may be selected from the group of triethylamine, diethylisopropylamine and diisopropylethylamine. In one embodiment the base for the methanesulfonic ester formation is triethylamine. Suitable solvents for the iodide displacement may be selected from the group of 1-methyl-2-pyrrolidinone, dimethylformamide, dimethylacetamide, ethanol, *tert*-butanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, dimethylsulfoxide, and mixtures thereof. In one embodiment the solvent for the iodide displacement is 1,2-dimethoxyethane.

Finally, treatment of compound 8 with potassium *tert*-butoxide gives of compound 9. Suitable solvents for this reaction may be selected from the group of 1,2-dimethoxyethane, 1-methyl-2-pyrrolidinone, dimethylformamide, dimethylacetamide, ethanol, tetrahydrofuran, dioxane and mixtures thereof. In one embodiment the solvent is 1,2-dimethoxyethane. Suitable bases for this reaction may be selected from the group of potassium *tert*-butoxide, sodium ethoxide and diazabicycloundecane. In another embodiment the base is potassium *tert*-butoxide.

Palladium-catalyzed coupling of compound 9 with 5-bromopyrimidine yields (R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine (10), which is de-protected in the final step to give (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine (11). Suitable solvents for the palladium-catalyzed coupling reaction may be selected from the group of 1-methyl-2-pyrrolidinone, dimethylformamide, dimethylacetamide and acetonitrile. In one embodiment the solvent is dimethylacetamide. Suitable bases for the palladium catalyzed coupling reaction may be selected from the group of triethylamine, diethylisopropylamine, diisopropylethylamine, and sodium acetate. In one embodiment the base is sodium acetate. Suitable phosphine ligands for the palladium catalyzed coupling reaction may be selected from the group of tri-*n*-butylphosphine, tri-*tert*-butylphosphine, tricyclohexylphosphine, triphenylphosphine,

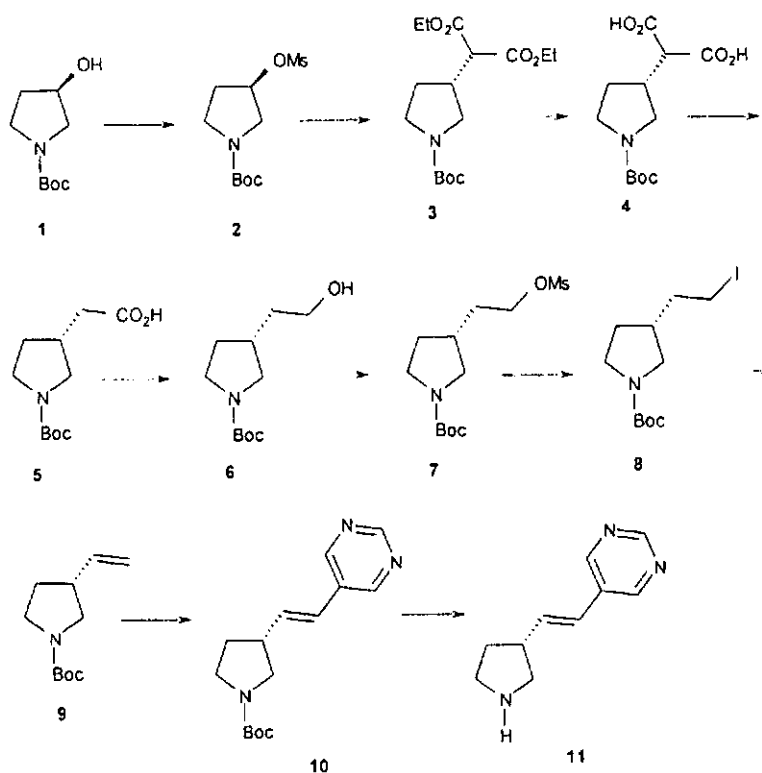
tri-o-tolylphosphine and 1, 1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene. In one embodiment the phosphine ligand is 1, 1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene. Suitable palladium catalysts for the palladium catalyzed coupling reaction may be selected from the group of palladium acetate, palladium chloride and dipalladium tris(dibenzylacetone).

- 5 In one embodiment the palladium catalyst is palladium acetate. Suitable solvents for the de-protection reaction may be selected from the group of water, dichloromethane, chloroform and dichloroethane. In one embodiment the solvent is water. Suitable acids for the de-protection reaction may be selected from the group of trifluoroacetic acid, hydrochloric acid and sulfuric acid. In one embodiment the
- 10 acid is hydrochloric acid.

Those skilled in the art of organic synthesis will appreciate that there exist multiple means of producing compounds of the present invention which are labeled with a radioisotope appropriate to various diagnostic uses. For example, coupling of ^{11}C -labeled 5-bromopyrimidine with compound 9 or followed by

15 removal of the protecting group as described will produce a compound suitable for use in positron emission tomography.

Scheme 1



Salt Forms

One aspect of the present invention relates to novel salt forms of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine in the free base form is a viscous oil with limited water solubility. However, the free base will react with both inorganic and organic acids to make certain acid addition salts that have physical properties that are advantageous for the preparation of pharmaceutical compositions such as crystallinity, water solubility, and stability toward chemical degradation. Typically these salt forms are pharmaceutically acceptable salts.

One aspect of the present invention includes acid addition salts of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. The acid is selected from hydrochloric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, maleic acid, phosphoric acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, ketoglutaric acid, malonic acid, L-tartaric acid, fumaric acid, citric acid, L-malic acid, hippuric acid, L-lactic acid, benzoic acid, succinic acid, adipic acid, acetic acid, nicotinic acid, propionic acid, orotic acid, 4-hydroxybenzoic acid, di-p-toluoyl-D-tartaric acid, di-p-anisoyl-D-tartaric acid, di-benzoyl-D-tartaric acid, 10-camphorsulfonic acid, camphoric acid, and phenylphosphonic acid. The present invention also includes hydrates and solvates of these salt forms.

The stoichiometry of the salts comprising the present invention can vary. For example, it is typical that the molar ratio of acid to (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine is 1:2 or 1:1, but other ratios, such as 3:1, 1:3, 2:3, 3:2 and 2:1, are possible. Depending upon the manner by which the salts described herein are formed, the salts can have crystal structures that occlude solvents that are present during salt formation. Thus, the salts can occur as hydrates and other solvates of varying stoichiometry of solvent relative to (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine.

In one embodiment of the present invention, the salt has a stoichiometry of acid to (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine of 1:2. In another embodiment, the salt has a stoichiometry of acid to (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine of 1:1.

Another embodiment of the present invention includes (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate or a hydrate or solvate thereof. Another embodiment of the present invention includes (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate or a hydrate or solvate thereof. Another embodiment of the present invention includes (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate or a hydrate or solvate thereof.

A further aspect of the present invention comprises processes for the preparation of the salts. The precise conditions under which the salts are formed

may be empirically determined. The salts may be obtained by crystallization under controlled conditions.

The method for preparing the salt forms can vary. The preparation of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine salt forms typically involves:

- 5 (i) mixing the free base, or a solution of the free base of suitably pure (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine in a suitable solvent, with any of the acids in pure form or as a solution of any of the acids in a suitable solvent, typically 0.5 to 1 equivalents of the acid,
- (ii) (a) cooling the resulting salt solution if necessary to cause precipitation, or
- 10 (ii) (b) adding a suitable anti-solvent to cause precipitation, or
- (ii) (c) evaporating the first solvent and adding a new solvent and repeating either steps (ii) (a) or step (ii) (b), and
- (iii) filtering to collect the salt, and optional recrystallization.

- The stoichiometry, solvent mix, solute concentration, and temperature
- 15 employed can vary. Representative solvents that can be used to prepare or recrystallize the salt forms include, without limitation, ethanol, methanol, isopropyl alcohol, isopropyl acetate, acetone, ethyl acetate, toluene, water, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, tert-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, dichloromethane, n-heptane, and acetonitrile.

- 20 One embodiment of the present invention comprises the hydrochloric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, maleic acid, phosphoric acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, ketoglutaric acid, malonic acid, L-tartaric acid, fumaric acid, citric acid, L-malic acid, hippuric acid, L-lactic acid, benzoic acid, succinic acid, adipic acid, acetic acid, nicotinic acid, propionic acid, orotic acid, 4-hydroxybenzoic acid, di-p-toluoyl-D-tartaric acid, di-p-anisoyl-D-tartaric acid, di-benzoyl-D-tartaric acid, 10-camphorsulfonic acid, camphoric acid, and phencyphos salts of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine in substantially crystalline form.

- The degree (%) of crystallinity may be determined by the skilled person using x-ray powder diffraction (XRPD). Other techniques, such as solid state NMR, FT-IR,
- 30 Raman spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC) and microcalorimetry, may also be used. For compounds of the current invention, it has been found to be possible to produce salts in forms which are greater than 80% crystalline.

- Several of these crystalline salts demonstrated stability sufficient to establish their promise in the production of pharmaceutical preparations. Such stability can be
- 35 demonstrated in a variety of ways. Propensity to gain and release atmospheric moisture can be assessed by dynamic vapor sorption (DVS). Stability to elevated

temperatures and humidity can be studied by storing the solid salts at 40 °C/75%RH for up to eight days, and then re-examining each by weight, appearance under the microscope, and XRPD.

5 Polymorphs

The compounds of the present invention may crystallize in more than one form, a characteristic known as polymorphism, and such polymorphic forms ("polymorphs") are within the scope of the present invention. Polymorphism generally can occur as a response to changes in temperature, pressure, or both.

10 Polymorphism can also result from variations in the crystallization process. Polymorphs can be distinguished by various physical characteristics known in the art such as XRPD patterns (diffractograms), solubility in various solvents, and melting point.

The present invention includes various polymorphic forms of the salt forms of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, including hydrates and solvates of the salts. Such polymorphic forms are characterized by their x-ray powder diffraction (XRPD) patterns (diffractograms).

One embodiment of the present invention includes a crystalline form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate. Another embodiment of the present invention includes an amorphous form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate. Another embodiment of the present invention includes an amorphous form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 1.

One embodiment of the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form I characterized by a XRPD pattern comprising at least one of the following peaks:

2θ
5.27
10.03
13.77
21.73

Another embodiment, the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form I whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 2.

One embodiment of the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form II characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising at least one of the following peaks:

2θ
11.02
20.01
22.06
24.66
32.13
33.35
34.61
35.96
38.65
40.23

5

Another embodiment, the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form II whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 3.

One embodiment of the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form III characterized by a XRPD pattern comprising at least one of the following peaks:

10

2θ
9.43
12.24
16.24
18.38
19.18
19.48
21.52
22.89
23.08
24.28
30.77
31.27
32.36
33.09
34.86
37.26
37.63
39.47

Another embodiment, the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form III whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 4.

- 5 One embodiment of the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form IV characterized by a XRPD pattern comprising at least one of the following peaks:

2θ
5.05
10.81
14.06
15.20
17.43
23.57
24.21
25.52
26.95

- 10 Another embodiment, the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form IV whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 5

One embodiment of the present invention includes a crystalline form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate.

- 15 One embodiment of the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate Form I characterized by a XRPD pattern comprising at least one of the following peaks:

2θ
2.55
6.54
8.66
13.26
14.56
15.98
17.47
18.53
19.30
20.26
21.05

22.02
23.14
24.32
25.56
26.87
27.84
28.76
29.53

Another embodiment, the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate Form I whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 6.

5 One embodiment of the present invention includes a crystalline form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate.

One embodiment of the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate Form I characterized by a XRPD pattern comprising at least one of the following peaks:

10

2 θ
12.81
16.09
18.00
19.07
24.49
26.40
26.04
27.88

Another embodiment, the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate Form I whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 7.

15 One embodiment of the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate Form II characterized by a XRPD pattern comprising at least one of the following peaks:

2 θ
4.31
16.56
18.29
18.78
19.64

20.27
21.02
21.46
21.90
22.43
22.86
25.40
25.73
26.15
26.56
27.40
28.59
29.57

Another embodiment, the present invention includes a polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate Form II whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 8

5 As noted, the salt forms of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine may exist in solvated, for example hydrated, as well as unsolvated forms. The present invention encompasses all such forms.

10 The present invention also includes isotopically labeled compounds wherein one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine, and chlorine, such as ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, and ¹⁷O. Such isotopically labeled compounds are useful as research or diagnostic tools.

15

Pharmaceutical Compositions

20 Although it is possible to administer the compound of the present invention in the form of a bulk active chemical, it is preferred to administer the compound in the form of a pharmaceutical composition or formulation. Thus, one aspect the present invention includes pharmaceutical compositions comprising the compound of the present invention and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. Another aspect of the invention provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition, including admixing the compound of the present invention with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or
25 excipients.

 The manner in which the compound of the present invention is administered

can vary. The compound of the present invention is preferably administered orally. Preferred pharmaceutical compositions for oral administration include tablets, capsules, caplets, syrups, solutions, and suspensions. The pharmaceutical compositions of the present invention may be provided in modified release dosage forms such as time-release tablet and capsule formulations.

The pharmaceutical compositions can also be administered via injection, namely, intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intraperitoneally, intraarterially, intrathecally, and intracerebroventricularly. Intravenous administration is a preferred method of injection. Suitable carriers for injection are well known to those of skill in the art and include 5% dextrose solutions, saline, and phosphate buffered saline.

The formulations may also be administered using other means, for example, rectal administration. Formulations useful for rectal administration, such as suppositories, are well known to those of skill in the art. The compounds can also be administered by inhalation, for example, in the form of an aerosol; topically, such as, in lotion form; transdermally, such as, using a transdermal patch (for example, by using technology that is commercially available from Novartis and Alza Corporation), by powder injection, or by buccal, sublingual, or intranasal absorption.

Pharmaceutical compositions may be formulated in unit dose form, or in multiple or subunit doses

The administration of the pharmaceutical compositions described herein can be intermittent, or at a gradual, continuous, constant or controlled rate. The pharmaceutical compositions may be administered to a warm-blooded animal, for example, a mammal such as a mouse, rat, cat, rabbit, dog, pig, cow, or monkey; but advantageously is administered to a human being. In addition, the time of day and the number of times per day that the pharmaceutical composition is administered can vary.

The compound of the present invention may be used in the treatment of a variety of disorders and conditions and, as such, may be used in combination with a variety of other suitable therapeutic agents useful in the treatment or prophylaxis of those disorders or conditions. Thus, one embodiment of the present invention includes the administration of the compound of the present invention in combination with other therapeutic compounds. For example, the compound of the present invention can be used in combination with other NNR ligands (such as varenicline), antioxidants (such as free radical scavenging agents), antibacterial agents (such as penicillin antibiotics), antiviral agents (such as nucleoside analogs, like zidovudine

and acyclovir), anticoagulants (such as warfarin), anti-inflammatory agents (such as NSAIDs), anti-pyretics, analgesics, anesthetics (such as used in surgery), acetylcholinesterase inhibitors (such as donepezil and galantamine), antipsychotics (such as haloperidol, clozapine, olanzapine, and quetiapine), immuno-suppressants (such as cyclosporin and methotrexate), neuroprotective agents, steroids (such as steroid hormones), corticosteroids (such as dexamethasone, predisone, and hydrocortisone), vitamins, minerals, nutraceuticals, anti-depressants (such as imipramine, fluoxetine, paroxetine, escitalopram, sertraline, venlafaxine, and duloxetine), anxiolytics (such as alprazolam and buspirone), anticonvulsants (such as phenytoin and gabapentin), vasodilators (such as prazosin and sildenafil), mood stabilizers (such as valproate and aripiprazole), anti-cancer drugs (such as anti-proliferatives), antihypertensive agents (such as atenolol, clonidine, amlodipine, verapamil, and olmesartan), laxatives, stool softeners, diuretics (such as furosemide), anti-spasmodics (such as dicyclomine), anti-dyskinetic agents, and anti-ulcer medications (such as esomeprazole). Such a combination of pharmaceutically active agents may be administered together or separately and, when administered separately, administration may occur simultaneously or sequentially, in any order. The amounts of the compounds or agents and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired therapeutic effect.

The administration in combination of a compound of the present invention with other treatment agents may be in combination by administration concomitantly in: (1) a unitary pharmaceutical composition including both compounds, or (2) separate pharmaceutical compositions each including one of the compounds. Alternatively, the combination may be administered separately in a sequential manner wherein one treatment agent is administered first and the other second. Such sequential administration may be close in time or remote in time.

Another aspect of the present invention includes combination therapy comprising administering to the subject a therapeutically or prophylactically effective amount of the compound of the present invention and one or more other therapy including chemotherapy, radiation therapy, gene therapy, or immunotherapy.

Method of Treatment

(R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing such can be used for the prevention or treatment of various conditions or disorders for which other types of nicotinic compounds have been proposed or are shown to be useful as therapeutics,

such as CNS disorders, inflammation, inflammatory response associated with bacterial and/or viral infection, pain, metabolic syndrome, autoimmune disorders or other disorders described in further detail herein. This compound can also be used as a diagnostic agent in receptor binding studies (*in vitro* and *in vivo*). Such

5 therapeutic and other teachings are described, for example, in references previously listed herein, including Williams et al., *Drug News Perspec.* **7(4)**: 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1)**: 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1)**: 79-100 (1996), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp.*

10 *Ther.* **291**: 390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91**: 1447 (1999), Lavand'homme and Eisenbach, *Anesthesiology* **91**: 1455 (1999), Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40(28)**: 4169-94 (1997), Bannon et al., *Science* **279**: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, and U.S. Patent Nos. 5,583,140 to Bencherif et al., 5,597,919 to Dull et al., 5,604,231 to Smith et al. and 5,852,041 to

15 Cosford et al.

CNS disorders

(R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical compositions containing such are useful in the

20 treatment or prevention of a variety of CNS disorders, including neurodegenerative disorders, neuropsychiatric disorders, neurologic disorders, and addictions. The compounds and their pharmaceutical compositions can be used to treat or prevent cognitive impairments and dysfunctions, age-related and otherwise: attentional disorders and dementias, including those due to infectious agents or metabolic

25 disturbances; to provide neuroprotection; to treat convulsions and multiple cerebral infarcts; to treat mood disorders, compulsions and addictive behaviors; to provide analgesia; to control inflammation, such as mediated by cytokines and nuclear factor kappa B; to treat inflammatory disorders; to provide pain relief; and to treat infections, as anti-infectious agents for treating bacterial, fungal, and viral infections.

30 Among the disorders, diseases and conditions that the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention can be used to treat or prevent are: age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease,

35 cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic

brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia,

- 5 Parkinsonism including Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob
- 10 disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia,
- 15 narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, and eating disorders.

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

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

The above conditions and disorders are discussed in further detail, for example, in the American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Inflammation

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

Inflammatory conditions that can be treated or prevented by administering the compounds described herein include, but are not limited to, chronic and acute inflammation, psoriasis, endotoxemia, gout, acute pseudogout, acute gouty arthritis, arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, allograft rejection, chronic transplant

rejection, asthma, atherosclerosis, mononuclear-phagocyte dependent lung injury, idiopathic pulmonary fibrosis, atopic dermatitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome, acute chest syndrome in sickle cell disease, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, acute cholangitis, aphtheous stomatitis, pouchitis, glomerulonephritis, lupus nephritis, thrombosis, and graft vs. host reaction.

Inflammatory Response Associated with Bacterial and/or Viral Infection

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

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

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

Pain

The compounds of the present invention and their pharmaceutical compositions are particularly useful in treating and preventing pain, including acute, persistent, and chronic pain. The pain types and painful conditions that can be

treated or prevented using the compounds and their pharmaceutical compositions include nociceptive pain, neurologic pain, neuropathic pain, female-specific pain, inflammatory pain, fibromyalgia, post-operative pain, pain due to medical condition (such as AIDS or other disorder), arthritis pain, temporomandibular joint disorder, burn pain, injury pain, back pain, sciatica, foot pain, headache, abdominal pain, muscle and connective tissue pain, joint pain, breakthrough pain, cancer pain, somatic pain, visceral pain, chronic fatigue syndrome, psychogenic pain, and pain disorder.

Neuropathic pain syndromes are the consequence of abnormal changes occurring within pain signaling systems of both the peripheral and central nervous system. Their diverse etiology and symptomatology have traditionally rendered them particularly difficult to treat with any consistency. Examples of neuropathic pain syndromes include those attributed to trigeminal or herpetic neuralgia, peripheral neuropathies (diabetic neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy), post-herpetic neuralgia, entrapment neuropathies (carpel-tunnel syndrome), radiculopathy, complex regional pain syndrome, causalgia, low back pain, spontaneous pain (pain without an external stimulus), and deafferentation syndromes such as brachial plexus avulsion and spinal cord injury. Hyperalgesia (strong pain associated with a mild stimulus), allodynia (pain due associated with an innocuous stimulus), paresthesias (sensation of numbness or pricking in the absence of an external stimulus), and dysesthesia (spontaneous or evoked unpleasant abnormal sensations) are also typically characterized as types of neuropathic pain. The compounds of the present invention and their pharmaceutical compositions are particularly useful in treating and preventing these neuropathic pain types and associated conditions.

Other Disorders

In addition to treating CNS disorders, inflammation, and pain, the compounds of the present invention can be also used to prevent or treat certain other conditions, diseases, and disorders in which NNRs play a role. Examples include autoimmune disorders such as lupus, disorders associated with cytokine release, cachexia secondary to infection (e.g., as occurs in AIDS, AIDS related complex and neoplasia), obesity, pemphitis, urinary incontinence, retinal diseases, infectious diseases, myasthenia, Eaton-Lambert syndrome, hypertension, osteoporosis, vasoconstriction, vasodilatation, cardiac arrhythmias, type I diabetes, type II diabetes, bulimia, anorexia, diarrhea, constipation, and ulcers, as well as those

indications set forth in published PCT application WO 98/25619. The compounds of this invention can also be administered to treat convulsions such as those that are symptomatic of epilepsy, and to treat conditions such as syphilis and Creutzfeld-Jakob disease.

5

Diagnostic Uses

The compounds can be used in diagnostic compositions, such as probes, particularly when they are modified to include appropriate labels. The probes can be used, for example, to determine the relative number and/or function of specific
10 receptors, particularly the $\alpha 4\beta 2$ receptor subtype. For this purpose the compounds of the present invention most preferably are labeled with a radioactive isotopic moiety such as ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I or ^{125}I .

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

The compounds can be administered using known techniques. See, for
25 example, U.S. Patent No. 5,969,144 to London *et al.* The compounds can be administered in formulation compositions that incorporate other ingredients, such as those types of ingredients that are useful in formulating a diagnostic composition. Compounds useful in accordance with carrying out the present invention most
30 preferably are employed in forms of high purity. See, U.S. Patent No. 5,853,696 to Elmalch *et al.*

After the compounds are administered to a subject (e.g., a human subject), the presence of that compound within the subject can be imaged and quantified by
35 appropriate techniques in order to indicate the presence, quantity, and functionality of selected NNR subtypes. In addition to humans, the compounds can also be administered to animals, such as mice, rats, dogs, and monkeys. SPECT and PET

imaging can be carried out using any appropriate technique and apparatus. See Villemagne *et al.*, In: Arneric *et al.* (Eds.) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) and U.S. Patent No. 5,853,696 to Elmalch *et al.*

5 The radiolabeled compounds bind with high affinity to selective NNR subtypes (e.g., $\alpha 4\beta 2$) and preferably exhibit negligible non-specific binding to other nicotinic cholinergic receptor subtypes (e.g., those receptor subtypes associated with muscle and ganglia). As such, the compounds can be used as agents for noninvasive imaging of nicotinic cholinergic receptor subtypes within the body of a
10 subject, particularly within the brain for diagnosis associated with a variety of CNS diseases and disorders.

 In one aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to diagnose disease in a subject, such as a human patient. The method involves administering to that patient a detectably labeled compound as described herein, and
15 detecting the binding of that compound to selected NNR subtypes (e.g., $\alpha 4\beta 2$ receptor subtypes). Those skilled in the art of using diagnostic tools, such as PET and SPECT, can use the radiolabeled compounds described herein to diagnose a wide variety of conditions and disorders, including conditions and disorders associated with dysfunction of the central and autonomic nervous systems. Such
20 disorders include a wide variety of CNS diseases and disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia. These and other representative diseases and disorders that can be evaluated include those that are set forth in U.S. Patent No. 5,952,339 to Bencherif *et al.*

 In another aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to
25 monitor selective nicotinic receptor subtypes of a subject, such as a human patient. The method involves administering a detectably labeled compound as described herein to that patient and detecting the binding of that compound to selected nicotinic receptor subtypes namely, the $\alpha 4\beta 2$ receptor subtypes.

30 Receptor Binding

 The compounds of this invention can be used as reference ligands in binding assays for compounds which bind to NNR subtypes, particularly the $\alpha 4\beta 2$ receptor subtypes. For this purpose the compounds of this invention are preferably labeled with a radioactive isotopic moiety such as ^3H , or ^{14}C . Examples of such binding assays are
35 described in detail below.

EXAMPLES

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

5

Example 1: Instrumentation and experimental protocols for characterization of salt forms of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

X-Ray Powder Diffraction (XRPD)

X-Ray Powder Diffraction patterns were collected on a Bruker AXS C2
10 GADDS diffractometer using CuK α radiation (40kV, 40mA), automated XYZ stage, laser video microscope for auto-sample positioning and a HiStar 2-dimensional area detector. X-ray optics consists of a single Göbel multilayer mirror coupled with a pinhole collimator of 0.3mm. The beam divergence (i.e. the effective size of the X-ray beam on the sample) was approximately 4 mm. A θ - θ continuous scan mode
15 was employed with a sample - detector distance of 20 cm which gives an effective 2θ range of 3.2° - 29.7°. Typically the sample would be exposed to the X-ray beam for 120 seconds. Samples run under ambient conditions were prepared as flat plate specimens using powder as received without grinding. Approximately 1-2 mg of the sample was lightly pressed on a glass slide to obtain a flat surface. Samples run
20 under non-ambient conditions were mounted on a silicon wafer with heat-conducting compound. The sample was then heated to the appropriate temperature at ca. 10 °C/min and subsequently held isothermally for about 5 min before data collection was initiated. Peak positions are reported as 2θ with an accuracy of $\pm 0.1^\circ$.

Single Crystal XRD (SXD)

25 Data were collected on a Bruker AXS 1K SMART CCD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystems Cryostream cooling device. Structures were solved using either the SHELXS or SHELXD programs and refined with the SHELXL program as part of the Bruker AXS SHELXTL suite. Unless otherwise stated, hydrogen atoms attached to carbon were placed geometrically and allowed to refine
30 with a riding isotropic displacement parameter. Hydrogen atoms attached to a heteroatom were located in a difference Fourier synthesis and were allowed to refine freely with an isotropic displacement parameter.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectrometry

35 NMR spectra were collected on either a Varian Unity 300 MHz instrument or a Bruker 400MHz instrument equipped with an auto-sampler and controlled by a DRX400 console. Automated experiments were acquired using ICONNMR v4.0.4

(build 1) running with Topspin v 1.3 (patch level 8) using the standard Bruker loaded experiments. For non-routine spectroscopy, data were acquired through the use of Topspin alone.

Melting Point

- 5 A Fisher-Johns hot stage melting point apparatus was used, at a setting corresponding to a heating rate of about 5 °C per min.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

- DSC data were collected on a TA Instruments Q1000 or a Mettler DSC 823e equipped with a 50 position auto-sampler. The instrument was calibrated for energy and temperature calibration using certified indium. Typically 0.5-1.5 mg of each sample, in a pin-holed aluminium pan, was heated at 10 °C/min from 25 °C to 175-200 °C. A nitrogen purge at 30 mL/min was maintained over the sample.

Thermo-Gravimetric Analysis (TGA)

- TGA data were collected on a TA Instruments Q500 TGA equipped with a 16 position auto-sampler or a Mettler TGA/SDTA 851e equipped with a 34 position auto sampler. *TA Instruments Q500*: The instrument was temperature calibrated using certified Alumel. Typically 5-10 mg of each sample was loaded onto a pre-tared platinum crucible and aluminium DSC pan, and was heated at 10 °C/min from ambient temperature to 350 °C. A nitrogen purge at 60 mL/min was maintained over the sample. *Mettler TGA/SDTA 851e*: The instrument was temperature calibrated using certified indium. Typically 5-10 mg of each sample was loaded onto a pre-tared aluminum crucible and was heated at 10 °C/min from ambient temperature to 350 °C. A nitrogen purge at 50 mL/min was maintained over the sample.

Polarized Light Microscopy (PLM)

- 25 Samples were studied on a Leica LM/DM polarized light microscope with a digital video camera for image capture. A small amount of each sample was placed on a glass slide, mounted in immersion oil and covered with a glass slip, the individual particles being separated as well as possible. The sample was viewed with appropriate magnification and partially polarised light, coupled to a λ false-color filter.

Hot Stage Microscopy (HSM)

- Hot Stage Microscopy was carried out using a Leica LM/DM polarized light microscope combined with a Mettler-Toledo MTFP82HT hot-stage and a digital video camera for image capture. A small amount of each sample was placed onto a glass slide with individual particles separated as well as possible. The sample was viewed

with appropriate magnification and partially polarized light, coupled to a λ false-color filter, whilst being heated from ambient temperature typically at 10 °C/min.

Dynamic Vapor Sorption (DVS)

Sorption isotherms were determined using a SMS DVS Intrinsic moisture sorption analyzer controlled by SMS Analysis suite software. The sample temperature was maintained at 25 °C by the instrument controls. The humidity was controlled by mixing streams of dry and wet nitrogen, with a total flow rate of 200 mL/min. The relative humidity was measured by a calibrated Rotronic probe (dynamic range of 1.0-100 %RH), located near the sample. The weight change, (mass relaxation) of the sample as a function of %RH was constantly monitored by the microbalance (accuracy ± 0.005 mg).

Typically a 5-20 mg sample was placed on the tared mesh stainless steel basket under ambient conditions. The sample was loaded and unloaded at 40% RH and 25 °C (typical ambient conditions). A moisture sorption isotherm was performed as outlined below (2 scans giving 1 complete cycle). The standard isotherm was performed at 25 °C at 10% RH intervals over a 0-90% RH range.

DVS Generic method parameters

Parameters	Values
Adsorption - Scan 1	40 - 90
Desorption / Adsorption - Scan 2	90 - Dry, Dry - 40
Intervals (% RH)	10
Number of Scans	2
Flow rate (mL/min)	200
Temperature (°C)	25
Stability (°C/min)	0.2
Sorption Time (hours)	6 hour time out

Samples were recovered after completion of the isotherm and re-analyzed by XRPD.

Water Determination by Karl Fischer (KF)

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

Thermodynamic Aqueous Solubility by HPLC

Aqueous solubility was determined by suspending sufficient compound in water to give a maximum final concentration of ≥ 10 mg/mL of the parent free-form of

the compound. The suspension was equilibrated at 25 °C for 24 h, and then the pH was measured. The suspension was then filtered through a glass fiber C filter into a 96 well plate. The filtrate was then diluted by a factor of 101. Quantitation was by HPLC with reference to a standard solution of approximately 0.1 mg/mL in DMSO.

- 5 Different volumes of the standard, diluted and undiluted sample solutions were injected. The solubility was calculated using the peak areas determined by integration of the peak found at the same retention time as the principal peak in the standard injection. If there was sufficient solid in the filter plate, the XRPD was collected.

10

HPLC method parameters for thermodynamic aqueous solubility method

Type of method:	Reverse phase with gradient elution		
Column:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 µm, 50 x 4.6 mm		
Column Temperature (°C):	25		
Standard Injections (µL):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Test Injections (µL):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Detection:	260, 80		
Wavelength, Bandwidth (nm) :			
Flow Rate (mL/min):	2		
Phase A:	0.1% TFA in water		
Phase B:	0.085% TFA in acetonitrile		
Timetable:	Time (min)	% Phase A	% Phase B
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

Analysis was performed on an Agilent HP1100 series system equipped with a diode array detector and using ChemStation software vB.02.01-SR1.

15 Chemical Purity by HPLC

Purity analysis was performed on an Agilent HP1100 series system equipped with a diode array detector and using ChemStation software vB.02.01-SR1.

HPLC method parameters for chemical purity determination

Sample Preparation	0.5 mg/mL in acetonitrile:water 1:1 (v/v)
Column:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 4.6 mm, 5 µm
Column Temperature (°C):	25
Injection (µL):	5
Detection:	255,90
Wavelength, Bandwidth(nm):	
Flow Rate (mL/min):	1

Phase A:	0.1% TFA in water		
Phase B:	0.085% TFA in acetonitrile		
Timetable:	Time (min)	% Phase A	% Phase B
	0	95	5
	25	5	95
	25.2	95	5
	30	95	5

Ion Chromatography

Data were collected on a Metrohm 761 Advanced Compact IC (for cations) and a Metrohm 861 Advanced Compact IC (for anions) using IC Net software v2.3.

- 5 Samples were prepared as 1000 ppm stocks in DMSO. Samples were diluted to 100 ppm with DMSO prior to testing. Quantification was achieved by comparison with standard solutions of known concentration of the ion being analyzed.

Ion Chromatography method for anions

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

10

Ion Chromatography method for cations

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

pKa Determination and Prediction

Data were collected on a Sirius GlpKa instrument with a D-PAS attachment.

- 15 Measurements were made at 25 °C in aqueous solution by UV and in methanol water mixtures by potentiometry. The titration media was ionic-strength adjusted (ISA) with 0.15 M KCl (aq). The values found in the methanol water mixtures were corrected to 0% co-solvent via Yasuda-Shedlovsky extrapolation. The data were refined using Refinement Pro software v1.0. Prediction of pKa values was made

using ACD pKa prediction software v9.

Log P Determination

Data were collected by potentiometric titration on a Sirius GlpKa instrument using three ratios of octanol:ionic-strength adjusted (ISA) water to generate Log P, Log

- 5 P_{ion}, and Log D values. The data were refined using Refinement Pro software v1.0. Prediction of Log P values was made using ACD v9 and Syracuse KOWWIN v1.67 software.

Example 2. Synthesis of *tert*-butyl (R)-3-(methylsulfonyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate (2)

- 10 Procedure A: To a solution of *tert*-butyl (R)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (200 g, 1.07 mol) and triethylamine (167 g, 1.63 mol) in toluene (700 mL) at -20 to -30 °C was added methanesulfonyl chloride (156 g, 1.36 mol) drop-wise while maintaining the temperature at -10 to -20 °C. The solution was warmed to ambient temperature and allowed to stir. The reaction solution was sampled hourly
- 15 and analyzed by HPLC to establish completion of the reaction. Upon completion of the reaction, the suspension was filtered to remove the triethylamine hydrochloride. The filtrate was washed with ~600 mL of dilute aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried and concentrated under reduced pressure to give **2** as a viscous oil (260 g, 92%) which is used without further purification. ¹H
- 20 NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.27 (m, 1H), 3.44 – 3.76 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

- Procedure B: A reactor was charged with *tert*-butyl (R)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (2.00 kg, 10.7 mol), toluene (8.70 kg) and triethylamine (1.75 kg, 17.3 mol). The reactor was flushed with nitrogen for 15 min. The mixture was stirred and
- 25 cooled to 3 °C. Methanesulfonyl chloride (1.72 kg, mol) was slowly added (over a 2 h period) with continuous ice bath cooling (exothermic reaction) (after complete addition, the temperature was 14 °C). The mixture, now viscous with precipitated triethylamine hydrochloride, was stirred 12 h as it warmed to 20 °C. Both GC and TLC analysis (ninhydrin stain) indicated that no starting material remained. The
- 30 mixture was filtered to remove the triethylamine hydrochloride, and the filtrate was returned to the reactor. The filtrate was then washed (2 x 3 kg) with 5% aqueous sodium bicarbonate, using 15 min of stirring and 15 min of settling time for each wash. The resulting organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The volatiles were removed from the filtrate under vacuum, first at 50 °C for
- 35 4 h and then at ambient temperature for 10 h. The residue weighed 3.00 kg (106%

yield) and was identical by chromatographic and NMR analysis to previously prepared samples, with the exception that it contained toluene.

Example 3. Synthesis of diethyl (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonate (3)

5 Preparation A: To a solution of potassium *tert*-butoxide (187 g, 1.62 mol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1.19 L) was added diethyl malonate (268 g, 1.67 mol) while maintaining the temperature below 35 °C. The solution was heated to 40 °C and stirred for 20-30 min. *tert*-Butyl (R)-3-(methylsulfonyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate (112 g, 420 mmol) was added and the solution was heated to 65 °C and stirred for 6
10 h. The reaction solution was sampled every 2 h and analyzed by HPLC to establish completion of the reaction. Upon completion of reaction (10-12 h), the mixture was cooled to around 25 °C. De-ionized water (250 mL) was added to the solution, and the pH was adjusted to 3-4 by addition of 2N hydrochloric acid (650 mL). The resulting suspension was filtered, and water (1.2 L) and chloroform (1.4 L) were
15 added. The solution was mixed thoroughly, and the chloroform layer was collected and evaporated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was dissolved in hexanes (2.00 L) and washed with deionized water (2 x 1.00 L). The organic layer was concentrated under reduced pressure at 50-55 °C to give a pale yellow oil (252 g) which ¹H NMR analysis indicates to be 49.1% of 3 (123.8 g) along with 48.5%
20 diethyl malonate (122g), and 2% of 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 g). The material was carried forward to the next step without further purification. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.20 (q, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.27 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (t, 6H).

Preparation B: A reactor, maintained under a nitrogen atmosphere, was
25 charged with 200 proof ethanol (5.50 kg) and 21% (by weight) sodium ethoxide in ethanol (7.00 kg, 21.6 mol). The mixture was stirred and warmed to 30 °C. Diethyl malonate (3.50 kg, 21.9 mol) was added over a 20 min period. The reaction mixture was then warmed at 40 °C for 1.5 h. A solution of *tert*-butyl (R)-3-(methylsulfonyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate (3.00 kg of the product from Example 2,
30 Procedure B, 10.7 mol) in 200 proof ethanol (5.50 kg) was added, and the resulting mixture was heated at reflux (78 °C) for 2 h. Both GC and TLC analysis (ninhydrin stain) indicated that no starting material remained. The stirred mixture was then cooled to 25 °C, diluted with water (2.25 kg), and treated slowly with a solution of concentrated hydrochloric acid (1.27 kg, 12.9 mol) in water (5.44 kg). This mixture
35 was washed twice with methyl *tert*-butyl ether (MTBE) (14.1 kg and 11.4 kg), using 15 min of stirring and 15 min of settling time for each wash. The combined MTBE

washes were dried over anhydrous sodium sulfate (1 kg), filtered and concentrated under vacuum at 50 °C for 6 h. The residue (red oil) weighed 4.45 kg and was 49% desired product by GC analysis (62% overall yield from *tert*-butyl (R)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate).

5 **Example 4. Synthesis of (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonic acid (4)**

Procedure A: To a solution of the product of Example 3, Procedure A (232 g), containing 123.8 g (380 mmol) of **3** and 121.8 g (760 mmol) of diethyl malonate, in tetrahydrofuran (1.2 L) was added a 21% potassium hydroxide solution (450 g in
10 0.50 L of deionized water) while maintaining the temperature below 25 °C. The reaction mixture was heated to 45 °C and stirred for 1 h. The reaction solution was sampled every hour and analyzed by HPLC to establish completion of the reaction. Upon completion of reaction (2-3 h), the mixture was cooled to around 25 °C. The aqueous layer was collected and cooled to 5 °C. The pH was adjusted to 2 by
15 addition of 4N hydrochloric acid (750 mL), and the resulting suspension was held at 5 – 10 °C for 30 min. The mixture was filtered, and the filter cake was washed with hexanes (1 L). The aqueous filtrate was extracted with chloroform (1 L) and the chloroform layer was put aside. The solids collected in the filtration step were re-dissolved in chloroform (1 L) by heating to 40 °C. The solution was filtered to
20 remove un-dissolved inorganic solids. The chloroform layers were combined and concentrated under reduced pressure at 50 – 55 °C to give an off-white solid (15 g). The solids were combined and dissolved in ethyl acetate (350 mL) to give a suspension that was warmed to 55 – 60 °C for 2h. The suspension was filtered while hot and the resulting cake washed with ethyl acetate (2 x 150 mL) and hexanes
25 (2 x 250 mL) to give 83.0 g (80.1%) of **4** as a white solid which was used in the next step without further purification. ¹H NMR (d₄-CH₃OH, 400 MHz) δ 3.60 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Procedure B: A solution of the product of Example 3, Procedure B (4.35 kg), containing 2.13 kg (6.47 mol) of **3**, in tetrahydrofuran (13.9 kg) was added to a
30 stirred, cooled solution of potassium hydroxide (1.60 kg, 40.0 mol) in deionized water (2.00 kg) under a nitrogen atmosphere, while maintaining the temperature below 35 °C. The reaction mixture was heated and maintained at 40 - 45 °C for 24 h, by which time GC and TLC analysis indicated that the reaction was complete. The mixture was cooled to 25 °C and washed with MTBE (34 kg), using 15 min of stirring and 15
35 min of settling time. The aqueous layer was collected and cooled to 1 °C. A mixture of concentrated hydrochloric acid (2.61 kg, 26.5 mol) in deionized water (2.18 kg)

was then added slowly, keeping the temperature of the mixture at <15 °C during and for 15 min after the addition. The pH of the solution was adjusted to 3.7 by further addition of hydrochloric acid. The white solid was collected by filtration, washed with water (16 kg), and vacuum dried at ambient temperature for 6 d. The dry solid weighed 1.04 kg. The filtrate was cooled to <10 °C and kept at that temperature as the pH was lowered by addition of more hydrochloric acid (1.6 L of 6 N was used; 9.6 mol; final pH = 2). The white solid was collected by filtration, washed with water (8 L), and vacuum dried at 40 °C for 3 d. The dry solid weighed 0.25 kg. The combined solids (1.29 kg, 73% yield) were chromatographically identical to previously prepared samples.

Example 5. Synthesis of (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine-3-yl)acetic acid (5)

Procedure A: A solution of (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonic acid (83 g) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (0.42 L) was stirred under nitrogen at 110-112 °C for 2 h. The reaction solution was sampled every hour and analyzed by HPLC to establish completion of the reaction. Upon completion of reaction the reaction solution was cooled to 20-25 °C. The solution was mixed with de-ionized water (1.00 L), and MTBE (1.00 L) was added. The phases were separated, and the organic layer was collected. The aqueous phase was extracted with MTBE (1.00 L), then chloroform (1.00 L). The organic layers were combined and concentrated under reduced pressure at 50-55 °C to give an oil. This oil was dissolved in MTBE (2.00 L) and washed twice with 0.6N hydrochloric acid (2 x 1.00 L). The organic layer was collected and concentrated under reduced pressure at 50-55 °C to give a semi-solid. The semi-solid was suspended in 1:4 ethyl acetate/hexanes (100 mL), heated to 50 °C, held for 30 min, cooled to -10 °C, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give an oil, which was dissolved in MTBE (250 mL) and washed twice with 0.6N hydrochloric acid (2 x 100 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure at 50-55 °C to give a semi-solid which was suspended in 1:4 ethyl acetate/hexanes (50 mL), heated to 50 °C, held for 30 min, cooled to -10 °C, and filtered. The solids were collected, suspended in hexanes (200 mL), and collected by filtration to give 54.0 g (77.6%) of 5. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.00 (br s, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (M, 1H), 3.30 (M, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.59 (M, 1H), 1.46 (s, 9H).

Procedure B: A solution of (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonic acid (1.04 kg, 3.81 mol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (6.49 kg) was stirred under nitrogen at 110 °C for 5 h, by which time TLC and HPLC analysis indicated

that the reaction was complete. The reaction mixture was cooled to 25 °C (4 h) and combined with water (12.8 kg) and MTBE (9.44 kg). The mixture was stirred vigorously for 20 min, and the phases were allowed to separate (10 h). The organic phase was collected, and the aqueous phase was combined with MTBE (9.44 kg), stirred for 15 min, and allowed to settle (45 min). The organic phase was collected, and the aqueous phase was combined with MTBE (9.44 kg), stirred for 15 min, and allowed to settle (15 min). The three organic phases were combined and washed three times with 1N hydrochloric acid (8.44 kg portions) and once with water (6.39 kg), using 15 min of stirring and 15 min of settling time for each wash. The resulting solution was dried over anhydrous sodium sulfate (2.0 kg) and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure at 31 °C (2 h) to give an solid. This solid was heated under vacuum for 4 h at 39 °C for 4 h and for 16 h at 25 °C, leaving 704 g (81%) of **5** (99.7% purity by GC).

Procedure C (streamlined synthesis of **5**, using **2** as starting material): A stirred mixture of sodium ethoxide in ethanol (21 weight percent, 343 g, 1.05 mol), ethanol (anhydrous, 300 mL) and diethyl malonate (168 g, 1.05 mol) was heated to 40 °C for 1.5 h. To this mixture was added a solution of (*R*)-*tert*-butyl 3-(methylsulfonyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate (138 g, 0.592 mol) in ethanol (100 mL) and the reaction mixture was heated to 78 °C for 8 h. The cooled reaction mixture was diluted with water (2.0 L) and acidified to pH = 3 with 6M HCl (100 mL). The aqueous ethanol mixture was extracted with toluene (1.0 L), and the organic phase concentrated under vacuum to afford 230 g of a red oil. The red oil was added at 85 °C to a 22.5 weight percent aqueous potassium hydroxide (748 g, 3.01 mol). After the addition was complete, the reaction temperature was allowed to slowly rise to 102 °C while a distillation of ethanol ensued. When the reaction temperature had reached 102 °C, and distillation had subsided, heating was continued for an additional 90 min. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and washed with toluene (2 × 400 mL). To the aqueous layer was added 600 mL 6M hydrochloric acid, while keeping the internal temperature below 20 °C. This resulted in the formation of a precipitate, starting at pH of about 4-5. The suspension was filtered, and the filter cake was washed with 300 mL water. The solid was dried under vacuum to afford 77 g of (*R*)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonic acid as an off-white solid (54% yield with respect to (*R*)-*tert*-butyl 3-(methylsulfonyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.47 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.59 (m, 1H); 1.39 (s, 9H).

A suspension of (*R*)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonic acid (15 g, 55 mmol) in toluene (150 mL) and dimethylsulfoxide (2 mL) was heated to reflux for a period of 2 h. The mixture was allowed to reach ambient and diluted with MTBE (150 mL). The organic solution was washed with 10% aqueous citric acid (2 × 200 mL), and the solvent was removed under vacuum to afford 11.6 g of (*R*)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)acetic acid as an off-white solid (92% yield). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12.1 (s, 1H); 3.36-3.48 (m, 1H); 3.20-3.34 (m, 1H); 3.05-3.19 (m, 1H); 2.72-2.84 (m, 1H); 2.30-2.42 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 2H); 1.85-2.00 (m, 1H); 1.38-1.54 (m, 1H), 1.35 (2, 9H).

Example 6. Synthesis of *tert*-butyl (*R*)-3-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (6)

Procedure A: A solution of (*R*)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine-3-yl)acetic acid (49.0 g, 214 mmol) in tetrahydrofuran (THF) (200 mL) was cooled to -10 °C. 250 mL (250 mmol) of a 1M borane in THF solution was added slowly to the flask while maintaining the temperature lower than 0 °C. The solution was warmed to ambient temperature and stirred for 1 h. The solution was sampled hourly and analyzed by HPLC to establish completion of the reaction. Upon completion of the reaction, the solution was cooled to 0 °C, and a 10% sodium hydroxide solution (80 mL) was added drop-wise over a 30 minute period to control gas evolution. The solution was extracted with 500 mL of a 1:1 hexanes/ethyl acetate solution. The organic layer was washed with saturated sodium chloride solution and dried with 10 g of silica gel. The silica gel was removed by filtration and washed with 100 mL of 1:1 hexanes/ethyl acetate. The organic layers were combined and concentrated under vacuum to give 6 (42 g, 91.3 %) as a light-orange oil that solidified upon sitting. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.67 (m, 2H), 3.38-3.62 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Procedure B: Borane-THF complex (3.90 kg or L of 1M in THF, mol) was added slowly to a stirred solution of (*R*)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine-3-yl)acetic acid (683 g, 3.03 mol) in THF (2.5 kg), kept under nitrogen gas, and using a water bath to keep the temperature between 23 and 28 °C. The addition took 1.75 h. Stirring at 25 °C was continued for 1 h, after which time GC analysis indicated complete reaction. The reaction mixture was cooled to <10 °C and maintained below 25 °C as 10% aqueous sodium hydroxide (1.22 kg) was slowly added. The addition took 40 min. The mixture was stirred 1 h at 25 °C, and then combined with 1:1 (v/v) heptane/ethyl acetate (7 L). The mixture was stirred for 15 min and allowed to

separate into phases (1 h). The organic phase was withdrawn, and the aqueous phase was combined with a second 7 L portion of 1:1 heptane/ethyl acetate. This was stirred for 15 min and allowed to separate into phases (20 min). The organic phase was again withdrawn, and the combined organic phases were washed with
5 saturate aqueous sodium chloride (4.16 kg), using 15 min of mixing and 1 h of settling time. The organic phase was combined with silica gel (140 g) and stirred 1 h. The anhydrous sodium sulfate (700 g) was added, and the mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was filtered, and the filter cake was washed with 1:1 heptane/ethyl acetate (2 L). The filtrate was concentrated under vacuum at <40 °C
10 for 6 h. The resulting oil weighed 670 g (103% yield) and contains traces of heptane, but is otherwise identical to previously prepared samples of 6, by NMR analysis.

Example 7: *tert*-butyl (R)-3-(2-(methylsulfonyloxy)ethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (7)

15 Procedure A: To a solution of *tert*-butyl (R)-3-(2-hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (41.0 g, 190 mmol) was added triethylamine (40 mL) in toluene (380 mL) and cooled to -10 °C. Methanesulfonyl chloride (20.0 mL, 256 mmol) was added slowly so as to maintain the temperature around -5 to 0 °C. The solution was warmed to ambient temperature and stirred for 1 h. The solution was sampled
20 hourly and analyzed by HPLC to establish completion of the reaction. Upon completion of reaction, the solution was filtered, and the filtrate was washed with a 5% sodium bicarbonate solution (250 mL). The organic layer was collected and washed with a saturated aqueous sodium chloride solution (250 mL). The organic layer was collected, dried over silica gel (10 g), and concentrated under vacuum to
25 give 7 (53.0 g, 92.8 %) as a light-yellow viscous oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41-3.63 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Procedure B: Under a nitrogen atmosphere, a solution of triethylamine (460 g, 4.55 mol) and *tert*-butyl (R)-3-(2-hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (the
30 entire sample from Example 7, Procedure B, 3.03 mol) in toluene (5.20 kg) was stirred and cooled to 5 °C. Methanesulfonyl chloride (470 g, 4.10 mol) was added slowly, over a 1.25 h, keeping the temperature below 15 °C using ice bath cooling. The mixture was gradually warmed (over 1.5 h) to 35 °C, and this temperature was maintained for 1.25 h, at which point GC analysis indicated that the reaction was
35 complete. The mixture was cooled to 25 °C, and solids were filtered off and the filter cake washed with toluene (1.28 kg). The filtrate was stirred with 10% aqueous

sodium bicarbonate (4.0 kg) for 15 min, and the phases were allowed to separate for 30 min. The organic phase was then stirred with saturated aqueous sodium chloride (3.9 kg) for 30 min, and the phases were allowed to separate for 20 min. The organic phase was combined with silica gel (160 g) and stirred for 1 h. Anhydrous sodium sulfate (540 g) was added, and the mixture was stirred an additional 40 min. The mixture was then filtered, and the filter cake was washed with toluene (460 g). The filtrate was concentrated under vacuum at 50 °C for 5 h, and the resulting oil was kept under vacuum at 23 °C for an additional 8h. This left 798 g of 7, 93% pure by GC analysis.

10 **Example 8: Synthesis of *tert*-butyl (R)-3-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (9)**

Procedure A: A solution of *tert*-butyl (R)-3-

((methylsulfonyloxy)ethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (49.0 g, 167 mmol), sodium iodide (30.0 g, 200 mmol) and 1,2-dimethoxyethane (450 mL) was stirred at 50-60 °C for 4 h. The solution was sampled hourly and analyzed by HPLC to establish completion of the reaction. Upon completion of reaction, the solution was cooled to -10 °C, and solid potassium *tert*-butoxide (32.0 g, 288 mmol) was added while maintaining temperature below 0 °C. The reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 1 h. The mixture was sampled hourly and analyzed by HPLC to establish completion of the reaction. Upon completion of reaction, the mixture was filtered through a pad of diatomaceous earth (25 g dry basis). The cake was washed with 1,2-dimethoxyethane (100 mL). The combined filtrates were concentrated under vacuum, to yield an orange oil with suspended solids. The oil was dissolved in hexanes (400 mL), stirred for 30 min, and filtered to remove the solids. The organic layer was dried over silica gel (10 g), and concentrated under vacuum to give 9 (26.4 g, 82.9 %) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.77 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 1.2 Hz, J = 16 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 3.41-3.59 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.46 (m, 9H).

Procedure B: A solution of *tert*-butyl (R)-3-(2-

(methylsulfonyloxy)ethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (792 g of the product of Example 7, Procedure B, ~2.5 mol), sodium iodide (484 g, 3.27 mol) and 1,2-dimethoxyethane (7.2 L) was stirred at 55 °C for 4.5 h under nitrogen, at which time GC analysis indicated that the reaction was complete. The solution was cooled to <10 °C, and solid potassium *tert*-butoxide (484 g, 4.32 mol) was added in portions (1.25 h addition time) while maintaining temperature below 15 °C. The reaction mixture was stirred 1 h at 5 °C, warmed slowly (6 h) to 20 °C, and stirred at 20 °C for 1 h. The

solution was filtered through a pad of diatomaceous earth (400 g dry basis). The filter cake was washed with 1,2-dimethoxyethane (1.6 kg). The combined filtrates were concentrated under vacuum, and the semisolid residue was stirred with heptane (6.0 L) for 2h. The solids were removed by filtration (the filter cake was washed with 440 mL of heptane), and the filtrate was concentrated under vacuum at 20 °C to give 455 g of **9** (90.7% pure). A sample of this material (350 g) was fractionally distilled at 20-23 torr to give 296 g of purified **9** (bp 130-133 °C) (>99% pure by GC analysis).

Example 9: Synthesis of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine (11)

- 10 Nitrogen was bubbled through a solution of (*R*)-*tert*-butyl 3-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (25 g, 127 mmol), 5-bromopyrimidine (30.3 g, 190 mmol), 1, 1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (2.11 g, 3.8 mmol), and sodium acetate (18.8 gr, 229 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (250 mL) for 1 h, and palladium acetate (850 mg, 3.8 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 150 °C at a rate of 40 °C/h and stirred for 16 h. The mixture was cooled to 10 °C and quenched with water (750 mL) while maintaining an internal temperature below 20 °C. MTBE (300 mL) was added, followed by diatomaceous earth (40 g, dry basis). The suspension was stirred for 1 h at ambient temperature and filtered through a bed of diatomaceous earth. The residue was washed with MTBE (2 × 100 mL) and the filtrate was transferred to a 2-L vessel equipped with an overhead stirrer and charged with activated charcoal (40 g). The suspension was stirred for 2 h at ambient temperature and filtered through diatomaceous earth. The residue was washed with MTBE (2 × 100 mL), and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford 28.6 g of an orange oil. The oil is dissolved in MTBE (100 mL) and Si-Thiol® (2.0 g, 1.46 mmol thiol/g, Silicycle Inc.) was added. The suspension was stirred under nitrogen at ambient temperature for 3 h, filtered through a fine filter, and held in a glass container.

- To a solution of 6 M HCl (70 mL) was added the filtrate over a period of 30 min while maintaining the internal temperature between 20 °C and 23 °C. The mixture was stirred vigorously for 1 h and the organic layer removed. The remaining aqueous layer was basified with 45 wt% KOH (50 mL), and the resulting suspension was extracted once with chloroform (300 mL). Evaporation of the solvent *in vacuo* (bath temperature at 45 °C) gave 16.0 g (71.8%), of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base as a red oil, which is immediately dissolved in isopropanol (50 mL) and used for salt formation.

- 35 **Example 10: Synthesis of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate**

To a solution of citric acid (17.6 g, 91.6 mmol) in isopropanol (250 mL) and water (25 mL) was added drop-wise a solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (16.0 g, 91.2 mmol) in isopropanol (50 mL) at 55 °C. The resulting solution was seeded with (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form II (200 mg) and stirred for 15 min. The suspension was heated to 65 °C and stirred for 1 h, after which the suspension was cooled to 20 °C at -10 °C/h and allowed to stand at 20 °C for 12 h. The suspension was filtered through a coarse glass filter, and the collected solid was washed with isopropanol (64 mL) and methyl tert-butyl ether (64 mL). The resulting, free-flowing, tan solid was dried *in vacuo* at 70 °C to give 17.4 g (36%) of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate (mixture of Forms II and III) as a tan solid. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ: 8.85 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.50 (d, J = 17 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7 Hz, J = 17 Hz, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.77 (d; J = 16 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 16 Hz, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 1H).

Example 11: Screen for hydrochloric acid addition salts of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

(R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base was dissolved in either, isopropyl acetate, tetrahydrofuran, methyl isobutyl ketone, acetonitrile, or isopropyl alcohol. The resulting solution was treated with 1 eq. of HCl delivered in one of the following forms: 1M in diethyl ether, 1M in water, 5M in isopropyl alcohol or 4M in dioxane. The mixture was incubated at 50 °C/ambient temperature (4 h cycles) for 24 h. Where the experiment resulted in a stable solid, the material was analyzed by XRPD.

Example 12: Screen for "mono" acid addition salts of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

(R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (10 mg, 0.057 mmol) was dissolved in either isopropyl acetate or acetonitrile. The solutions were treated with 1 eq. of the corresponding acid (see below), warmed to 50 °C, and cooled slowly to ambient temperature overnight. The solvent was then evaporated under vacuum without heating, and the residues analyzed by XRPD. The solids are then stored in a humidity chamber at 40 °C and 75%RH for a week, and re-analyzed by XRPD.

In the cases where the experiment did not yield a crystalline solid, the samples were matured in tetrahydrofuran and isopropyl alcohol, and where a solid was obtained, the solid was analyzed by XRPD and stored in the humidity chamber for a week to assess stability.

The following acids were screened, using the above procedures for forming "mono" acid addition salts: hydrochloric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, maleic acid, phosphoric acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, ketoglutaric acid, malonic acid, L-tartaric acid, fumaric acid, citric acid, L-malic acid, hippuric acid, L-lactic acid, benzoic acid, succinic acid, adipic acid, acetic acid, nicotinic acid, propionic acid, orotic acid, 4-hydroxybenzoic acid, and di-p-Toluoyl-D-tartaric acid.

Example 13: Screen for "hemi" acid addition salts of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

(R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (10 mg, 0.057 mmol) was dissolved in either isopropyl acetate or acetonitrile. The solutions were then treated with 0.5 eq. of the corresponding acid (see below), warmed to 50 °C, and cooled slowly to ambient temperature overnight. The solvent was then evaporated under vacuum without heating, and the residues analyzed by XRPD. The solids were then stored in the humidity chamber at 40 °C and 75%RH for a week, and re-analyzed by XRPD.

In the cases where the experiment did not yield a crystalline solid, these samples were matured in tetrahydrofuran and isopropyl alcohol, and where a solid was obtained, the solid is analyzed by XRPD and stored in the humidity chamber for a week to assess stability.

The following acids were screened, using the above procedures for forming "hemi" acid addition salts: sulfuric acid, maleic acid, phosphoric acid, ketoglutaric acid, malonic acid, L-tartaric acid, fumaric acid, citric acid, L-malic acid, succinic acid, adipic acid, and di-p-toluoyl-D-tartaric acid.

Example 14: General scale-up procedure for selected salts of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

A number of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine salts were chosen to scale-up to ~200 mg for further characterization. These salt forms include: citrate (mono and hemi), orotate (mono), 4-hydroxybenzoate (mono), di-p-toluoyl-D-tartrate (mono and hemi), maleate (mono and hemi), and fumarate (mono and hemi).

(R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (189 mg, 1.077 mmol, was dissolved in acetonitrile. The solution was then treated with 1.1 eq. of the corresponding acid for the preparation of the mono salt, and 0.5 eq. for the preparation of the hemi salt. The mixture was warmed up to 50 °C and cooled down slowly to ambient temperature overnight.

The solid obtained was filtered and dried under suction before being analyzed by XRPD, and ¹H-NMR. TGA experiments were performed to determine content of water or other solvents, and DSC experiments were run to establish stability of the isolated forms and the possibility of new forms for each salt. DVS experiments were used to assess hygroscopicity of the salts. HPLC purity and thermodynamic solubility were also measured for each salt.

Example 15: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form I

(R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form I was obtained according to the mono salt screening procedure, from isopropyl acetate, by evaporation and maturation in tetrahydrofuran. Alternatively, the mono-citrate Form I was obtained according to the mono salt screening procedure, from acetonitrile, by evaporation and maturation in isopropyl alcohol. The XRPD diffractogram of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form I is shown in Figure 2.

Example 16: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form II

A suspension of the (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Forms II and III mixture in methanol was heated to 50 °C and stirred for 1 h. The suspension was subsequently cooled to 20 °C at a rate of -30 °C/h, followed immediately by heating back to 50 °C at a rate of +30 °C/h. Heating was discontinued upon reaching 50 °C, and the suspension was cooled and stirred at ambient temperature for 16 h. The suspension was filtered, and any residual material in the flask was rinsed out with additional methanol. The residue was dried at 70 °C *in vacuo* for 16 h to give (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form II. The XRPD diffractogram of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form II is shown in Figure 3.

Example 17: Amorphous (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate

Amorphous (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate was prepared by freeze drying a solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form II in water. The XRPD diffractogram of amorphous (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate is shown in Figure 1.

Example 18: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form III

(R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form III was prepared by allowing amorphous (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate to stand at ambient temperature for two hours. The XRPD diffractogram of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form III is shown in Figure 4.

Example 19: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form IV

(R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate Form IV was obtained by maturation of Form II in acetone/methyl isobutyl ketone. The XRPD diffractogram of mono-citrate Form IV is shown in Figure 5.

Example 20: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-(R)-(-)-orotate salt

Orotic acid (0.965 g, 6.18 mmol) was added as a solid to a stirring, hot solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (1.084 g, 6.18 mmol) in 2-propanol (10 mL) in a round-bottomed flask. The resulting mixture of solids was heated under reflux for 5 min, cooled to ambient temperature and stirred overnight. The light-beige powder was filtered, washed with 2-propanol (10, 8 mL) and dried in a vacuum oven (air bleed) at 50 °C for 20 h to give 1.872 g (77.9%) of an off-white to white, lumpy solid, mp 230-233 °C. ¹H NMR (D₂O): δ 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.93 (s, 1H, =CH of orotic acid, indicating a mono-salt stoichiometry), 3.38 (dd, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). Elemental analysis results suggests the presence of excess orotic acid and a 1:1.1 base:orotic acid salt stoichiometry. Elemental Analysis: Calculated for C₁₀H₁₃N₃ · C₅H₄N₂O₄: (C, 54.38%; H, 5.17%, N, 21.14%); Found: (C, 53.49%, 53.44%; H, 5.04%, 5.10%; N, 20.79%, 20.84%).

Example 21: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate Form I

(R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (189 mg, 1.077 mmol, freshly prepared) was dissolved in acetonitrile (5 ml). The solution was then treated with 1.1 eq. of an orotic acid solution (1M in ethanol) at ambient temperature. The mixture was warmed up to 50 °C and cooled down slowly to ambient temperature overnight. The solid obtained was filtered and dried under suction before being analysed by XRPD, and ¹H-NMR. The XRPD diffractogram of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate Form I is shown in Figure 6.

Example 22: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate Form I

(R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (189 mg, 1.077 mmol, freshly prepared) was dissolved in acetonitrile (5 ml). The solution was then treated with 1.1 eq. of an maleic acid solution (1M in tetrahydrofuran) at ambient temperature. The mixture was warmed up to 50 °C and cooled down slowly to ambient temperature overnight. The solid obtained was filtered and dried under suction before being analysed by XRPD, and ¹H-NMR. The XRPD diffractogram of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate Form I is shown in Figure 7.

Example 23: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate Form II

(R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate (Form I) was slurried in ethanol and incubated at 50 °C/r.t. 4h-cycle for 48 h. XRPD analysis of the solid showed Form II. The XRPD diffractogram of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate Form II is shown in Figure 8.

Example 24: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-oxalate

Oxalic acid (0.516 g, 5.73 mmol) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine (1.00 g, 5.70 mmol) in ethanol (10 mL). The salt precipitated upon further warming of the solution. To facilitate stirring, the mixture was diluted with ethanol (6 mL), and the lumps were broken with a spatula. The mixture was cooled to ambient temperature and was left standing overnight. The light-beige powder was filtered, washed with ethanol, and dried in a vacuum oven at 50 °C for 6 h to give 1.40 g (92.3%) of a creamy-white, fluffy powder, mp 149-151 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 6.56 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 164.90 (C=O of oxalic acid), 156.97, 154.17, 133.66, 130.31, 124.20, 48.70, 44.33, 40.98, 30.42. Elemental analysis: Calculated for C₁₀H₁₃N₃ · C₂H₂O₄ (C, 54.33%; H, 5.70%, N, 15.84%); Found (C, 54.39%, 54.29%; H, 5.68%, 5.66%; N, 15.68%, 15.66%).

Example 25: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine hemi-di-p-toluoyl-D-tartarate

Solid di-p-toluoyl-D-tartarate salts was obtained according to the "hemi" salt screening procedure from isopropyl acetate or acetonitrile by evaporation, or by evaporation if isopropyl acetate followed by maturation with tetrahydrofuran or by evaporation of acetonitrile followed by maturation with isopropyl alcohol.

The following procedure was used to make a larger quantity of the salt. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-D-tartaric acid (1.103 g, 2.85mmol) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (1.007 g, 5.74 mmol) in ethanol (10 mL). A few insoluble solids precipitated that failed to dissolve upon heating the mixture to reflux. The light amber solution (with a few fine solids) was stirred for 4-5 h and then allowed to stand at ambient temperature overnight. The precipitation of the salt as a light beige powder was slow. After stirring for 15 days, the solids were filtered, washed with ethanol (5 mL) and dried in a vacuum oven at 50 °C for 21 h to give 1.50 g (71.5%) of an off-white to slightly yellow-tinged powder, mp 178-180 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirms the 1:0.5 base:acid salt stoichiometry. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.30 (broad s, ~1H), 9.02 (s,

1H), 8.80 (s, 2H), 7.87 (d, 2H, -C₆H₄-, indicating a hemi-salt stoichiometry), 7.27 (d, 2H, -C₆H₄-, indicating a hemi-salt stoichiometry), 6.40 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.58 (s, 1H, CH(CO₂H)-O- of acid moiety, indicating a hemi-salt stoichiometry), 3.21 (dd, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H, -CH₃ of acid moiety, indicating a hemi-salt stoichiometry), 1.93 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

Example 26: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine hemi-di-p-benzoyl-D-tartarate

(+)-O,O'-Di-benzoyl-D-tartaric acid (1.025 g, 2.72 mmol) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (1.003 g, 5.72 mmol) in ethanol (10 mL). The mixture was heated to near reflux on a hot plate, producing a light amber solution. The resulting solution was cooled to ambient temperature and was left standing overnight. Because no solids were present, the solution was slowly evaporated in a fume hood, affording tan-brown, gummy solids. Isopropyl acetate (10 mL) was added and with spatula scraping and stirring, light beige solids are deposited. The mixture was stirred overnight. The solids were filtered, washed with isopropyl acetate (2 x 5 mL) and dried in a vacuum oven at 50 °C for 24 h to give 1.93 g (95.2%) of an off-white powder, mp 155-160 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirmed the 1:0.5 base:acid salt stoichiometry. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.25 (broad s, ~1H), 9.02 (s, 1H), 9.80 (s, 2H), 7.98 (d, 2H C₆H₅-), 7.57 (m, 1H, C₆H₅-), 7.48 (m, 2H, C₆H₅-), 6.38 (m, 2H), 5.61 (s, 1H, -CH(CO₂H)-O- of acid moiety, indicating a hemi-salt stoichiometry), 3.22 (dd, 1H), 3.14 (dt, 1H), 3.00 (dt, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

Example 27: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine hemi-di-p-anisoyl-D-tartarate

(+)-Di-p-anisoyl-D-tartaric acid (1.199 g) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (0.999 g) in ethanol (10 mL). The resulting solution, with a few solids present, was stirred and heated in an attempt to dissolve all solids. The solution became a thick mass. After standing at ambient temperature for 4-5 h, additional ethanol (10 mL) was added. The mixture containing light-beige to cream-colored solids was stirred overnight. The solids were filtered, washed with ethanol (10 mL), and dried in a vacuum oven at 50 °C for 21 h to give 1.91 g (87.3%) of a white powder, mp 173-177 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirmed the 1:0.5 base:acid salt stoichiometry. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.20 (broad s, ~1H), 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, -C₆H₄-, indicating a hemi-salt stoichiometry), 7.00 (d, 2H, -C₆H₄-, indicating a hemi-salt stoichiometry),

6.40 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.56 (s, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{-O-}$ of acid moiety, indicating a hemi-salt stoichiometry), 3.76 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ of acid moiety, indicating a hemi-salt stoichiometry), 3.22 (dd, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

5 **Example 28: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-di-p-toluoyl-D-tartarate**

Solid di-p-toluoyl-D-tartarate salts were obtained according to the "mono" salt screening procedure from isopropyl acetate or acetonitrile by evaporation.

The following procedure was used to make a larger quantity of the salt. (+)-
 10 O,O'-Di-p-toluoyl-D-tartaric acid (2.205 g, 5.71 mmol) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (1.000 g, 5.70 mmol) in ethanol (21 mL). Precipitation of the salt was immediate. After gently heating the stirring mixture on a hot plate to near reflux, the resulting mixture was cooled to ambient temperature. The resulting solids were filtered, washed with
 15 ethanol (3 x 5 mL), and dried in a vacuum oven at 50 °C for 13 h to give 3.081 g (96.1%) of a light-beige powder, mp 181-184 °C. ^1H NMR (DMSO-d_6) confirmed the 1:1 salt stoichiometry. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.60 (broad s, ~1H), 9.03 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.83 (d, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, indicating a mono-salt stoichiometry), 7.27 (d, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, indicating a mono-salt stoichiometry), 6.44 (d, 2H), 5.62 (s, 2H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{-O-}$ of
 20 acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 3.30 (dd, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.33 (6H, $-\text{CH}_3$ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 2.02 (m, 1H), 1.69 (m, 1H).

Example 29: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-di-p-benzoyl-D-tartarate

25 (+)-O,O'-Di-benzoyl-D-tartaric acid (2.05 g, 5.72 mmol) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (0.999 g, 5.69 mmol) in ethanol (21 mL) in a round-bottomed flask, producing a solution. After stirring and further heating, precipitation of the salt occurred in the warm solution. The resulting mixture was cooled to ambient temperature over a two-
 30 day weekend. The resulting solids were filtered on a Büchner funnel, washed with ethanol (4 x 5 mL), and dried in a vacuum oven (air bleed) at 50 °C for 13 h to give 2.832 g (93.0%) of a light-beige to off-white powder, mp 165-171 °C. ^1H NMR (DMSO-d_6) confirmed the 1:1 salt stoichiometry. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.65 (broad s, ~1H), 9.03 (s, 1H), 9.83 (s, 2H), 7.94 (d, 4H, C_6H_5-), 7.60 (m, 2H, C_6H_5-), 7.50 (m,
 35 4H, C_6H_5-), 6.45 (m, 2H), 5.67 (s, 2H, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{-O-}$ of acid moiety, indicating a

mono-salt stoichiometry), 3.31 (dd, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.69 (m, 1H).

Example 30: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-(1S)-10-camphorsulfonate

- 5 (1S)-(+)-10-Camphorsulfonic acid (1.329 g, 5.72 mmol) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (1.00 g) in 2-propanol (23 mL, 5.70 mmol) in a round-bottomed flask. Upon cooling to ambient temperature, there was no precipitation of solids. The solution was allowed to stand overnight. Gelatinous material containing white solids was
- 10 observed. After stirring two days, the mixture was diluted with 2-propanol (10.5 mL) because stirring this jelly-like white mass was difficult. After overnight stirring, the resulting white powder was filtered on a Büchner funnel, washed with 2-propanol (5 mL) (NOTE: The solids appeared to have some solubility in 2-propanol) and dried in a vacuum oven (air bleed) at 50°C for 6 h to give 1.47 g (63.2%) of a white powder.
- 15 mp 172-173 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirms the 1:1 salt stoichiometry. After standing seven days, a second crop of light-beige needles was observed in the crystallization liquors. This material was filtered, washed with 2-propanol (10 mL) and dried in a vacuum oven (air bleed) at 50°C for 21 h to give 0.245 g of light-beige needles, mp 173-174 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 6.57 (m,
- 20 2H), 3.41 (dd, 1H) 3.33 (m, 1H, partially masked by H₂O), 3.21 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.89 (d, 1H, -CH₂- of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 2.64 (m, 1H), 2.41 (d, 1H, -CH₂- of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 2.25 (t, 0.5 H), 2.20 (t 0.5 H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (t, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.28 (m, 2H, -CH₂- of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 1.03 (s,
- 25 3H, -CH₃ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 0.73 (s, 3H, -CH₃ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry).

Example 31: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-(1R,2S)-(+)-Camphorate

- 30 (1R,2S)-(+)-Camphoric acid (1.149 g, 5.74 mmol) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (1.00 g, 5.70 mmol) in ethanol (14 mL) in a round-bottomed flask. Upon heating, all solids dissolved, affording a yellow solution. No precipitate forms upon standing at ambient temperature overnight. The solution was concentrated via rotary evaporation to an amber-brown foam that was dried under vacuum at 50 °C (air bleed) for 6 h to give
- 35 2.098 g of a viscous, amber oil. Isopropyl acetate (10 mL) was added, and the solution was allowed to stand at ambient temperature overnight. There was some

evidence of crystal nucleation in the gummy, red-amber oil. More isopropyl acetate (10 mL) and 2-propanol (20 drops) was added, and the mixture was gently heated and stirred over 48 h. The resulting milky, creamy solids with some orange lumps were broken with a spatula, and the mixture (colorless liquor) was stirred overnight.

- 5 The off-white solids were filtered on a Büchner funnel, washed with cold isopropyl acetate (10 mL) and dried in a vacuum oven (air bleed) at 50 °C for 21 h to give 2.034 g (94.9%) of an off-white to cream colored powder, mp 157-159 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirmed the 1:1 salt stoichiometry. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H) 2.74 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.30 (sextet, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.15 (s, 3H, -CH₃ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 1.07 (s, 3H, -CH₃ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 0.75 (s, 3H, -CH₃ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry).

15 **Example 32: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-di-p-anisoyl-D-tartarate**

- (+)-Di-p-anisoyl-D-tartaric acid (2.388 g, 5.71 mmol) was added as a solid to a stirring, warm solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (1.008 g, 5.75 mmol) in ethanol (22 mL) in a round-bottomed flask. Precipitation of the salt occurred before all of the (+)-di-p-anisoyl-D-tartaric acid had been added. The salt did not dissolve upon heating, but the appearance of the solids changed, with conversion to a light, fluffy, white powder. The mixture was cooled to ambient temperature and was stirred over 48 h. The resulting solids were filtered on a Büchner funnel, washed with ethanol (5 x 5 mL) and dried in a vacuum oven (air bleed) at 50 °C for 13 h to give 3.20 g (94.4%) of an off-white to white, chalky powder, mp 173-176°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirms the 1:1 salt stoichiometry. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.65 (broad s, ~1H), 9.03 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.89 (d, 4H, -C₆H₄-, indicating a mono-salt stoichiometry), 7.01 (d, 4H, -C₆H₄-, indicating a mono-salt stoichiometry), 6.44 (m, 2H), 5.60 (s, 2H, CH(CO₂H)-O- of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 3.79 (s, 6H, -OCH₃ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 3.30 (dd, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.69 (m, 1H).

Example 33: (R)-5-((E)-2-Pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-(R)-(-)-Phencyphos salt

- 35 (R)-(-)-Phencyphos (1.391 g, 5.77 mmol) was added as a solid to a stirring solution of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine free base (1.006 g, 5.73 mmol)

- in ethanol (10 mL) in a round-bottomed flask. Most of the solids dissolved upon stirring at ambient temperature, and all solids dissolved with gentle heating. The stirring, amber solution was heated to reflux, cooled to ambient temperature and was allowed to stand overnight. The resulting white, needle-like crystals were filtered on
- 5 a Büchner funnel, washed with cold ethanol (5 mL) and dried in a vacuum oven (air bleed) at 50 °C for 18 h to give 0.811 g (33.9%) of off-white crystals, mp 197-201 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirms the 1:1 salt stoichiometry. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.81 (broad s, ~1H), 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.27 (m, 5H, C₆H₅-), 6.56 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.00 (d, 1H, -O-CH- of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 4.00
- 10 (d, 1H, -O-CH₂- of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 3.48 (dd, 1H, -O-CH₂- of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 3.36 (dd, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.79 (s, 3H, -CH₃ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry), 0.60 (s, 3H, -CH₃ of acid moiety, indicating a mono-salt stoichiometry).
- 15 Although specific embodiments of the present invention are herein illustrated and described in detail, the invention is not limited thereto. The above detailed descriptions are provided as exemplary of the present invention and should not be construed as constituting any limitation of the invention. Modifications will be obvious to those skilled in the art, and all modifications that do not depart from the spirit of the invention are
- 20 intended to be included with the scope of the appended claims.

We claim:

1.
- 5
- 10
- 15
- 20
1. An acid addition salt of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine wherein the acid is selected from hydrochloric, sulfuric, methanesulfonic, maleic, phosphoric, 1-hydroxy-2-naphthoic, ketoglutaric, malonic, L-tartaric, fumaric, citric, L-malic, hippuric, L-lactic, benzoic, succinic, adipic, acetic, nicotinic, propionic, orotic, 4-hydroxybenzoic, di-p-toluoyl-D-tartaric, di-p-anisoyl-D-tartaric, di-benzoyl-D-tartaric, 10-camphorsulfonic, camphoric, and phencyphos.
 2. The acid addition salt of Claim 1, wherein the acid is citric, orotic, or maleate.
 3. The acid addition salt of Claims 1 or 2, wherein the salt is in substantially crystalline form.
 4. A crystalline form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate.
 5. An amorphous form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate.
 6. An amorphous form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 1.
 7. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising at least one of the following peaks:

2θ
11.02
20.01
22.06
24.66
32.13
33.35
34.61
35.96
38.65
40.23

8.
- 25
8. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 3.
 9. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising at least one of the following peaks:

2θ

9.43
12.24
16.24
18.38
19.18
19.48
21.52
22.89
23.08
24.28
30.77
31.27
32.36
33.09
34.86
37.26
37.63
39.47

10. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate
whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 4.
11. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate
characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising at least one of
the following peaks:

2 θ
5.05
10.81
14.06
15.20
17.43
23.47
24.21
25.52
26.95

12. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-citrate
whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 5.
13. A crystalline form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate
14. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising at least one of the following peaks:

2 θ
2.55
6.54

8.66
13.26
14.56
15.98
17.47
18.53
19.30
20.26
21.05
22.02
23.14
24.32
25.56
26.87
27.84
28.76
29.53

15. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-orotate whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 6.
- 5 16. A crystalline form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate.
17. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising at least one of the following peaks:

2 θ
12.81
16.09
18.00
19.07
24.49
26.40
26.04
27.88

- 10 18. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in Figure 7.
- 15 19. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-maleate characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising at least one of the following peaks:

2θ
4.31
16.56
18.29
18.78
19.64
20.27
21.02
21.46
21.90
22.43
22.86
25.40
25.73
26.15
26.56
27.40
28.59
29.57

20. A polymorphic form of (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine mono-
maleate whose XRPD pattern substantially corresponds to that shown in
Figure 8.
- 5 21. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of
Claims 1 – 20 and one or more pharmaceutically acceptable carrier, diluent,
or excipient.
22. A method of treating or preventing pain, inflammation, or a CNS disorder
comprising the administration of a compound according to any of Claims 1 –
10 20.
23. Use of a compound according to any of Claims 1 – 20 in the manufacture of
a medicament for the treatment of prevention of pain, inflammation, or a CNS
disorder.
24. A compound of any of Claims 1 – 20 for use in treating or preventing pain,
15 inflammation, or a CNS disorder.
25. A method for manufacture of a compound of Claims 1 – 20, wherein (S)-5-
((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine is present in an amount of less than 25%
by weight.
26. The method of Claim 25, wherein (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine is
20 present in an amount of less than 15% by weight.

27. The method of Claim 25, wherein (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine is present in an amount of less than 5% by weight.
28. The method of Claim 25, wherein (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine is present in an amount of less than 2% by weight.
- 5 29. The method of Claim 25, wherein (S)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine is present in an amount of less than 1% by weight.
30. The method of Claims 25 – 29, wherein no chiral chromatographic separation step is required.
31. A method for manufacturing pharmaceutical grade (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 32. A method for manufacturing (R)-5-((E)-2-pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof that is scalable to commercial manufacture.
33. The method of Claim 32, wherein the method is fully validated cGMP commercial scale API manufacturing.
- 15 34. The product synthesized by any of Claims 25 – 33.
35. The method of Claims 25 - 33, using one or more of diethyl (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonate, (R)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)malonic acid, *tert*-butyl (R)-3-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine-1-carboxylate, and *tert*-butyl (R)-3-(2-iodoethyl)pyrrolidine-1-carboxylate as synthetic intermediates.
- 20

Figure 1

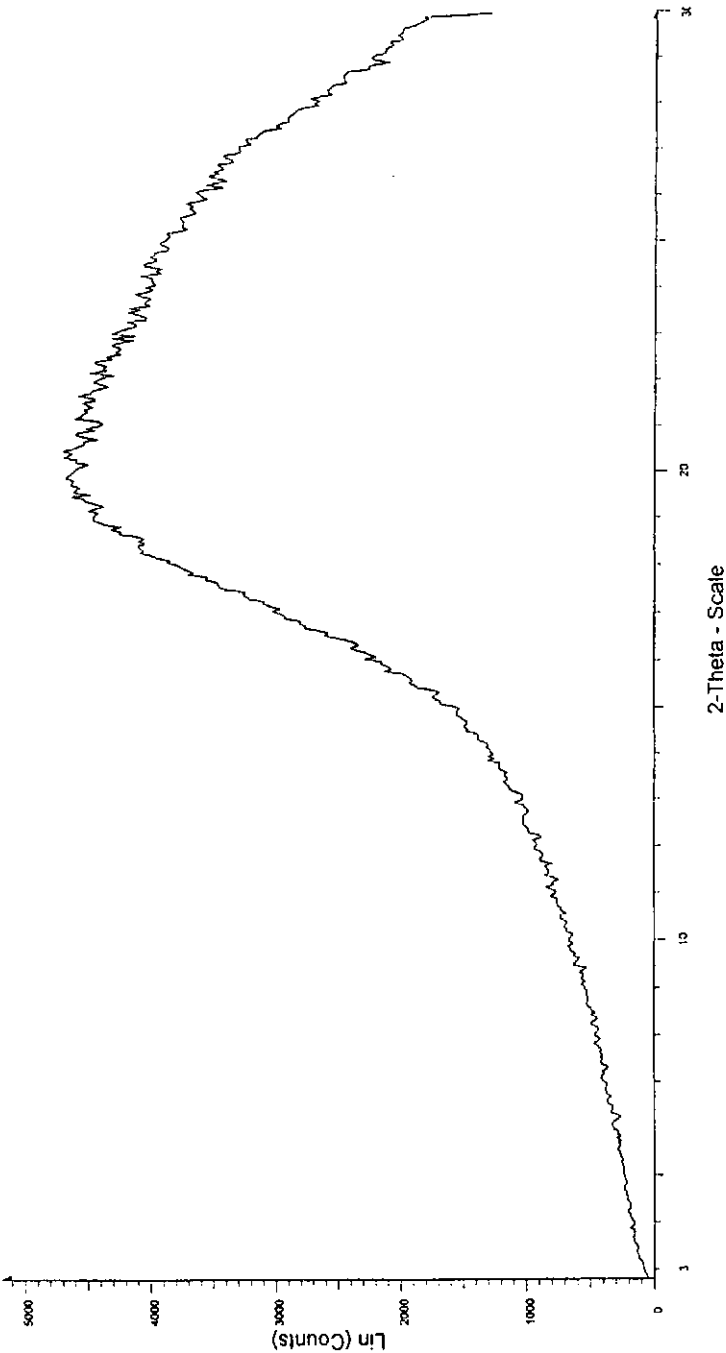


Figure 2

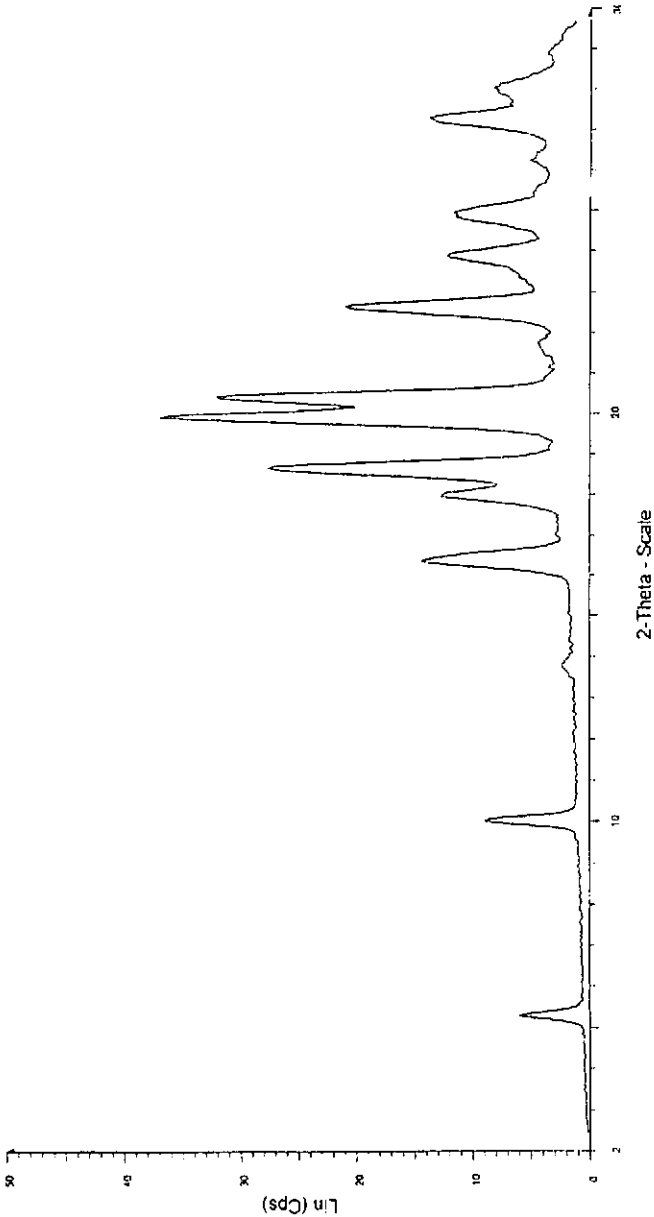


Figure 3

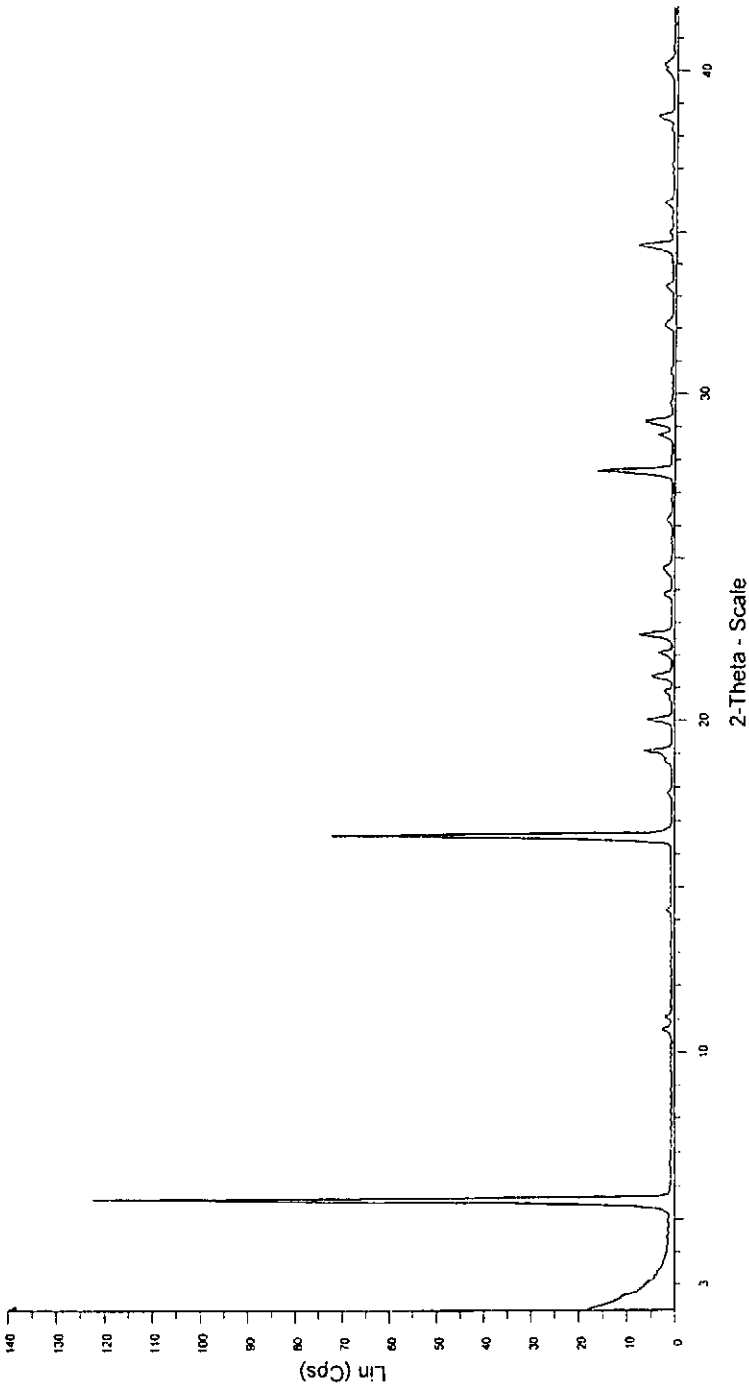
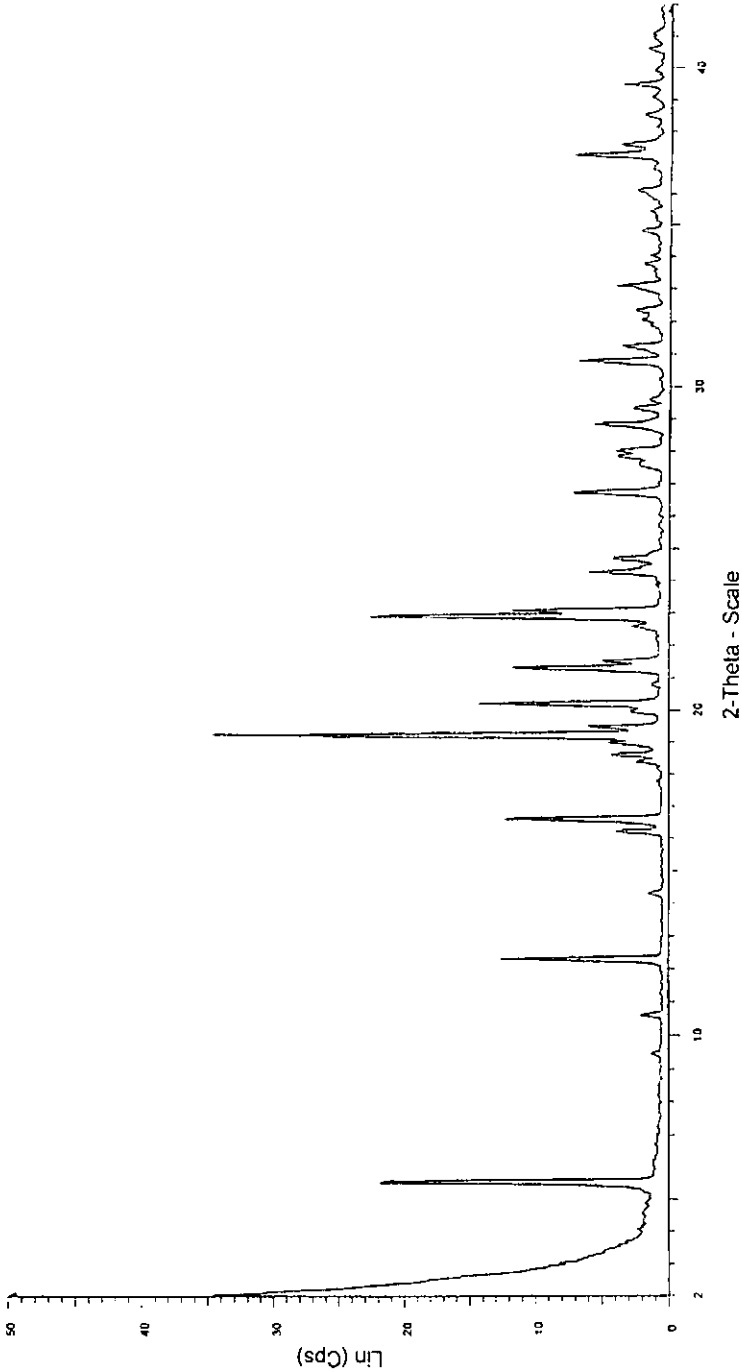


Figure 4



68

Figure 5

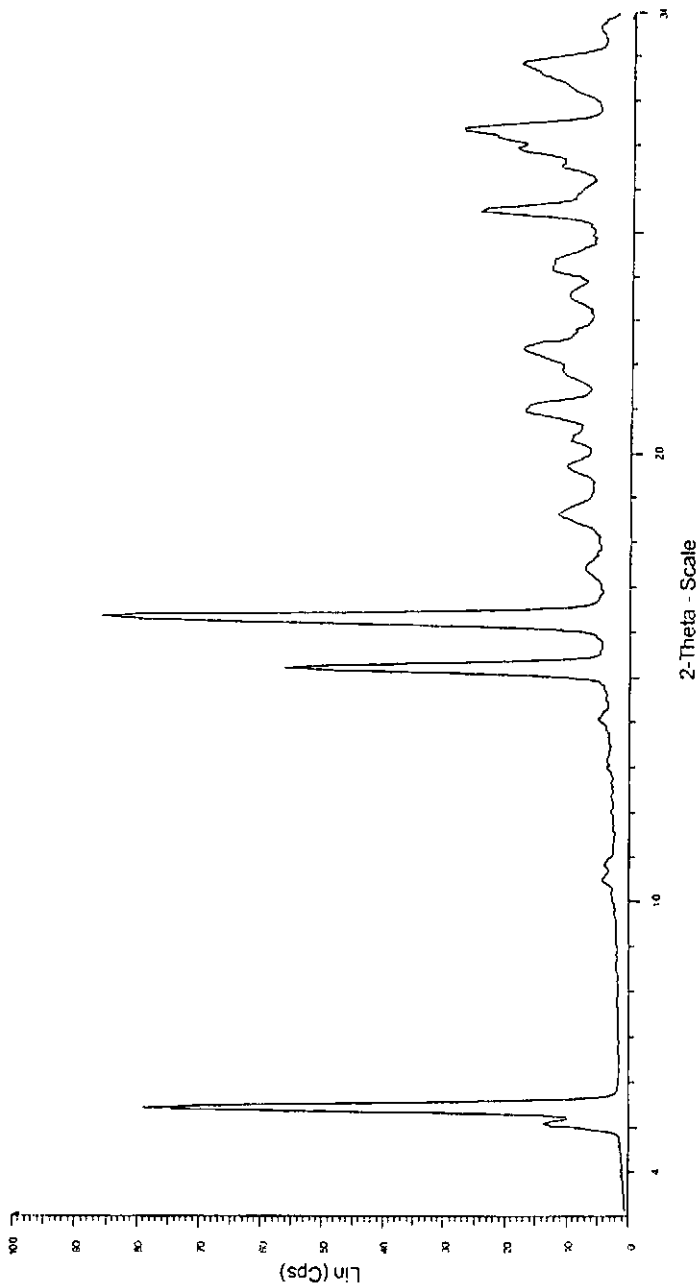


Figure 6

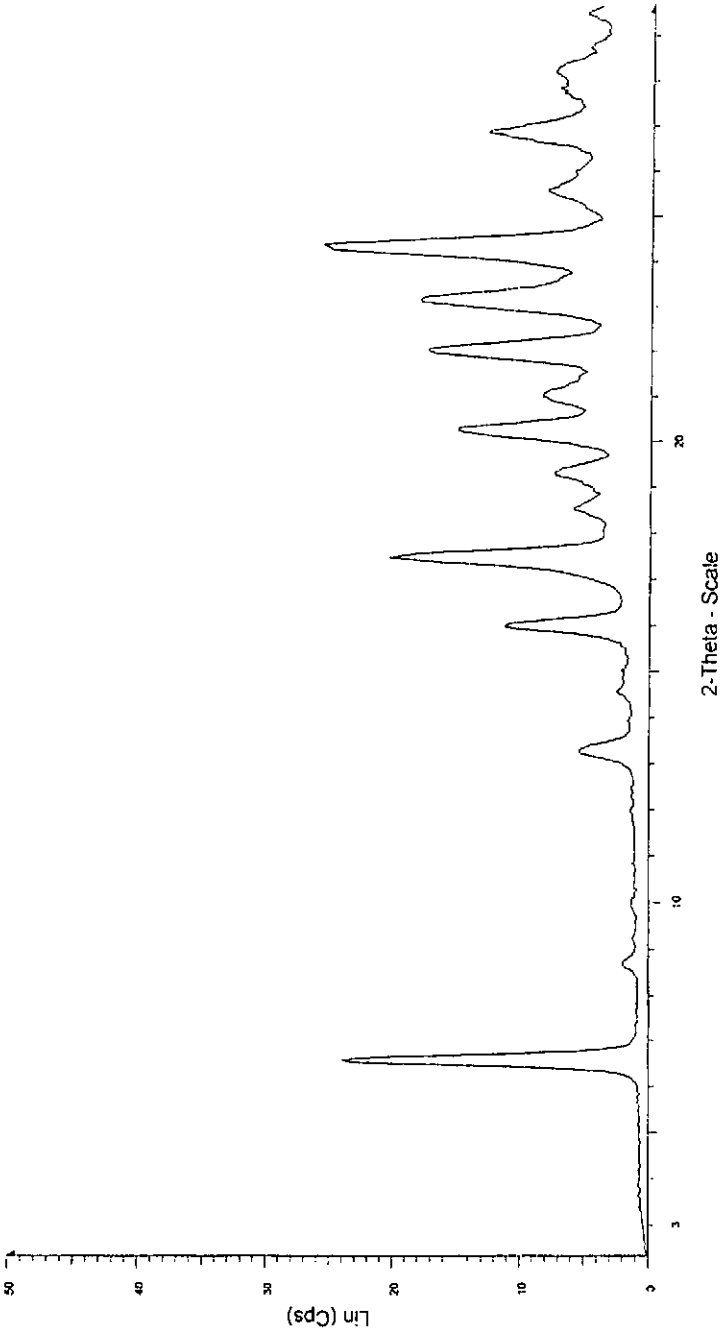


Figure 7

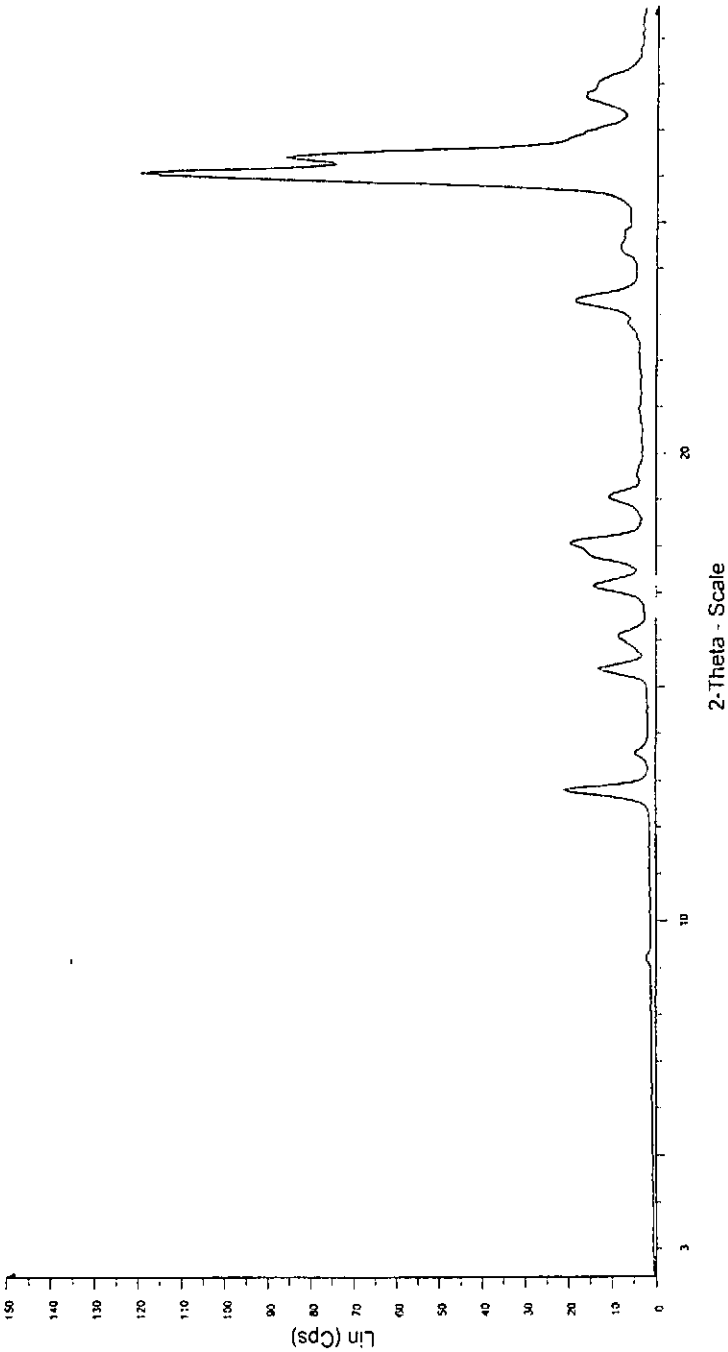
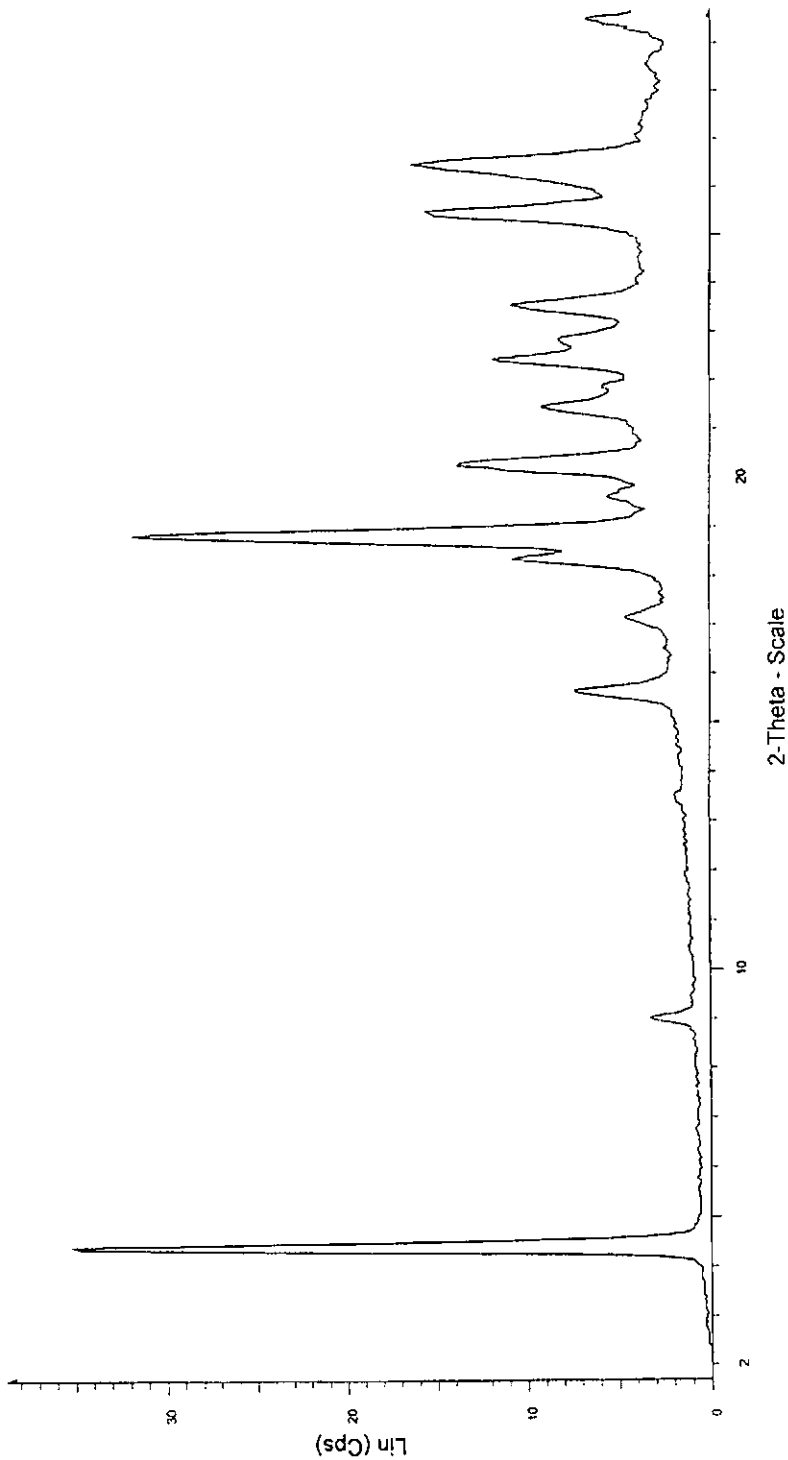


Figure 8



(12) SOLICITUD DE PATENTE INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE COOPRACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional:
10 de junio de 2010 (10-06-2010)



(10) Publicación Internacional Número:

WO 2010/065443 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes

C07D 403/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

(21) Solicitud de Patente Internacional Número:

PCT/US2009/066078

(22) Fecha de Presentación Internacional:

30 de noviembre de 2009 (30-11-2009)

(25) Idioma de presentación:

Inglés

(26) Idioma de publicación:

Inglés

(30) Datos de la Prioridad:

61/118.796 1 de diciembre de 2008 (1/12/2008) US

Solicitante (para todos los Estados designados excepto US):
TARGACEPT, INC. [US/US]; 200 East First Street, Suite
300, Winston-Salem, NC 27101 (US)

(73) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para US):

AKIREDDY, Srinivasa Rao [IN/US]; 5829 Fox Point
Circle, Winston-Salem, NC 27104 (US). BHATTI,
Balwinder, Singh [US/US]; 2536 Polo Road,
Winston-Salem, NC 27106 (US). CUTHBERTSON,
Timothy, J. [US/US]; 2661 Belwick Village,
Winston-Salem, NC 27106 (US). DULL, Gary,
Maurice [US/US]; 6025 Shallowford Road,
Lewisville, NC 27023 (US). MILLER, Craig,
Harrison [US/US]; 1564 Sharon Road, Winston-
Salem, NC 27103 (US). MITCHENER, JR., Joseph,
Pike [US/US]; 3609 Wickersham Lane, Winston-
Salem, NC 27106 (US). MUÑOZ, Julio, A. [GT/US];
214 Lakeside Drive, Walnut Cove, NC 27052 (US).
OTTEN, Pieter, Albert [US/US]; 1065 Homestead
Place Drive, King, NC 27021 (US).

(74) Agente: FIX, Amy, H.; WOMBLE CARLYLE
SANDRIDGE & RICE, PLLC, Patent Docketing, P.O.
Box 7037, Atlanta, Georgia 30357 (US).

(81) Estados Designados (salvo que se indique de otro
modo, para todos los tipos de protección nacional
existentes): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (excepto que se indique de otro
modo, para todos los tipos de protección regional
existentes): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasia (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Europeo (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR). OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Declaraciones Juradas conforme a la Norma 4.17:

-- en cuanto al derecho del solicitante de presentar una
solicitud de patente y a que la misma le sea concedida.

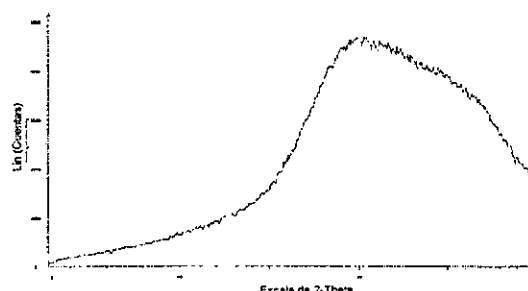
-- en cuanto al derecho del solicitante de reivindicar
prioridad de la solicitud de patente anterior (Norma
4.17(iii))

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Cláusula
21(3))

(56) Título: SÍNTESIS Y FORMAS DE SALES NOVEDOSAS DE (R)-5-((E)-2-(PIRROLIDIN-3-ILVINIL)PIRIMIDINA

Figura 1



(57) Resumen de la invención: La presente invención se relaciona con la síntesis estereoespecífica de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, sus formas de sales y formas polimórficas novedosas de estas sales.

-- con anterioridad al vencimiento del plazo para modificar las reivindicaciones y se republicará en el caso de que se reciban dichas modificaciones (Norma 48.2(h)).

**SÍNTESIS Y FORMAS DE SALES NOVEDOSAS DE (R)-5-((E)-2-
(PIRROLIDIN-3-ILVINIL) PIRIMIDINA**

Campo de la invención

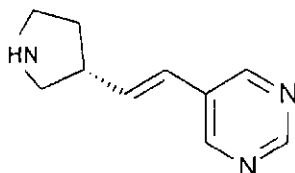
La presente invención se relaciona con la síntesis estereoespecífica de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, sus formas de sales y formas polimórficas novedosas de estas sales. La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de estas formas de sales así como con métodos para tratar una amplia variedad de condiciones y trastornos, que incluyen dolor, inflamación y condiciones y trastornos asociados con la disfunción de los sistemas nervioso central y autónomo.

Antecedentes de la invención

El compuesto (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina es un agonista de receptor nicotínico neuronal (NMR) con selectividad para el subtipo nicotínico $\alpha 4\beta 2$ sobre otros subtipos nicotínicos, por ejemplo, el subtipo $\alpha 7$, los subtipos ganglionar y muscular. (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina brinda beneficios en el tratamiento o la

prevención de trastornos del sistema nervioso central (SNC) y el dolor.

(R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina tiene la siguiente fórmula:



El desarrollo comercial de un fármaco candidato tal como (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina consiste en muchos pasos, que incluyen el desarrollo de un método sintético eficaz en costos que es adaptable a un proceso de fabricación a gran escala. El desarrollo comercial también consiste en la investigación con respecto a formas de sales de la sustancia farmacológica que presentan pureza adecuada, estabilidad química, propiedades farmacéuticas y características que facilitan la manipulación y el procesamiento convenientes. Además, las composiciones que contienen la sustancia farmacológica deben tener una vida útil suficiente. Es decir, no deben presentar cambios importantes en las características fisicoquímicas tales como, en forma no taxativa, la composición química, el contenido de agua, la densidad, la higroscopicidad y la solubilidad durante el almacenamiento durante un período de tiempo apreciable. Además, también son

factores importantes los perfiles de concentración en plasma reproducibles y constantes del fármaco cuando se administra a un paciente.

Las formas de sales sólidas son generalmente preferidas para las formulaciones orales debido a su tendencia presentar estas propiedades en una forma preferencial; y en el caso de los fármacos básicos tales como (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, las sales de adición ácidas son frecuentemente la forma de sal preferida. Sin embargo, las formas de sales diferentes varían mucho en su capacidad para impartir estas propiedades y dichas propiedades no se pueden predecir con una precisión razonable. Por ejemplo, algunas sales son sólidas a temperatura ambiente, mientras que otras sales son líquidas, aceites viscosos, o gomas a temperatura ambiente. Además, algunas formas de sales son estables al calor y a la luz en condiciones extremas y otras se descomponen fácilmente en otras condiciones mucho más leves. Por lo tanto, el desarrollo de una forma de sal de adición ácida adecuada de un fármaco básico para su uso en una composición farmacéutica es un proceso altamente impredecible.

La síntesis de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina y su sal de hemigalactarato, su separación mediante cromatografía quiral en isómeros ópticos y las sales de

galactarato de los isómeros se revelan en la publicación WO 04/078752 y la Patente Estadounidense N° 7.098.331, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia. Sin embargo, las síntesis estereoespecíficas de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, que son escalables a una producción a gran escala, son deseables. Además, como (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en la forma de base libre es un aceite viscoso con una solubilidad y estabilidad limitada, existe una necesidad de formas de sales que presentan propiedades mejoradas, que incluyen pureza, solubilidad y biodisponibilidad. Las características preferenciales de estas formas de sales novedosas incluyen aquellas que aumentan la facilidad o la eficiencia de la fabricación del ingrediente activo y su formulación en el producto comercial. Finalmente, existe una necesidad de formas polimórficas estables de estas sales que permite un aumento de la facilidad o la eficiencia de la fabricación del ingrediente activo y su formulación en un producto comercial.

Resumen de la invención

Un aspecto de la presente invención es una sal de adición ácida de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. En ciertas realizaciones, el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, maleico, fosfórico,

1-hidroxí-2-naftoico, cetoglutárico, malónico, L-tartárico, fumárico, cítrico, L-málico, hipúrico, L-láctico, benzoico, succínico, adipico, acético, nicotínico, propiónico, orótico, 4-hidroxibenzoico, di-p-toluoil-D-tartárico, di-p-anisoil-D-tartárico, di-benzoil-D-tartárico, 10-alcanforsulfónico, alcanforado, o phencyphos.

Un aspecto de la invención es una sal del ácido maleico de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. Otro aspecto de la invención es una sal del ácido orótico de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. Otro aspecto de la invención es una sal del ácido cítrico de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

Un aspecto de la invención es un mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. Otro aspecto de la invención es un polimorfo cristalino de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

Un aspecto de la invención es una síntesis estereoespecífica de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. Otros aspectos y realizaciones de la presente invención se describen en la presente. El alcance de la presente invención incluye combinaciones de aspectos, realizaciones y preferencias.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 es un patrón de XRPD de la forma amorfa de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

La Figura 2 es un patrón de XRPD de la Forma I de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

La Figura 3 es un patrón de XRPD de la Forma II de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

La Figura 4 es un patrón de XRPD de la Forma III de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

La Figura 5 es un patrón de XRPD de la Forma IV de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

La Figura 6 es un patrón de XRPD de la Forma I de monoorotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

La Figura 7 es un XRPD de la Forma I de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

La Figura 8 es un patrón de XRPD de la Forma I de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

Descripción Detallada de la invención

Definiciones

Las siguientes definiciones intentan aclarar, en forma no taxativa, los términos definidos. Si un término particular usado en la presente no se define específicamente, dicho término no deberá considerarse indefinido. En cambio, los términos se usan dentro de sus definiciones aceptadas.

La frase "compuestos de la presente invención" como se usa en la presente se refiere a (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal de adición ácida de ella. El ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido cetoglutárico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido hipúrico, ácido L-láctico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido orótico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido di-p-toluoil-D-tartárico, ácido di-p-anisoil-D-tartárico, ácido di-benzoil-D-tartárico, ácido 10-alcanforsulfónico, ácido alcanforado, o 2-hidrox-5,5-dimetil-4-fenil-1,3,2-dioxafosforinan-2-ona (phencyphos). La frase incluye una forma de hidrato o de solvato.

Además, como se usa en la presente, el término "compuesto" se puede usar para definir la forma de base libre, o alternativamente, una forma de sal de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, según el contenido, que será fácilmente evidente. Los expertos en el arte pueden distinguir la diferencia.

Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a portador(es), diluyente(s), excipiente(s) o formas de sales que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el destinatario de la composición farmacéutica.

Como se usa en la presente, el término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la presente invención opcionalmente mezclado con uno o más portadores, diluyentes, excipientes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas preferentemente presentan un nivel de estabilidad a las condiciones ambientales como para hacerlas adecuadas para fines de fabricación y comercialización.

Como se usan en la presente, los términos "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica", o "dosis eficaz" se refieren a una cantidad del ingrediente activo suficiente para producir los

efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, que por lo tanto derivan en la prevención o el tratamiento eficaz de un trastorno. La prevención de un trastorno se puede manifestar retardando o impidiendo el progreso del trastorno, así como retardando o impidiendo el inicio de los síntomas asociados al trastorno. El tratamiento del trastorno se puede manifestar por una reducción o disminución de síntomas, la inhibición de la inversión del progreso del trastorno, así como cualquier otro aporte al bienestar del paciente.

La dosis eficaz puede variar, según factores tales como la condición del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno, y la forma en la cual se administra la composición farmacéutica. Normalmente, para administrarlos en una dosis eficaz, es necesario que los compuestos se administren en una cantidad menor de 5 mg/kg del peso del paciente. Con frecuencia, los compuestos se pueden administrar en una cantidad desde menos de 1 mg/kg del peso del paciente hasta menos de 100 µg/kg del peso del paciente y ocasionalmente entre 10 µg/kg hasta menos de 100 µg/kg del peso del paciente. Las dosis eficaces precedentes normalmente representan la cantidad administrada como una dosis única, o como una o más dosis administradas durante un período de 24 horas. Para los pacientes humanos, la dosis eficaz de los compuestos pueden

necesitar la administración del compuesto en una cantidad de por lo menos 1 mg/24 horas/paciente, pero no más de 1000 mg/24 horas/paciente y con frecuencia no más de 500 mg/24 horas/paciente.

Como se usa en la presente, la frase "sustancialmente cristalino" incluye más del 20%, preferentemente más del 30%, y más preferentemente más del 40% (por ejemplo, más del 50%, 60%, 70%, 80% o 90%) cristalino.

El término "estabilidad" como se define en la presente incluye la estabilidad química y la estabilidad de estado sólido, donde la frase "estabilidad química" incluye el potencial para almacenar sales de la invención en una forma aislada o en la forma de una formulación en la cual se provee en una mezcla con portadores, diluyentes, excipientes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, tales como en una forma de dosificación oral, tal como una tableta, cápsula, o similar, en condiciones de almacenamiento normales, con un nivel insignificante de degradación o descomposición química, y la frase "estabilidad de estado sólido" incluye el potencial para almacenar sales de la invención en una forma sólida aislada, o en la forma de una formulación sólida en la cual se provee en una mezcla con portadores, diluyentes, excipientes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, tales como en una

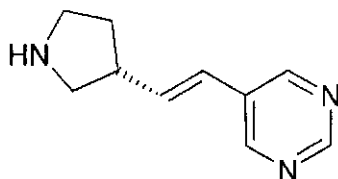
forma de dosificación oral, tal como una tableta, cápsula o similar, en condiciones de almacenamiento normales, con un nivel insignificante de transformación de estado sólido, tal como la cristalización, recristalización, transición de fase de estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación.

Ejemplos de "condiciones de almacenamiento normales" incluyen una o más de las temperaturas de entre -80°C y 50°C , preferentemente entre 0°C y 40°C y más preferentemente a temperatura ambiente, tal como de 15°C a 30°C , presiones de entre 0,1 y 2 bares, preferentemente a presión atmosférica, humedad relativa de entre el 5% y el 95%, preferentemente del 10% al 60%, y exposición a 460 lux o menos de UV/luz visible, durante periodos prolongados, tales como mayores o iguales a seis meses. En dichas condiciones, se puede hallar que las sales de la invención se degradan o se descomponen químicamente menos del 5%, más preferentemente menos del 2%, más preferentemente menos del 1%, o se transforma el estado sólido, según corresponda. El experto en el arte apreciará que los límites superior e inferior mencionados anteriormente para la temperatura, la presión y la humedad relativa representan extremos de las condiciones de almacenamiento normales, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentan

durante el periodo de almacenamiento normal (por ejemplo una temperatura de 50°C y una presión de 0,1 bar).

Compuestos

Una realización de la presente invención incluye (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (Fórmula I) o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.



Fórmula I

En una realización, el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él es sustancialmente puro. En una realización, el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él es sustancialmente libre de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. En una realización, el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él está presente en una cantidad del 75% en peso comparado con (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, preferentemente más del 85% en peso, más preferentemente más del 95% en peso, más

preferentemente más del 95% en peso, y más preferentemente el 99% en peso o más.

Una realización de la presente invención incluye un método para la preparación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella que contiene menos del 25%, preferentemente menos del 15%, más preferentemente menos del 5%, aún más preferentemente menos del 2%, y más preferentemente menos del 1% de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en peso. Otra realización de la presente invención incluye un método para la preparación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella que contiene menos del 25%, preferentemente menos del 15%, más preferentemente menos del 5%, aún más preferentemente menos del 2%, y más preferentemente menos del 1% de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en peso, sin usar un paso de separar cromatográfica quiral.

Una realización de la presente invención incluye un método para la preparación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella que contiene menos del 25%, preferentemente menos del 15%, más preferentemente menos del 5%, aún más preferentemente menos del 2%, y más preferentemente menos del 1% de (S)-5-

((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en peso. Otra realización de la presente invención incluye un método para la preparación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella que contiene menos del 25%, preferentemente menos del 15%, más preferentemente menos del 5%, aún más preferentemente menos del 2%, y más preferentemente menos del 1% de (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en peso, sin usar un paso de separación cromatográfica quirál. Por lo tanto, en una realización de la presente invención, se provee un método para la fabricación de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, sin depender de la separación cromatográfica. Una realización de la presente invención incluye un método para fabricar un compuesto de la presente invención en una escala comercial, a saber donde el método es la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo de escala comercial de cGMP totalmente validado, con referencia a 21 CFR Partes 210 y 211, que se incorporan en la presente como referencia.

Una realización de la presente invención incluye el uso de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella en la fabricación de un medicamento.

Una realización de la presente invención incluye un método para el tratamiento o la prevención de una variedad de de trastornos y disfunciones, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella. Más específicamente, el trastorno o disfunción se puede seleccionar del grupo formado por trastornos del sistema nervioso central, inflamación, respuestas inflamatorias asociadas a la infección bacteriana y/o viral, dolor, síndrome metabólico, trastornos autoinmunes u otros trastornos descritos más detalladamente en la presente. Otra realización de la presente invención incluye compuestos que tienen utilidad como agentes de diagnóstico y en estudios de unión al receptor como se describe en la presente.

Una realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Una realización de la presente invención incluye el uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos y disfunciones del sistema nervioso central. Otra

realización de la presente invención incluye (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella con referencia a uno cualquiera de los Ejemplos. Otra realización de la presente invención (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella para su uso como una sustancia terapéutica activa. Otra realización de la presente invención incluye (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella para su uso para modular un NNR en un sujeto que lo necesita. Otra realización de la presente invención incluye (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella para su uso en el tratamiento o la prevención de condiciones o trastornos mediados por NNR. Otra realización de la presente invención incluye el uso de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella en la fabricación de un medicamento para su uso para modular NNR en un sujeto que lo necesita. Otra realización de la presente invención incluye el uso de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la prevención de condiciones o trastornos mediados por NNR. Otra realización de la presente invención incluye un método para modular NNR en un sujeto que lo necesita a través de la administración de (R)-5-

((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.

A menos que se diga de otro modo, también se desea que las estructuras ilustradas en la presente incluyan compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos en forma isotópica. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por ^{13}C o ^{14}C , o el reemplazo de un átomo de nitrógeno por ^{15}N , o el reemplazo de un átomo de oxígeno con ^{17}O o ^{18}O están dentro del alcance de la invención. Dichos compuestos son útiles como herramientas de investigación o de diagnóstico.

Como se señala en la presente, la presente invención incluye compuestos representativos específicos, que se identifican particularmente en la presente. Los compuestos de esta invención se pueden fabricar mediante una variedad de métodos, que incluyen métodos sintéticos estándar conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se exponen a continuación y luego los compuestos específicos de la invención se preparan en los Ejemplos de elaboración.

En la totalidad de los ejemplos descritos a continuación, los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánicas (T. W. Green y P. G. M. Wuts, *Grupos Protectores en Síntesis Orgánicas*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, New York (1999)). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en el arte. La selección de procesos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución coinciden con la preparación de compuestos de la presente invención.

La presente invención también provee un método para la síntesis de compuestos útiles como compuestos intermedios.

Métodos Sintéticos Generales

Un aspecto de la presente invención incluye el método para la síntesis estereoespecífica de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (11) se bosqueja en el Esquema 1. El (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto 1) se trata con cloruro de metanosulfonilo para dar (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

(compuesto 2) que luego reacciona con malonato de dietilo y una base adecuada (por ejemplo, terc-butóxido o epóxido de potasio) para dar (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malonato de dietilo (compuesto 3) con una estereoquímica invertida alrededor del carbono quiral.

Los solventes adecuados para estas reacciones se pueden seleccionar del grupo formado por tolueno, xilenos, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilacetamida, etanol, terc-butanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxanos, y mezclas de ellos. En una realización el solvente para la formación de éster metanosulfónico es tolueno y el solvente para el desplazamiento de malonato es 1-metil-2-pirrolidinona. En otra realización el solvente para el desplazamiento de malonato es etanol. Las bases adecuadas para estas reacciones pueden seleccionarse del grupo de trietilamina, dietilisopropilamina, diisopropiletilamina, terc-butóxido de potasio, metal sodio, hidruro de sodio, epóxido de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio. En una realización la base para la formación del éster metanosulfónico es trietilamina, y la base para el desplazamiento de malonato es terc-butóxido de potasio. En otra realización la base para el desplazamiento de malonato es epóxido de sodio.

La hidrólisis del diéster 3 con hidróxido de potasio acuoso da ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)masónico (compuesto 4), que se descarboxila para dar ácido (R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (compuesto 5). Los solventes adecuados para estas reacciones se pueden seleccionar del grupo de agua, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, dioxanos, 1-metil-2-pirrolidinona, tolueno, sulfóxido de dimetilo, y mezclas de ellos. En una realización el solvente para la hidrólisis del éster es tetrahidrofurano acuoso, y el solvente para la descarboxilación es 1-metil-2-pirrolidinona. En otra realización el solvente para la hidrólisis del éster es etanol, y el solvente para la descarboxilación es una mezcla de sulfóxido de dimetilo y tolueno. Las bases adecuadas para la reacción de hidrólisis se pueden seleccionar del grupo formado por hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de bario y carbonato de cesio. En una realización la base es hidróxido de potasio. La reducción del compuesto 5 da (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 6), que puede reaccionar con cloruro de metanosulfonilo y luego yoduro de sodio para dar (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 7) y (R)-3-(2-yodoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 8), respectivamente. Los

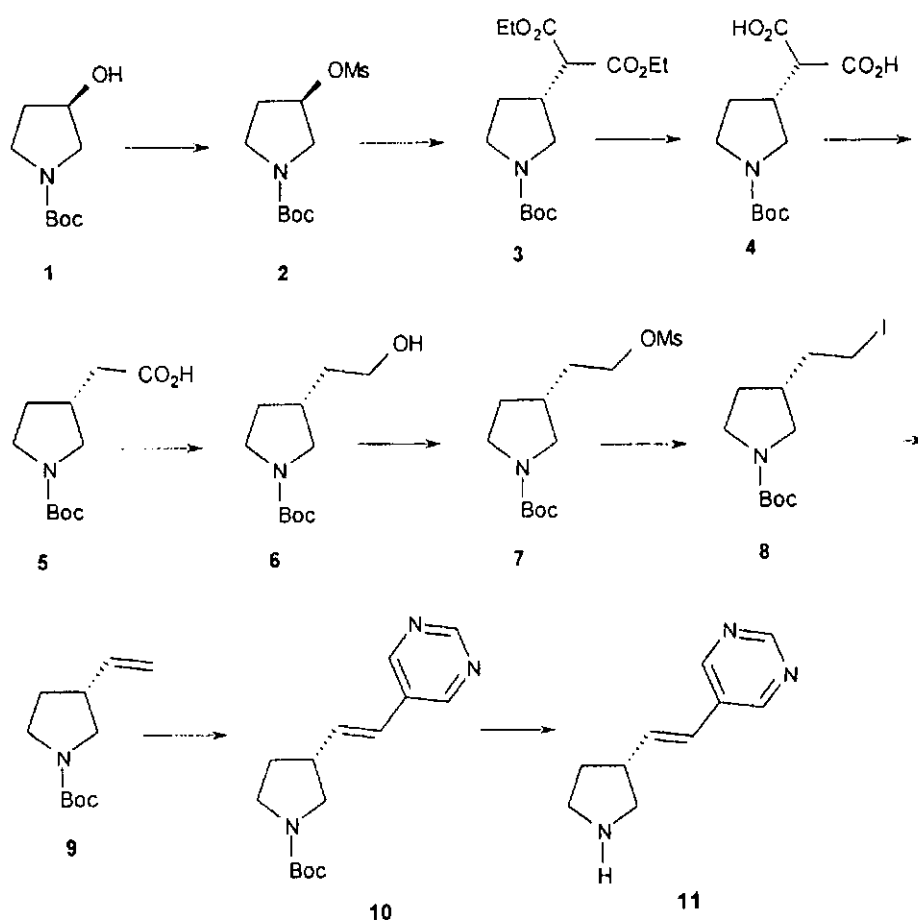
solventes adecuados para la reacción de reducción se pueden seleccionar del grupo de tetrahydrofurano, éter, dioxanos, 1,2-dimetoxietano, y mezclas de ellos. En una realización el solvente es tetrahydrofurano. Los agentes reductores adecuados se pueden seleccionar del grupo formado por tolueno, diborano, complejo de borano y tetrahydrofurano, complejo de borano y éter dimetílico y complejo de borano y sulfuro de dimetilo. Los solventes adecuados para la formación del éster metanosulfónico se puede seleccionar del grupo formado por tolueno, xilenos, éter, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxanos, y mezclas de ellos. En una realización el solvente para la formación del éster metanosulfónico es tolueno. Las bases adecuadas para la formación del éster metanosulfónico se pueden seleccionar del grupo de trietilamina, dietilisopropilamina y diisopropiletilamina. En una realización la base para la formación de éster metanosulfónico es trietilamina. Los solventes adecuados para el desplazamiento de yoduro se pueden seleccionar del grupo de 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilacetamida, etanol, terc-butanol, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxanos, sulfóxido de dimetilo y mezclas de ellos. En una realización el solvente para el desplazamiento de yoduro es 1,2-dimetoxietano.

Finalmente, el tratamiento del compuesto 8 con terc-butóxido de potasio da el compuesto 9. Los solventes adecuados para esta reacción se pueden seleccionar del grupo de 1,2-dimetoxietano, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilacetamida, etanol, tetrahidrofurano, dioxanos y mezclas de ellos. En una realización el solvente es 1,2-dimetoxietano. Las bases adecuadas para la reacción se pueden seleccionar del grupo de terc-butóxido de potasio, etóxido de sodio y diazabicycloundecano. En otra realización la base es terc-butóxido de potasio.

El acoplamiento catalizado con paladio del compuesto 9 con 5-bromopirimidina da (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (**10**), que se desprotege en el paso final para dar (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (**11**). Los solventes adecuados para la reacción de acoplamiento catalizada con paladio se pueden seleccionar del grupo de 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilacetamida y acetonitrilo. En una realización el solvente es dimetilacetamida. Las bases adecuadas para la reacción de acoplamiento catalizada con paladio se pueden seleccionar del grupo de trietilamina, dietilisopropilamina, diisopropiletilamina, y acetato de sodio. En una realización la base es acetato de sodio. Los ligandos de fosfina adecuados para la reacción de acoplamiento

catalizada con paladio se pueden seleccionar del grupo de tri-n-butilfosfina, tri-terc-butilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. En una realización el ligando de fosfina es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. Los catalizadores de paladio para la reacción de acoplamiento catalizado con paladio se pueden seleccionar del grupo de acetato de paladio, cloruro de paladio y tris(dibencilacetona) de paladio. En una realización el catalizador de paladio es acetato de paladio. Los solventes adecuados para la reacción de desprotección se pueden seleccionar del grupo de agua, diclorometano, cloroformo y dicloroetano. En una realización el solvente es agua. Los ácidos adecuados para la reacción de desprotección se pueden seleccionar del grupo de ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. En una realización el ácido es ácido clorhídrico.

Los expertos en el arte de la síntesis orgánica apreciarán que existen varios medios para producir compuestos de la presente invención que se marcan con un radioisótopo apropiado para diferentes usos de diagnóstico. Por ejemplo el acoplamiento de 5-bromopirimidina marcada con ^{11}C con el compuesto 9 o seguido por la eliminación del grupo protector como se describió produce un compuesto adecuado para su uso en la tomografía por emisión de positrones.

Esquema 1Formas de Sales

Un aspecto de la presente invención se relaciona con formas de sales de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. (R)-5-((E)-2-Pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en la forma de base libre es un aceite viscoso con solubilidad en agua limitada. Sin embargo, la base libre reacciona con ácidos inorgánicos y orgánicos para elaborar ciertas sales de adición ácidas que

tienen propiedades físicas que son ventajosas para preparación de composiciones farmacéuticas tales como cristalinidad, solubilidad en agua, y estabilidad hacia la degradación química. Normalmente estas formas de sales son sales farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto de la presente invención incluye las sales de adición ácidas de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. El ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido cetoglutárico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido hipúrico, ácido L-láctico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido orótico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido di-p-toluoil-D-tartárico, ácido di-p-anisoil-D-tartárico, ácido di-benzoil-D-tartárico, ácido 10-alcanforsulfónico, ácido alcanforado, y phencyphos. La presente invención también incluye los hidratos y solvatos de estas formas de sales.

La estequiometría de las sales que comprenden la presente invención puede variar. Por ejemplo, es típico que la relación molar del ácido a la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina es 1:2 o 1:1, pero son posibles otras

relaciones, tales como 3:1, 1:3, 2:3, 3:2 y 2:1. Según la manera en la cual se formen las sales descritas en la presente, las sales pueden tener estructuras de cristales que obstruyen solventes que están presentes durante la formación de las sales. Por lo tanto, las sales pueden aparecer como hidratos y otros solvatos de estequiometría variada del solvente en relación con la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

En una realización de la presente invención, la sal tiene una estequiometría del ácido a la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de 1:2. En otra realización, la sal tiene una estequiometría del ácido a la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de 1:1.

Otra realización de la presente invención incluye mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o un hidrato o solvato de él. Otra realización de la presente invención incluye monoorotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o un hidrato o solvato de él. Otra realización de la presente invención incluye monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o un hidrato o solvato de él.

Otro aspecto de la presente invención comprende procesos para la preparación de las sales. Las condiciones precisas en las cuales se forman las sales se pueden determinar empíricamente. Las sales se pueden obtener mediante cristalización en condiciones controladas.

El método para preparar las formas de sales puede variar. La preparación de las formas de sales de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina normalmente comprende:

- (i) mezclar la base libre, o una solución de la base libre de la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina adecuadamente pura en un solvente adecuado, con cualquiera de los ácidos en forma pura o como una solución de cualquiera de los ácidos en un solvente adecuado, normalmente de 0,5 a 1 equivalente del ácido,
- (ii) (a) enfriar la solución de sal resultante si es necesario para producir la precipitación, o
- (ii) (b) agregar un antisolvente adecuado para producir la precipitación, o
- (ii) (c) evaporar el primer solvente y agregar un solvente nuevo y repetir el paso (ii) (a) o el paso (ii) (b), y
- (iii) filtrar para recoger la sal, y recristalización opcional.

La estequiometría, la mezcla de solventes, la concentración del soluto, y la temperatura que se emplean pueden variar. Solventes representativos que se pueden usar para preparar o recrystalizar las formas de sales incluyen, en forma no taxativa, etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, acetona, acetato de etilo, tolueno, agua, metil etil cetona, metil isobutil cetona, éter de terc-butil metilo, tetrahidrofurano, diclorometano, n-heptano y acetonitrilo.

Una realización de la presente invención comprende las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido cetoglutárico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido hipúrico, ácido L-láctico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido orótico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido di-p-toluoil-D-tartárico, ácido di-p-anisoil-D-tartárico, ácido di-benzoil-D-tartárico, ácido 10-alcanforsulfónico, ácido alcanforado, y phencyphos de (R)-5-(6-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en forma sustancialmente cristalina.

El nivel (%) de cristalinidad puede ser determinado por un experto en el arte usando la difracción de polvo de rayos X (XRPD). También se pueden usar otras técnicas, tales como NMR

de estado sólido, FT-IR, espectroscopio de Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microcalorimetría. Para compuestos de la presente invención, se ha hallado que es posible producir sales en formas que son más de 80% cristalinas.

Varias de estas sales cristalinas demostraron estabilidad suficiente para afirmar su promesa en la producción de preparaciones farmacéuticas. Dicha estabilidad se puede demostrar en una variedad de maneras. La propensión a aumentar y liberar la humedad atmosférica se puede evaluar por la sorción de vapor dinámico (DVS). La estabilidad a temperaturas y humedades elevadas se puede estudiar almacenando las sales sólidas a 40°C/65% de humedad relativa durante hasta ocho días, y luego examinar nuevamente cada una por el peso, la apariencia bajo el microscopio y la XRPD.

Polimorfos

Los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar en más de una forma, una característica denominada polimorfismo, y dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como una respuesta a cambios en la temperatura, la presión o ambas. El polimorfismo

también puede derivar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diferentes características físicas conocidas en el arte tales como los patrones de XRPD (difractogramas), la solubilidad en diferentes solventes, y el punto de fusión.

La presente invención incluye diferentes formas polimórficas de las formas de sales de la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, que incluyen hidratos y solvatos de las sales. Dichas formas polimórficas se caracterizan por sus patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (difractogramas).

Una realización de la presente invención incluye una forma cristalina de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. Otra realización de la presente invención incluye una forma amorfa de monicitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. Otra realización de la presente invención incluye una forma amorfa de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 1.

Una realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma I de mononitrato de (R)-5-((E)-2-

pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de XRPD que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
5,27
10,03
13,77
21,73

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma I de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 2.

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma I de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de difracción rayos X de polvo que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
11,02
20,01
22,06
24,66

32,13
33,35
34,61
35,96
38,65
40,23

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma II de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 3.

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma III de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de XRPD que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
9,43
12,24
16,24
18,38
19,18
19,48

21,52
22,89
23,08
24,28
30,77
31,27
32,36
33,09
34,86
37,26
37,63
39,47

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma III de monicitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 4.

Una realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma IV de monicitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de XRPD que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
5,05

10,81
14,06
15,20
17,43
23,57
24,21
25,52
26,95

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma IV de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 5.

Una realización de la presente invención incluye una forma cristalina de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

Una realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma I de mononitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de XRPD que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
2,55
6,54
8,66
13,26
14,56
15,98
17,47
18,53
19,30
20,26
21,05
22,02
23,14
24,32
25,56
26,87
27,84
28,76
29,53

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma I de monocitrato de (R)-5-((E)-2-

pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente al que se muestra en la Figura 6.

Una realización de la presente invención incluye una forma cristalina de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

Una realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma I de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de XRPD que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
12,81
16,09
18,00
19,07
24,49
26,40
26,04
27,88

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma I de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD

corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 7.

Una realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma II de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de XRPD que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
4,31
16,56
18,29
18,78
19,64
20,27
21,02
21,46
21,90
22,43
22,86
25,40
25,73
26,15
26,56

27,40
28,59
29,57

Otra realización de la presente invención incluye una forma polimórfica de la Forma II de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 8.

Como se indicó, la (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina puede existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. La presente invención comprende todas esas formas.

La presente invención también incluye compuestos marcados en forma isotópica en donde uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o el número atómico que habitualmente se halla en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , y ^{17}O . Dichos

compuestos marcados en forma isotópica son útiles como herramientas de investigación y de diagnóstico.

Composiciones Farmacéuticas

Aunque es posible administrar el compuesto de la presente invención en la forma de un compuesto químico activo global, se prefiere administrar el compuesto en la forma de una composición o formulación farmacéutica. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención y uno o más portadores, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Otro aspecto de la invención provee un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, que incluye mezclar el compuesto de la presente invención con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La manera en la cual se administra el compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención preferentemente se administra oralmente. Las composiciones farmacéuticas preferidas para la administración oral incluyen tabletas, cápsulas, jarabes, soluciones y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proveer en formas de dosificación de liberación modificada

tales como formulaciones de tabletas y cápsulas de liberación en el tiempo.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar a través de inyecciones, a saber en forma intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intraarterial, intratecal e intracerebroventricular. La administración intravenosa es un método preferido de inyección. Los portadores adecuados para la inyección son conocidos para los expertos en el arte e incluyen un 5% de soluciones de dextrosa, solución salina y solución salina con tampón de fosfato.

Las formulaciones también se pueden administrar usando otros medios, por ejemplo, la administración rectal. Las formulaciones útiles para la administración rectal, tales como supositorios, así como las conocidas para los expertos en el arte. Los compuestos también pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo, en la forma de un aerosol; en forma tópica, por ejemplo en forma de loción; en forma transdérmica tal como usando un parche transdérmico (por ejemplo, usando la tecnología que está comercialmente disponible en Novartis y Alza Corporation) mediante inyección de polvo, o mediante absorción bucal, sublingual o intranasal.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma de dosis unitaria, o en dosis múltiples o inferiores a la unitaria.

La administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente puede ser intermitente, o a una velocidad gradual, continua, constante o controlada. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un animal de sangre caliente, por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca, o mono, pero se administra ventajosamente a un ser humano. Además, el horario del día y la cantidad de veces por día que se administra la composición farmacéutica pueden variar.

El compuesto de la presente invención se puede usar en el tratamiento de una variedad de trastornos y condiciones y, como tal, se puede usar en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o la profilaxis de esos trastornos o condiciones. Por lo tanto, una realización de la presente invención incluye la administración del compuesto de la presente invención en combinación con otros compuestos terapéuticos. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros ligandos de NNR (tales como vareniclina), antioxidantes (tales como agentes depuradores de

radicales libres), agentes antibacterianos (tales como antibióticos de penicilina), agentes antivirales (tales como análogos de nucleósido, como zidovudina y aciclovir), anticoagulantes (tales como warfarina), agentes antiinflamatorios (tales como NSAID), antipiréticos, analgésicos, anestésicos (tales como los que se usan en cirugía), inhibidores de acetilcolinesterasa (tales como donepezil y galantamina), antipsicóticos (tales como haloperidol, clozapina, olanzapina, y quetiapina), inmunosupresores (tales como ciclosporina y metotrexato), agentes neuroprotectores, esteroides (tales como hormonas esteroides), corticosteroides (tales como dexametasona, predisona, e hidrocortisona), vitaminas, minerales, nutracéuticos, antidepresivos (tales como imipramina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, sertralina, venlafaxina, y duloxetina), ansiolíticos (tales como alprazolam y buspirona), anticonvulsivos (tales como fenitoína y gabapentina), vasodilatadores (tales como prazosina y sildenafil), estabilizadores del humor (tales como valproato y aripiprazol), fármacos anticáncer (tales como antiproliferativos), agentes antihipertensivos (tales como atenolol, clonidina, amlopidina, verapamil, y olmesartan), laxantes, ablandadores fecales, diuréticos (tales como furosemida), antiespasmódicos (tales como diciclomina), agentes anti-discinéticos, y medicaciones antiúlceras (tales

como esomeprazol). Tal combinación de agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir en forma simultánea o secuencial, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos o agentes y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para obtener el efecto terapéutico deseado. La administración en la combinación de un compuesto de la presente invención con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación mediante la administración en forma concomitante con: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos, o (2) composiciones farmacéuticas separadas cada una de las cuales incluye uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado en una forma secuencial en donde un agente de tratamiento se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo.

Otro aspecto de la presente invención incluye la terapia de combinación que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto de la presente invención y una o más terapias adicionales que incluyen quimioterapia, terapia de radiación, terapia génica, o inmunoterapia.

Método de tratamiento

(R)-5-((E)-2-pirrolidin-2-ilvinil)pirimidina, una sal farmacéuticamente aceptable de ella, o una composición farmacéutica que la contiene, se puede usar para la prevención o el tratamiento de diferentes condiciones o trastornos para los cuales se han propuesto otros tipos de compuestos nicotínicos o se muestra que son útiles como agentes terapéuticos, tales como trastornos del sistema nervioso central, inflamación, respuesta inflamatoria asociada a una infección bacteriana y/o viral, dolor, síndrome metabólico, trastornos autoinmunes u otros trastornos descritos más detalladamente en la presente. Este compuesto también se puede usar como un agente de diagnóstico en los estudios de unión al receptor (in Vitro e in vivo). Dichos agentes terapéuticos y otras enseñanzas se describen, por ejemplo, en las referencias enumeradas previamente en la presente, que incluyen Williams et al., *Drug News Perspec.* **7(4)**: 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1)**: 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1)**: 79-100 (1996), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291**: 390 (1999); Chiari et al., *Anestesiología* **91**: 1447 (1999), Lavand'homme y Eisenbach, *Anestesiología* **91**: 1455 (1999), Holladay et al., *J. Med. Chem.*

40(28): 4169-94 (1997), Bannon et al., *Science* 279: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, y las Patentes Estadounidenses N° 5.583.140 de Bencherif et al., 5.597.919 de Dull et al., 5.604.231 de Smith et al. y 5.852.041 de Cosford et al.

Trastornos del Sistema Nervioso Central

(R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, una sal farmacéuticamente aceptable de ella, o composiciones farmacéuticas que la contienen son útiles en el tratamiento o la prevención de una variedad de trastornos del sistema nervioso central, que incluyen trastornos neurodegenerativos, trastornos neurológicos, y adicciones. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar o prevenir deterioros y disfunciones cognitivas, relacionadas con la edad y de otro modo, trastornos de la atención y demencias, que incluyen aquellas provocadas por agentes infecciosos o perturbaciones metabólicas; proveer neuroprotección; tratar convulsiones y varios infartos cerebrales; tratar trastornos del humor, compulsiones y conductas adictivas; proveer analgesia; controlar la inflamación, tal como la mediada por citoquinas y factor nuclear kappa B; tratar trastornos inflamatorios; proveer alivio del dolor; y tratar infecciones, como agentes antiinfecciosos para tratar infecciones

bacterianas, fúngicas y virales. Entre los trastornos, las enfermedades y las condiciones para cuyo tratamiento o prevención se pueden usar los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son: deterioro de la memoria asociada a la edad (AAMI), deterioro cognitivo leve (MCI), decadencia cognitiva relacionada con la edad (ARCD), demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo de Alzheimer, deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer que no es demencia (CIND), demencia de los cuerpos de Lewy, demencia relacionada con el VIH, complejo de SIDA y demencia, demencia vascular, síndrome de Down, trauma de la cabeza, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades criónicas, ataque, isquemia, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, disfunción cognitiva en la esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, Parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo y demencia de Guam, Tipo de Parkinson de demencia frontotemporal (PTDP), enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, Enfermedad de Huntington, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, parálisis supranuclear progresiva, paresia supranuclear progresiva, síndrome de pierna inquieta,

enfermedad de Creutzfeld-Jakob, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), degeneración corticobasal, Síndrome de Guillain-Barré (GBS), y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), epilepsia, epilepsia del lóbulo frontal nocturna dominante autosómica, manías, ansiedad, depresión, disforia premenstrual, trastornos de pánico, bulimia, anorexia, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de rabia, trastorno de oposición desafiante, síndrome de Tourette, autismo, adicción a las drogas y al alcohol, adicción al tabaco, y trastornos de la alimentación.

Los deterioros o las disfunciones cognitivas pueden estar asociadas a trastornos o condiciones sicóticas, tales como esquizofrenia y otros trastornos sicóticos, que incluyen en forma no taxativa el trastorno sicótico, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno sicótico breve, trastorno sicótico compartido, y trastornos sicóticos debido a condiciones médicas generales, demencias y otros trastornos cognitivos, que incluyen en forma no taxativa deterioro cognitivo leve, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo de Alzheimer, deterioro de la memoria relacionado con la edad, demencia de los cuerpos de Lewy,

demencia vascular, complejo de SIDA y demencia, dislexia, Parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y demencia de la Enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo de la esclerosis múltiple, deterioro cognitivo provocado por una lesión cerebral traumática, demencias debido a otras condiciones médicas generales, trastornos de ansiedad, que incluyen en forma no taxativa trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobias específicas, fobias sociales, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad generalizada debido a una condición médica general, trastornos del humor, que incluyen en forma no taxativa trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión bipolar, manía bipolar, trastorno bipolar I, depresión asociada a episodios maníacos, depresivos o mixtos, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, y trastornos del humor debido a condiciones médicas generales, trastornos del sueño, que incluyen en forma no taxativa trastornos de disomnio, insomnio primario, hipersomnio primario, narcolepsia, trastornos de parasomnio, trastornos de pesadillas, trastorno de terror del sueño y trastorno de sonambulismo, retardo mental, trastornos del aprendizaje, trastornos de habilidades motoras, trastornos de la comunicación, trastornos penetrantes del desarrollo, trastornos

de déficit de atención y de conducta perturbadora, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de la alimentación de la infancia, la niñez o de la adultez, trastornos de tics, trastornos de eliminación, trastornos relacionados con drogas, que incluyen en forma no taxativa dependencia de las drogas, abuso de drogas, intoxicación con drogas, abstinencia de drogas, trastornos relacionados con la edad, trastornos relacionados con anfetaminas o similares a anfetaminas, trastornos relacionados con la cafeína, trastornos relacionados con la marihuana, trastornos relacionados con la cocaína, trastornos relacionados con halucinógenos, trastornos relacionados con inhaladores, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con opioides, trastornos relacionados con fenciclidina o similares a fenciclidina, y trastornos relacionados con sedantes hipnóticos o ansiolíticos, trastornos de personalidad, que incluyen trastorno de personalidad obsesivo compulsivo y trastornos de control de los impulsos.

Las condiciones y trastornos precedentes se discuten más detalladamente, por ejemplo, en el Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, Cuarta Edición, Revisión del Texto, Washington, DC, Asociación Psiquiátrica Americana, 2010.

Inflamación

Se sabe que el sistema nervioso, principalmente a través del nervio vago regula la magnitud de la respuesta inmune innata inhibiendo la liberación del factor de necrosis tumoral de macrófagos (TNF). Este mecanismo fisiológico se denomina "vía antiinflamatoria colinérgica" (véase, por ejemplo, Tracey, "El reflejo inflamatorio", *Naturaleza* **420**: 853-9 (2002)). La inflamación excesiva y la síntesis del factor de necrosis tumoral provocan morbilidad y aún mortalidad en una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen, en forma no taxativa, endotoxemia, artritis reumatoide, osteoartritis, soriasis, asma, aterosclerosis, fibrosis pulmonar idiopática, y enfermedad intestinal inflamatoria.

Las condiciones inflamatorias que se pueden tratar o prevenir administrando los compuestos descritos en la presente incluyen, en forma no taxativa, inflamación crónica y aguda, soriasis, endotoxemia, gota, pseudogota aguda, artritis gotosa aguda, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, rechazo de aloinjerto, rechazo de transplante crónico, asma, aterosclerosis, lesión pulmonar dependiente de fagocito mononuclear, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria adulta, síndrome de pecho agudo en

la enfermedad de las células falciformes, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colangitis aguda, estomatitis aftosa, pouchitis, glomerulonefritis, nefritis de lupus, trombosis, rechazo del huésped al injerto.

Respuesta Inflamatoria Asociada a una Infección Bacteriana y/o Viral

Muchas infecciones bacterianas y/o virales están asociadas a efectos colaterales provocados por la formación de toxinas, y la respuesta natural del cuerpo a las bacterias o virus y/o las toxinas. Como se discutió anteriormente, la respuesta del cuerpo a la infección frecuentemente consiste en la generación de una cantidad importante de TNF y/u otras citoquinas. La sobreexpresión de estas citoquinas puede derivar en una lesión importante, tal como choque séptico (cuando la bacteria es sepsis), choque endotóxico, urosepsis, neumonitis viral, y síndrome de choque tóxico.

La expresión de citoquinas está mediada por NNR y se puede inhibir administrando agonistas o agonistas parciales de estos receptores. Los compuestos descritos en la presente que son agonistas o agonistas parciales de estos receptores en consecuencia se pueden usar para minimizar la respuesta

inflamatoria asociada a la infección bacteriana, así como infecciones virales y fúngicas. Ejemplos de dichas infecciones bacterianas incluyen ántrax, botulismo, y sepsis. Algunos de estos compuestos también pueden tener propiedades antimicrobianas.

Estos compuestos también se pueden usar como terapia agregada en combinación con las terapias existentes para manejar infecciones bacterianas, virales y fúngicas, tales como antibióticos, antivirales y antifúngicos. Las antitoxinas también se pueden usar para unirse a toxinas producidas por los agentes infecciosos y permitir que las toxinas unidas pasen a través del cuerpo sin generar una respuesta inflamatoria. Ejemplos de antitoxinas se revelan, por ejemplo, en la Patente Estadounidense N° 6.310.043 de Bundle et al. Otros agentes eficaces contra toxinas bacterianas y otras toxinas pueden ser eficaces y su efecto terapéutico se puede complementar mediante la administración conjunta con los compuestos descritos en la presente.

Dolor

Los compuestos de la presente invención y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento y la prevención del dolor, que incluye el dolor agudo, persistente y

crónico. Los tipos de dolores y condiciones dolorosas que se pueden tratar o prevenir usando los compuestos y sus composiciones farmacéuticas incluyen dolor nociceptivo, dolor neurológico, dolor neuropático, dolor específico femenino, dolor inflamatorio, fibromialgia, dolor postoperatorio, dolor debido a una condición médica (tal como SIDA u otro trastorno), dolor de la artritis, trastorno de la articulación temporomandibular, dolor de quemadura, dolor de lesión, dolor de espalda, ciática, dolor de pies, dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor muscular y de tejido conectivo, dolor articular, dolor irruptivo, dolor de cáncer, dolor somático, dolor visceral, síndrome de fatiga crónica, dolor psicogénico y trastorno de dolor.

Los síndromes de dolor neuropático son la consecuencia de cambios anormales que ocurren dentro de sistemas de señalización del dolor de los sistemas nerviosos periférico y central. Sus etiologías y sintomatologías diversas tradicionalmente los han hecho particularmente difíciles de tratar con alguna consistencia. Ejemplos de síndromes de dolor neuropáticos incluyen aquellos atribuidos a neuralgia trigeminal o herpética, neuropatías periféricas (neuropatía diabética, neuropatía inducida por la quimioterapia), neuralgia postherpética, neuropatías por atrapamiento (síndrome del túnel carpiano), radiculopatía, síndrome de dolor

regional complejo, causalgia, dolor de espalda baja, dolor espontáneo (dolor sin un estímulo externo) y síndromes de desaferenciación tales como avulsión el plexo braquial y lesión de la médula espinal. La hiperalgesia (dolor fuerte asociado a un estímulo leve), alodinia (dolor asociado a un estímulo inocuo), parestesias (sensación de entumecimiento o punzante sin un estímulo externo), y disestesia (sensaciones anormales desagradables espontáneas o evocadas) también se caracterizan normalmente como tipos de dolor neuropático. Los compuestos de la presente invención y sus composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento y la prevención de estos tipos de dolores neuropáticos y condiciones asociadas.

Otros trastornos

Además de tratar trastornos del sistema nervioso central, inflamación, y dolor, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir o tratar ciertas condiciones, enfermedades y trastornos en los cuales cumplen una función los NNR. Ejemplos de ellos incluyen trastornos autoinmunes tales como lupus, trastornos asociados a la liberación de citoquinas, caquexia secundaria a una infección (por ejemplo, como ocurre en el SIDA, el complejo relacionado con el SIDA y la neoplasia), obesidad, incontinencia urinaria, enfermedades retinales, enfermedades infecciosas, miastenia,

síndrome de Eaton-Lambert, hipertensión, osteoporosis, vasoconstricción, vasodilatación, arritmias cardíacas, diabetes tipo I, diabetes tipo II, bulimia, anorexia, diarrea, constipación, y úlceras, así como aquellas indicaciones expuestas en la solicitud de patente PCT publicada WO 98/25619. Los compuestos de esta invención también se pueden administrar para tratar convulsiones tales como aquellas que son sintomáticas de la epilepsia, y para tratar condiciones tales como sífilis y enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Usos de Diagnóstico

Los compuestos se pueden usar en composiciones de diagnóstico, tales como sondas, particularmente cuando se modifican para incluir marcadores apropiados. Las sondas se pueden usar, por ejemplo, para determinar el número relativo y/o la función de receptores específicos, particularmente el subtipo de receptor $\alpha 4\beta 2$. Con este fin los compuestos de la presente invención más preferentemente se marcan con un grupo isotópico radioactivo tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I o ^{125}I .

Los compuestos administrados se pueden detectar usando métodos de detección conocidos apropiados para el marcador usado. Ejemplos de métodos de detección incluyen la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computada de

emisión de fotón único (SPECT). Los radiomarcadores precedentes son útiles en las imágenes de PET (por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F o ^{76}Br) y SPECT (por ejemplo, ^{123}I), con semividas de 20,4 minutos para ^{11}C , de 109 minutos para ^{18}F , de 13 horas para ^{123}I , y de 16 horas para ^{76}Br . Se desea una actividad específica alta para visualizar los subtipos de receptores seleccionados a concentraciones no saturantes. Las dosis administradas normalmente están por debajo de la gama tóxica y proveen imágenes de alto contraste. Se espera que los compuestos sean capaces de administración en niveles no tóxicos. La determinación de la dosis se realiza en una forma conocida para un experto en el arte de las imágenes de radiomarcadores. Véase, por ejemplo, la Patente Estadounidense N° 5.969.144 de London et al.

Los compuestos se pueden administrar usando técnicas conocidas. Véase, por ejemplo, la Patente Estadounidense N° 5.969.144 de London et al. Los compuestos se pueden administrar en composiciones de formulaciones que incorporan otros ingredientes, tales como aquellos tipos de ingredientes que son útiles en la formulación de una composición de diagnóstico. Los compuestos útiles de acuerdo con la realización de la presente invención se emplean más preferentemente en formas de alta pureza. Véase la Patente Estadounidense N° 5.853.696 de Elmach et al.

Después de que los compuestos se administran a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano), se pueden producir imágenes y cuantificar la presencia de ese compuesto dentro del sujeto mediante técnicas apropiadas para indicar la presencia, la cantidad y la funcionalidad de los subtipos de NNR seleccionados. Además de los humanos, los compuestos se pueden administrar también a animales, tales como ratones, ratas, perros, y monos. Las imágenes de SPECT y PET se pueden realizar usando cualquier técnica y aparato apropiados. Véase Villemagne et al., In: Arneric et al. (Eds.) *Receptores Nicotínicos Neuronales: Farmacología y Oportunidades Terapéuticas*, 235-250 (1998) y la Patente Estadounidense N° 5.853.696 de Elmalch et al.

Los compuestos radiomarcados se unen con alta afinidad a subtipos de NNR selectivos (por ejemplo, $\alpha 4\beta 2$ y preferentemente presentan una unión no específica despreciable a otros subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos (por ejemplo aquellos subtipos de receptores asociados a los músculos y los ganglios). Como tales, los compuestos se pueden usar como agentes para imágenes no invasivas de subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos dentro del cuerpo de un sujeto, particularmente dentro del cerebro para el diagnóstico asociado a una variedad de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central.

En un aspecto, las composiciones de diagnóstico se pueden usar en un método para diagnosticar enfermedades en un sujeto, tal como un sujeto humano. El método incluye administrar a ese paciente un compuesto marcado en forma detectable como se describe en la presente, y detectar la unión del compuesto a los subtipos de NNR seleccionados (por ejemplo, los subtipos de receptores $\alpha 4\beta 2$). Los expertos en el arte de usar herramientas de diagnóstico, tales como PET y SPECT, pueden usar los compuestos readiomarcados descritos en la presente para diagnosticar una amplia variedad de condiciones y trastornos, que incluyen condiciones y trastornos asociados a la disfunción de los sistemas nervioso central y autónomo. Dichos trastornos incluyen una amplia variedad de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y esquizofrenia. Éstas y otras enfermedades y trastornos que se pueden evaluar incluyen aquellos que se exponen en la patente estadounidense N° 5.952.339 de Bencherif et al.

En otro aspecto, las composiciones de diagnóstico se pueden usar en un método para monitorear subtipos de receptores nicotínicos selectivos de un sujeto, tal como un paciente humano. El método consiste en administrar un compuesto marcado en forma detectable como se describe en la presente a ese paciente y detectar la unión de ese compuesto a subtipos de

receptores nicotínicos seleccionados a saber los subtipos de receptores $\alpha 4\beta 2$.

Unión al Receptor

Los compuestos de esta invención se pueden usar como ligandos de referencia en ensayos de unión para compuestos que se unen a subtipos de NNR, particularmente los subtipos de receptores $\alpha 4\beta 2$. Con este fin los compuestos de esta invención preferentemente se marcan con un grupo isotópico radioactivo tal como ^3H o ^{14}C . Ejemplos de dichos ensayos de unión se describen detalladamente a continuación.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar la presente invención, y no se deberá interpretar que la limitan. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique de otro modo.

Ejemplo 1: Instrumentación y protocolos experimentales para caracterización de formas de sales de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD)

Se recogieron patrones de Difracción de Polvo de Rayos X sobre un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 40 mA), una etapa de XYZ automatizada, un microscopio de video láser para el posicionamiento automático de la muestra y un detector de superficie bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consiste en un espejo de varias capas Göbel único acoplado con un colimador de agujero de alfiler de 0,3 mm. La divergencia del haz (es decir el tamaño eficaz del haz de rayos X sobre la muestra) fue aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia del detector de muestras de 20 cm que da una gama de 2θ eficaz de $3,2^\circ$ - $29,7^\circ$. Normalmente la muestra estaría expuesta al haz de rayos X durante 120 segundos. Las muestras que se corren en condiciones ambientales se prepararon como especímenes de placa plana usando el polvo como se recibió sin molido. Aproximadamente 1-2 mg de la muestra se prensaron ligeramente sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana. Las muestras que se corren en condiciones no ambientales se montaron sobre una oblea de silicio con un compuesto conductor del calor. La muestra luego se calentó a la temperatura aproximada a $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ y posteriormente se mantuvo en forma isotérmica durante 5 minutos antes de iniciar

la recolección de datos. Las posiciones de picos se informan como $^{\circ}2\theta$ con una precisión de $\pm 0,1^{\circ}$.

XRD de Cristal Único (SXD)

Se recolectaron datos sobre un difractómetro Bruker AXS 1K SMART CCD equipado con un aparato de refrigeración Oxford Cryosystems Cryostream. Las estructuras se resolvieron usando los programas SHELXS o SHELXD y se refinaron con el programa SHELXL como parte de la serie Bruker AXS SHELXTL. A menos que se indique de otro modo, se colocaron átomos de hidrógeno montados a carbono en forma geométrica y se los dejó refinar con un parámetro de desplazamiento isotrópico de funcionamiento. Los átomos de hidrógeno montados a un heteroátomo se colocaron en una síntesis de Fourier de diferencia y se dejaron refinar libremente con un parámetro de desplazamiento isotrópico.

Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de RMN se recogieron en un instrumento Varian Unity 300 MHz o un instrumento Bruker 400 MHz equipado con un automuestreador y controlado por una consola DRX400. Se adquirieron experimentos automáticos usando ICONNMR v4.0.4 (construcción 1) que corre con Topspin v 1.3 (nivel de parche

8) usando experimentos cargados Bruker estándar. Para el espectroscopio no rutinario, se adquirieron datos usando Topspin solo.

Punto de Fusión

Se usó un aparato de punto de fusión de etapa caliente de Fisher-Johns, a una fijación que corresponde a una velocidad de calentamiento de 5°C por minuto.

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Los datos de DSC se recogieron en un TA Instruments Q1000 o un Mettler DSC 823e equipado con un automuestreador de 50 posiciones. El instrumento se calibró para la energía y la calibración de temperatura usando indio certificado. Normalmente 0,5-1,5 mg de cada muestra, dentro de un crisol de aluminio con orificios de alfiler se calentó a 10°C/minuto desde 25°C hasta 175°C-200°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 30 mL/minuto sobre la muestra.

Análisis Termogravimétrico (TGA)

Los datos del TGA se recogieron en un TA Instruments Q500 TGA equipado con un automuestreador de 16 posiciones o un Mettler

TGA/SDTA 851e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. TA Instruments Q500: Se calibró la temperatura del instrumento usando un Alumel certificado. Normalmente 5-10 mg de cada muestra se cargaron en un crisol de platino pre-tarado y un crisol de DSC de aluminio, y se calentó a 10°C/minuto desde la temperatura ambiente hasta 350°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 60 mL/minuto sobre la muestra. Mettler TGA/SDTA 851e: Se calibró la temperatura del instrumento usando indio certificado. Normalmente 5-10 mg de cada muestra se cargaron en un crisol de platino pre-tarado y un crisol de DSC de aluminio y se calentó a 10°C/minuto desde la temperatura ambiente hasta 350°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 mL/minuto sobre la muestra.

Microscopio de Luz Polarizada (PLM)

Se estudiaron muestras sobre un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM con una cámara de video digital para la captura de imágenes. Una pequeña cantidad de cada muestra se colocó sobre un portaobjetos de vidrio, se montó en aceite de inmersión y se tapó con una funda de vidrio, las partículas individuales se separaron lo mejor posible. La muestra se observó con el aumento apropiado y luz polarizada parcialmente, acoplado a un filtro de λ falso color.

Microscopio de Etapa Caliente (HSM)

El Microscopio de Etapa Caliente se llevó a cabo usando un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM combinado con una etapa caliente Mettler-Toledo MTFP82HT y una cámara de video digital para captura de imágenes. Una pequeña cantidad de cada muestra se colocó sobre un portaobjetos de vidrio separando las partículas individuales lo mejor posible. La muestra se observó con el aumento apropiado y luz polarizada parcialmente, acoplada a un filtro de λ falso color, mientras se calentaba desde la temperatura ambiente normalmente a 10°C/minuto.

Sorción de Vapor Dinámico (DVS)

Se determinaron isoterms de sorción usando un analizador de sorción intrínseco SMS DVS controlado por el software de la serie SMS Analysis. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25°C mediante los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con una velocidad de flujo total de 200 mL/minuto. La humedad relativa se midió con una sonda Rotronic calibrada (gama dinámica de 1,0%100% de humedad relativa), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de masa) de la muestra

en función del porcentaje de humedad relativa se monitoreó en forma constante con la microbalanza (precisión de $\pm 0,005$ mg).

Normalmente, una muestra de 5-20 mg se colocó sobre el cesto de acero inoxidable de mesh tarado en condiciones ambientales. La muestra se cargó y se descargó a 40% de humedad relativa y a 25°C (condiciones ambientales típicas). Se realizó una isoterma de sorción de humedad como se señala a continuación (2 barridos que dieron 1 ciclo completo). La isoterma estándar se realizó a 25°C a intervalos de 10% de humedad relativa en una gama de 0-90% de humedad relativa.

Parámetros de método genérico de DVS

Parámetros	Valores
Adsorción - Barrido 1	40 - 90
Desorción / Adsorción - Barrido 2	90 - Seco, Seco - 40
Intervalos (% humedad relativa)	10
Número de Barridos	2
Velocidad de flujo (mL/minuto)	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C/minuto)	0,2
Tiempo de Sorción (horas)	Tiempo de espera de 6 horas

Se recuperaron muestras después de la finalización de la isoterma y se analizaron nuevamente mediante XRPD.

Determinación de Agua por Karl Fischer (KF)

El contenido de agua de cada muestra se midió sobre un Culombímetro Mettler Toledo DL39 usando el reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Se introdujeron muestras sólidas pesadas dentro del recipiente sobre un crisol de TGA de platino que se conectó a un subaseal para evitar el ingreso de agua. Se usaron aproximadamente 10 mg de la muestra por titulación y se hicieron determinaciones por duplicado.

Solubilidad Acuosa Termodinámica mediante HPLC

La solubilidad acuosa se determinó suspendiendo una cantidad suficiente del compuesto en agua para dar una concentración final máxima de ≥ 10 mg/mL, de la forma libre parental del compuesto. La suspensión se equilibró a 25°C durante 24 horas y luego se midió el pH. La suspensión luego se filtró a través de un filtro C de fibra de vidrio dentro de una placa de 96 receptáculos. El filtrado luego se diluyó por un factor de 101. La cuantificación fue mediante HPLC con referencia a una solución estándar de aproximadamente 0,1 mg/mL en DMSO. Se inyectaron diferentes volúmenes de soluciones de muestras

diluidas y sin diluir, estándar. La solubilidad se calculó usando las superficies de pico determinadas mediante la integración del pico hallado en el mismo tiempo de retención como el pico principal en la inyección estándar. Si no había suficiente sólido en la placa de filtro, la XRPD se recogió.

Parámetros de métodos de HPLC para el método de solubilidad acuosa termodinámica

Tipo de método:	Fase invertida con elución de gradiente
Columna:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 μ m, 50 x 4,6 mm
Temperatura de la Columna (°C):	25
Inyecciones Estándar (μ L):	1, 2, 3, 5, 7, 10
Inyecciones de Ensayo (μ L):	1, 2, 3, 10, 20, 50
Detección: Longitud de onda, ancho de banda (nm) :	260, 80
Velocidad de flujo (mL/minuto):	2
Fase A:	0,1% de TFA en agua

Fase B:	0,085% de TFA en acetonitrilo		
Horario:	Hora (min)	% Fase A	% Fase B
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

Se realizó un análisis sobre un sistema de la serie Agilent HP1100 equipado con un detector de red de diodos y usando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

Pureza química mediante HPLC:

Se realizó el análisis de la pureza sobre un sistema serie Agilent HP1100 equipado con un detector de red de diodos y usando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

Parámetros de método de HPLC para la determinación de la pureza química

Preparación de Muestra	0,5 mg/mL en acetonitrilo:agua 1:1 (v/v)
Columna:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 4,6

	mm, 5 μ m		
Temperatura de la Columna ($^{\circ}$ C):	25		
Inyección (μ L):	5		
Detección: Longitud de onda, ancho de banda (nm):	255,90		
Velocidad de flujo (mL/minuto):	1		
Fase A:	0,1% de TFA en agua		
Fase B:	0,085% de TFA en acetonitrilo		
Horario:	Hora (min)	% Fase A	% Fase B
	0	95	5
	25	5	95
	25,2	95	5
	30	95	5

Cromatografía de Iones

Se recogieron datos sobre un Metrohm 761 Advanced Compact IC (para cationes) y un Metrohm 861 Advanced Compact IC (para aniones) usando el software IC Net v2.3. Se prepararon muestras como provisiones de 1000 ppm en DMSO. Las muestras se diluyeron a 100 ppm con DMSO antes del ensayo. La

cuantificación se realizó mediante la comparación con soluciones estándar de una concentración conocida del ion que se estaba analizando.

Método de cromatografía de Iones para aniones:

Tipo de método	Intercambio de aniones
Columna:	Metrosep A Supp 5 - 250 (4,0 x 250 mm)
Temperatura de la Columna (°C):	Ambiente
Inyección (µL):	20
Detección:	Detector de conductividad
Velocidad de flujo (mL/minuto):	0,7
Eluyente:	3,2 mM carbonato de sodio, 1,0 mM carbonato de hidrógeno de sodio en agua

Método de cromatografía de iones para cationes

Tipo de método	Intercambio de cationes
Columna:	Metrosep C 2 - 250 (4,0 x 250 mm)
Temperatura de la columna (°C):	Ambiente

Inyección (μL):	20
Detección:	Detector de conductividad
Velocidad de flujo (mL/minuto):	1,0
Eluyente:	4,0 mM ácido tartárico, 0,75 mM ácido dipicolínico en agua

Determinación y Predicción de pKa

Se recogieron datos sobre un instrumento Sirius GlpKa con un montaje de D-PAS. Se hicieron mediciones a 25°C en una solución acuosa mediante UV y en mezclas de metanol y agua mediante potenciometría. Se ajustó la resistencia iónica (ISA) de este medio de titulación con 0,15 M KCl (acuoso). Los valores hallados en las mezclas de metanol y agua se corrigieron a 0% de cosolvente a través de extrapolación de Yasuda-Shedlovsky. Los datos se refinaron usando el software Refinement Pro v1.0. La predicción de los valores de pKa se hizo usando el software de predicción de pKa AC v9.

Determinación de Log P

Se recogieron datos mediante titulación potenciométrica en un instrumento Sirius GlpKa usando tres relaciones de

octanol:agua de resistencia iónica ajustada (ISA) para generar valores de Log P, Log P_{ion} , y Log D. Los datos se refinaron usando el software Refinement Pro v1.0. La predicción de los valores de Log P se hizo usando los softwares ACD v9 y Syracuse KOWWIN v1.67.

Ejemplo 2. Síntesis de (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2)

Procedimiento A: A una solución de (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 g, 1,07 mol) y trietilamina (167 g, 1,63 mol) en tolueno (700 mL) a una temperatura de -20°C a -30 °C se agregó cloruro de metanosulfonilo (156 g, 1,36 mol) gota a gota manteniendo la temperatura de -10°C a -20°C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se dejó que se agitara. Se tomaron muestras de la solución de la reacción cada hora y se analizaron mediante HPLC para establecer la finalización de la reacción. Cuando terminó la reacción, la suspensión se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina. El filtrado se lavó con 600 mL de solución de bicarbonato de sodio diluido. La capa orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida para dar **2** como un aceite viscoso (260 g, 92%) que se usó sin nueva purificación. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5,27 (m, 1H), 3,44 - 3,76 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Procedimiento B: Se cargó un reactor con (R)-3-hidroxi-2-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 kg, 10,7 mol), tolueno (8,70 kg) y trietilamina (1,75 kg, 17,3 mol). El reactor se inundó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó y se enfrió a 3°C. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,72 kg, mol) lentamente (durante un período de 2 horas) enfriando con un baño de hielo continuo (reacción exotérmica) (después de que terminó el agregado, la temperatura era de 14°C). La mezcla, ahora viscosa con clorhidrato de trietilamina precipitado, se agitó durante 12 horas mientras se calentaba a 20°C. Los análisis de GC y TLC (mancha de ninhidrina) indicaron que no quedaba material de partida. La mezcla se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina, y el filtrado se devolvió al reactor. El filtrado luego se lavó (2 x 3 kg) con 5% de bicarbonato de sodio acuoso, usando 15 minutos de agitación y 15 minutos de tiempo de sedimentación para cada lavado. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Los elementos volátiles se eliminaron del filtrado bajo vacío, primero a 50°C durante 4 horas y luego a temperatura ambiente durante 10 horas. El residuo pesó 3,00 kg (106% de rendimiento) y fue idéntico mediante análisis cromatográfico y de RMN a las muestras preparadas previamente, con la excepción de que contenía tolueno.

Ejemplo 3. Síntesis de (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malonato de dietilo (3)

Preparación A: A una solución de terc-butoxido de potasio (187 g, 1,62 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,19 L) se agregó malonato de dietilo (268 g, 1,67 mol) mientras la temperatura se mantenía a 35°C. La solución se calentó a 40°C y se agitó durante 20-30 minutos. Se agregó (R)-3-(metilsulfoniloxil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (112 g, 420 mmol) y la solución se calentó a 65°C y se agitó durante 6 horas. Se tomaron muestras de la solución de la reacción cada 2 horas y se analizó mediante HPLC para establecer la finalización de la reacción. Cuando terminó la reacción (10-12 horas), la mezcla se enfrió a 25°C. Se agregó agua desionizada (250 mL) a la solución y el pH se ajustó a 3-4 agregando 2N ácido clorhídrico (650 mL). La suspensión resultante se filtró y se agregaron agua (1,2 L) y cloroformo (1,4 L). La solución se mezcló completamente y la capa de cloroformo se recogió y se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en hexanos (2,00 L) y se lavó con agua desionizada (2 x 1,00 L). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida a 50°C-55°C para dar un aceite amarillo pálido (252 g) que el análisis de ^1H NMR indica que es 49,1% de 3 (123,8 g) junto con 48,5% de malonato

de dietilo (122g), y 2% de 1-metil-2-pirrolidinona (5 g). El material se transportó al paso siguiente sin nueva purificación. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,20 (q, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,27 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (t, 6H).

Preparación B: Un reactor, mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó con 200 etanol de prueba (5,50 kg) y 21% de (en peso) de epóxido de sodio en etanol (7,00 kg, 21,6 mol). La mezcla se agitó y se calentó a 30°C . Se agregó malonato de dietilo (3,50 kg, 21,9 mol) durante un período de 20 minutos. La mezcla de la reacción luego se calentó a 40°C durante 1,5 hora. Se agregó una solución de (R)-3-(metilsulfoniloxil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 kg del producto del Ejemplo 2, Procedimiento B, 10,7 mol) en 200 etanol de prueba (5,50 kg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (78°C) durante 2 horas. Los análisis de GC y TLC (mancha de ninhidrina) indicaron que no quedaba material de partida. La mezcla agitada luego se enfrió a 25°C , se diluyó con agua (2,25 kg), y se trató lentamente con una solución de ácido clorhídrico concentrado (1,27 kg, 12,9 mol) en agua (5,44 kg). Esta mezcla se lavó dos veces con éter de metil terc-butilo (MTBE) (14,1 kg y 11,4 kg), usando 15 minutos de agitación y 15 minutos de tiempo de sedimentación.

para cada lavado. Los lavados con MTBE combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (1 kg), se filtraron y se concentraron bajo vacío a 50°C durante 6 horas. El residuo (aceite rojo) pesó 4,45 kg y era 49% del producto deseado mediante análisis de GC (62% de rendimiento total a partir de (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo).

Ejemplo 4. Síntesis del ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (4)

Procedimiento A: A una solución del producto del Ejemplo 3, Procedimiento A (232 g), que contenía 123,8 g (380 mmol) de 3 y 121,8 g (760 mmol) de malonato de dietilo, en tetrahydrofurano (1,2 L) se agregó 21% de solución de hidróxido de potasio (450 g en 0,50 L de agua desionizada) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla de la reacción se calentó a 45°C y se agitó durante 1 hora. Se tomó una muestra de la solución de la reacción cada hora y analizó mediante HPLC para establecer la finalización de la reacción. Cuando terminó la reacción (2-3 horas), la mezcla se enfrió a 25°C. La capa acuosa se recogió y se enfrió a 5°C. El pH se ajustó a 2 agregando 4N ácido clorhídrico (750 mL), y la suspensión resultante se mantuvo a una temperatura de 5°C - 10°C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se filtró, y la torta de filtro se lavó con hexanos (1 L). El

filtrado acuoso se extrajo con cloroformo (1 L) y la capa de cloroformo se dejó a un lado. Los sólidos que se recogieron en el paso de filtración se disolvieron nuevamente en cloroformo (1 L) calentando a 40°C. La solución se filtró para eliminar los sólidos inorgánicos no disueltos. Las capas de cloroformo se combinaron y se concentraron bajo presión reducida a una temperatura de 50°C - 55°C para dar un sólido blancuzco (15 g). Los sólidos se combinaron y se disolvieron en acetato de etilo (350 mL) para dar una suspensión que se calentó a una temperatura de 55°C - 60°C durante 2 horas. La suspensión se filtró mientras estaba caliente y la torta resultante se lavó con acetato de etilo (2 x 150 mL) y hexanos (2 x 250 mL) para dar 83,0 g (80,1%) de **4** como un sólido blanco que se usó en el paso siguiente sin nueva purificación. ¹H NMR (d₄-CH₃OH, 400 MHz) δ 3,60 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,29-3,32 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Procedimiento B: Una solución del producto del Ejemplo 3, Procedimiento B (4,35 kg), que contenía 2,13 kg (6,47 mol) de **3**, en tetrahidrofurano (13,9 kg) se agregó una solución enfriada, agitada de hidróxido de potasio (1,60 kg, 40,0 mol) en agua desionizada (2.00 kg) bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 35°C. La mezcla de la reacción se calentó y se mantuvo a una temperatura de 40°C - 45°C durante 24 horas, en cuyo momento

los análisis de GC y TLC indicaron que la reacción había terminado. La mezcla se enfrió a 25°C y se lavó con MTBE (34 kg), usando 15 minutos de agitación y 15 minutos de tiempo de sedimentación. La capa acuosa se recogió y se enfrió a 1°C. Luego se agregó lentamente una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (2,61 kg, 26,5 mol) en agua desionizada (2,18 kg), manteniendo la temperatura de la mezcla a <15°C durante el agregado y por 15 minutos después del agregado. El pH de la solución se ajustó a 3,7 agregando ácido clorhídrico. El sólido blanco se recogió mediante filtración, se lavó con agua (16 kg), y se secó al vacío a temperatura ambiente durante 6 días. El sólido seco pesó 1,04 kg. El filtrado se enfrió a <10°C y se mantuvo a esa temperatura mientras se bajaba el pH agregando ácido clorhídrico (se usó 1,6 L de 6 N; 9,6 mol; pH final = 2). El sólido blanco se recogió mediante filtración, se lavó con agua (8 L), y se secó al vacío a 40°C durante 3 días. El sólido seco pesó 0,25 kg. Los sólidos combinados (1,29 kg, 73% de rendimiento) fueron cromatográficamente idénticos a las muestras preparadas previamente.

Ejemplo 5. Síntesis del ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-il)acético (5)

Procedimiento A: Una solución del ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (83 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,42 L) se agitó bajo nitrógeno a 110°C-112°C

durante 2 horas. Se tomaron muestras de la mezcla de la reacción cada hora y se analizaron mediante HPLC para establecer la finalización de la reacción. Cuando terminó la reacción la solución de la reacción se enfrió a 20°C-25 °C. La solución se mezcló con agua desionizada (1,00 L), y se agregó MTBE (1,00 L). Las fases se separaron, y la capa orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con MTBE (1,00 L), luego con cloroformo (1,00 L). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida a 50°C-55°C para dar un aceite. Este aceite se disolvió en MTBE (2,00 L) y se lavó dos veces con 0,6N ácido clorhídrico (2 x 1,00 L). La capa orgánica se recogió y se concentró bajo presión reducida a 50°C-55°C para dar un semisólido. El semisólido se suspendió a 1:4 acetato de etilo/hexanos (100 mL), se calentó a 50°C, se mantuvo durante 30 minutos, se enfrió a -10°C, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite, que se disolvió en MTBE (250 mL) y se lavó dos veces con 0,6N ácido clorhídrico (2 x 100 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida a 50°C-55°C para dar un semisólido que se suspendió en 1:4 acetato de etilo/hexanos (50 mL), se calentó a 50°C, se mantuvo durante 30 minutos, se enfrió a -10°C, y se filtró. Los sólidos se recogieron, se suspendieron en hexanos (200 mL), y se recogieron mediante filtración para dar 54,0 g (77,6%) de **5**. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,00 (br s, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,45 (M, 1H), 3,30 (M,

1H), 2,97 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,59 (M, 1H), 1,46 (s, 9H).

Procedimiento B: Una solución del ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (1,04 kg, 3,81 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (6,49 kg) se agitó bajo nitrógeno a 110°C durante 5 horas, en cuyo momento los análisis de TLC y HPLC indicaron que la reacción había terminado. La mezcla de la reacción se enfrió a 25°C (4 horas) y se combinó con agua (12,8 kg) y MTBE (9,44 kg). La mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos, y se dejó que las fases se separaran (10 horas). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se combinó con MTBE (9,44 kg), se agitó durante 15 minutos, y se dejó que sedimentara (45 minutos). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se combinó con MTBE (9,44 kg), se agitó durante 15 minutos, y se dejó que sedimentara (15 min). Las tres fases orgánicas se combinaron y se lavaron tres veces con 1N ácido clorhídrico (porciones de 8,44 kg) y una vez con (6,39 kg), usando 15 minutos de agitación y 15 minutos de sedimentación para cada lavado. La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro (2,0 kg) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 31°C (2 horas) para dar un sólido. El sólido se calentó bajo vacío durante 4 horas a 39°C y durante 16 horas a 25°C, dejando 704 g (81%) de 5 (99,7% de pureza por GC).

Procedimiento C (síntesis racionalizada de 5, usando 2 como el material de partida): Una mezcla agitada de epóxido de sodio en etanol (21% en peso, 343 g, 1,05 mol), etanol (anhidro, 300 mL) y malonato de dietilo (168 g, 1,05 mol) se calentó a 40°C durante 1,5 h. A esta mezcla se agregó 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (138 g, 0,592 mol) en etanol (100 mL) y la mezcla de la reacción se calentó a 78°C durante 8 horas. La mezcla de la reacción enfriada se diluyó con agua (2,0 L) y se acidificó a pH = 3 con 6M HCl (100 mL). La mezcla de etanol acuosa se extrajo con tolueno (1,0 L), y la fase orgánica se concentró bajo vacío para dar 230 g de un aceite rojo. El aceite rojo se agregó a 85°C a un 22,5% en peso de hidróxido de potasio acuoso (748 g, 3,01 mol). Después de que terminó el agregado, se dejó que la temperatura de la reacción se elevara a 102°C mientras sobrevinía una destilación de etanol. Cuando la temperatura de la reacción había alcanzado 102°C, y la destilación había disminuido, se continuó calentando durante otros 90 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con tolueno (2 x 400 mL). A la capa acuosa se agregaron 600 mL 6M ácido clorhídrico, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20°C. Esto derivó en la formación de un precipitado, partiendo a pH de 4-5. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con

200 mL de agua. El sólido se secó bajo vacío para dar 77 g de ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico como un sólido blancuzco (54% de rendimiento con respecto a 3-(metisulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,47 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,39 (s, 9H).

Una suspensión de ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico (15 g, 55 mmol) en tolueno (150 mL) y sulfóxido de dimetilo (2 mL) se calentó a reflujo durante un período de 2 horas. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se diluyó con MTBE (150 mL). La solución orgánica se lavó con 10% de ácido cítrico acuoso (2 $\times$ 200 mL), y el solvente se eliminó bajo vacío para obtener 11,6 g del ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético como un sólido blancuzco (92% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,1 (s, 1H); 3,36-3,48 (m, 1H); 3,20-3,34 (m, 1H); 3,05-3,19 (m, 1H); 2,72-2,84 (m, 1H); 2,30-2,42 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 2H); 1,85-2,00 (m, 1H); 1,38-1,54 (m, 1H), 1,35 (2, 9H).

Ejemplo 6. Síntesis de (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de (6)

Procedimiento A: Una solución del ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-il)acético (49,0 g, 214 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (200 mL) se enfrió a -10°C . Se agregaron lentamente 250 mL (250 mmol) de 1M borano en solución de THF al matraz mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C . La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se tomaron muestras de la solución a cada hora y se analizó mediante HPLC para establecer la finalización de la reacción. Cuando terminó la reacción, la solución se enfrió a 0°C , y se agregó 10% de solución de hidróxido de sodio (80 mL) gota a gota durante un período de 30 minutos para controlar la evolución de gas. La solución se extrajo con 500 mL de 1:1 solución de hexanos/acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio saturado y se secó con 10 g de gel de sílice. El gel de sílice se eliminó mediante filtración y se lavó con 100 mL de 1:1 hexanos/acetato de etilo. Las capa orgánicas se combinaron y se concentraron bajo vacío para dar **6** (42 g, 91,3%) como un aceite naranja claro que se solidificó luego del reposo. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,67 (m, 2H), 3,38-3,62 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Procedimiento B: El complejo de borano-THF (3,90 kg o L de 1M en THF, mol) se agregó lentamente a una solución agitada del ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-3-il)acético (683 g, 3,03 mol) en THF (2,5 kg), se mantuvo bajo gas nitrógeno, y usando un baño de agua para mantener la temperatura entre 23°C y 28°C. El agregado duró 1,75 h. La agitación a 25°C continuó durante 1 hora, después de cuyo tiempo el análisis de GC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de la reacción se enfrió a <10°C y se mantuvo por debajo de 25°C mientras se agregaba lentamente 10% de hidróxido de sodio acuoso (1,22 kg). El agregado duró 40 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C, y luego se combinó con 1:1 (v/v) heptano/acetato de etilo (7 L). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se dejó que se separara en fases (1 hora). La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se combinó con una segunda porción de 7 L de 1:1 heptano/acetato de etilo. Esto se agitó durante 15 minutos y se dejó que separara en fases (20 minutos). La fase orgánica se retiró nuevamente, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (4,16 kg), usando 15 minutos de mezcla y 1 hora tiempo de sedimentación. La fase orgánica se combinó con gel de sílice (140 g) y se agitó durante 1 hora. Se agregó sulfato de sodio anhidro (700 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con 1:1 heptano/acetato de etilo (2

L). El filtrado se concentró bajo vacío a $<40^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas. El aceite resultante pesó 670 g (103% de rendimiento) y contiene trazas de heptano, pero es de otro modo idéntico a las muestras preparadas previamente de **6**, mediante análisis de RMN.

Ejemplo 7: (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (7)

Procedimiento A: A una solución de (R)-3-(2-hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (41,0 g, 190 mmol)) se agregó trietilamina (40 mL) en tolueno (380 mL) y se enfrió a -10°C . Se agregó lentamente cloruro de metanosulfonilo (20,0 mL, 256 mmol) de manera tal que se mantuviera la temperatura de -5 a 0°C . La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se tomó una muestra cada hora y se analizó mediante HOLC para establecer que había terminado la reacción. Cuando terminó la reacción, la solución se filtró y el filtrado se lavó con un 5% de solución de bicarbonato de sodio (250 mL). La capa orgánica se recogió y se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (250 mL). La capa orgánica se recogió, se secó sobre gel de sílice (10 g), y se concentró al vacío para dar **7** (53,0 g, 92,8 %) como un aceite viscoso amarillo claro. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,41-3,63 (m, 2H),

3,27 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Procedimiento B: Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de trietilamina (460 g, 4,55 mol) y (R)-3-(2-hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (la muestra completa del Ejemplo 7, Procedimiento B, 3,03 mol) en tolueno (5,20 kg) se agitó y se enfrió 5°C. Se agregó lentamente cloruro de metanosulfonilo (470 g, 4,10 mol) durante 1,25 h, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C usando un enfriamiento de baño de hielo. La mezcla se calentó gradualmente (durante 1,5 hora) a 35°C, y esta temperatura se mantuvo durante 1,25 hora, en cuyo punto el análisis de GC indicó que la reacción había terminado. La mezcla se enfrió a 25°C, y los sólidos se filtraron y la torta de filtro se lavó con tolueno (1,28 kg). El filtrado se agitó con 10% bicarbonato de sodio acuoso (4,0 kg) durante 15 minutos, y se dejó que las fases se separaran durante 30 minutos. La fase orgánica se agitó luego con cloruro de sodio acuoso saturado (3,9 kg) durante 30 minutos, y se dejó que las fases se separaran durante 20 minutos. La fase orgánica se combinó con gel de sílice (160 g) y se agitó durante 1 hora. Se agregó sulfato de sodio (540 g) y la mezcla se agitó durante otros 40 minutos. La mezcla luego se filtró y la torta de filtro se lavó con tolueno (460 g). El filtrado se concentró bajo vacío

a 50°C durante 5 horas y el aceite resultante se mantuvo bajo vacío a 23°C durante otras 8 horas. Esto dejó 798 g de **7**, 93% puro mediante análisis de GC.

Ejemplo 8: Síntesis de (R)-3-vinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (9)

Procedimiento A: Una solución de (R)-3-((metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (49,0 g, 167 mmol), yoduro de sodio (30.0 g, 200 mmol) y 1,2-dimetoxietano (450 mL) se agitó a 50°C-60°C durante 4 horas. Se tomaron muestras de la solución a cada hora y se analizaron mediante HPLC para establecer la finalización de la reacción. Cuando terminó la reacción, la solución se enfrió a -10°C y se agregó terc-butoxido de potasio (32,0 g, 288 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se tomaron muestras de la mezcla a cada hora y se analizó mediante HPLC para establecer la finalización de la reacción. Cuando terminó la reacción, la mezcla se filtró a través un tampón diatomita (25 g base seca). La torta se lavó con 1,2-dimetoxietano (100 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo vacío para dar un aceite naranja con sólidos suspendidos. El aceite se disolvió en hexanos (400 mL), se agitó durante 30 minutos y se filtró

para eliminar los sólidos. La capa orgánica se secó sobre gel de sílice (10 g), y se concentró bajo vacío para dar **9** (26,4 g, 82,9%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5,77 (m, 1H), 5,10 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 16$ Hz, 1H), 5,03 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,41-3,59 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,46 (m, 9H).

Procedimiento B: Una solución de (R)-3-(2-(metilsulfonilo)etil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (792 g del producto del Ejemplo 7, Procedimiento B, 2,5 mol), yoduro de sodio (484 g, 3,27 mol) y 1,2-dimetoxietano (7,2 L) se agitó a 55°C durante 4,5 horas bajo nitrógeno, en cuyo momento el análisis de GC indicó que la reacción había terminado. La solución se enfrió a $<10^\circ\text{C}$, y se agregó terc-butóxido de potasio sodio (484 g, 4,32 mol) en porciones (1,25 hora de tiempo de agregado) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15°C . La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a 5°C , se calentó lentamente (6 h) a 20°C , y se agitó a 20°C durante 1 hora. La solución se filtró a través de un tampón de diatomita (400 g de base seca). La torta de filtro se lavó con 1,2-dimetoxietano (1,6 kg). Los filtrados combinados se concentraron bajo vacío y el residuo semisólido se agitó con heptano (6,0 L) durante 2 horas. Los sólidos se eliminaron mediante filtración (la torta de filtro

se lavó con 440 mL de heptano), y el filtrado se concentró bajo vacío a 20°C para dar 455 g de **9** (90,7% puro). Una muestra de este material (350 g) se destiló en forma fraccionada a 20-23 torr para dar 296 g de **9** purificado (punto de ebullición de 130°C-133°C) (>99% puro mediante GC).

Ejemplo 9: Síntesis de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (11)

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 3-vinilpirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (25 g, 127 mmol), 5-bromopirimidina (30,3 g, 190 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,11 g, 3,8 mmol), y acetato de sodio (18,8 g, 229 mmol) en N,N-dimetilacetamida (250 mL) durante 1 hora y se agregó acetato de paladio (850 mg, 3,8 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 150°C a una velocidad de 40°C/hora y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 10°C y se templó con agua (750 mL) mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 20°C. Se agregó MTBE (300 mL) y luego diatomita (40 g, base seca). La suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de diatomita. El residuo se lavó con MTBE (2 × 100 mL) y el filtrado se transfirió a un recipiente de 2 L con una barra de agitación superior y se cargó con carbón vegetal activado (40 g). La suspensión se

agitó durante 2 hora a temperatura ambiente y se filtró a través de diatomita. El residuo se lavó con MTBE (2 × 100 mL), y el filtrado se concentró en vacío para dar 28,6 g de un aceite naranja. El aceite se disolvió en MTBE (100 mL) y se agregó Si-Thiol® (2,0 g, 1,46 mmol de tiol/g, Silicycle Inc.). La suspensión se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró a través de un filtro fino y se mantuvo dentro de un recipiente de vidrio.

A una solución de 6 M HCl (70 mL) se agregó el filtrado durante un período de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre 20°C y 23°C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora y la capa orgánica se eliminó. La capa acuosa remanente se basificó con 45% en peso de KOH (50 mL), y la suspensión resultante se extrajo una vez con cloroformo (300 mL). La evaporación del solvente en vacío (temperatura del baño de 45°C) dio 16.0 g (71,8%), de base libre (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina como un aceite rojo, que se disolvió inmediatamente en isopropanol (50 mL) y se usó para la formación de la sal.

Ejemplo 10: Síntesis de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

A una solución de ácido cítrico (17,6 g, 91,6 mmol) en isopropanol (250 mL) y agua (25 mL) se agregó gota a gota una solución de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (16,0 g, 91,2 mmol) en isopropanol (50 mL) a 55°C. La solución resultante se sembró con la Forma II de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (200 mg) y se agitó durante 15 minutos. La suspensión se calentó a 65°C y se agitó durante 1 hora, después de lo cual la suspensión se enfrió a 20°C a -10°C/hora y se la dejó reposar a 20°C durante 12 hora. La suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio grueso y el sólido recogido se lavó con isopropanol (64 mL) y éter de metil terc-butilo (64 mL). El sólido color canela que fluye libremente resultante se secó en vacío a 70°C para dar 17,4 g (36%) de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (mezcla de las Formas II y III) como un sólido color canela. ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ : 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 17$ Hz, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,77 (d; $J = 16$ Hz, 2H), 2,65 (d, $J = 16$ Hz, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 11: Detección de sales de adición ácidas de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

La base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se disolvió en éter, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, metil isobutil cetona, acetonitrilo, o alcohol isopropílico. La solución resultante se trató con 1 equivalente de HCl suministrado en una de las siguientes formas: 1M en éter dietílico, 1M en agua, 5M en alcohol isopropílico o 4M en dioxano. La mezcla se incubó a 50°C/temperatura ambiente (ciclos de 4 horas) durante 24 horas. Cuando el experimento derivó en un sólido estable, el material se analizó mediante XRPD.

Ejemplo 12: Detección de "mono" sales de adición de "mono" ácidos de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

La base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (10 mg, 0,057 mmol) se disolvió en acetato de isopropilo o en acetonitrilo. La solución se trató con un 1 equivalente del ácido correspondiente (véase a continuación), se calentó a 50°C, y se enfrió lentamente a temperatura ambiente toda la noche. El solvente luego se evaporó bajo vacío sin calentar y los residuos se analizaron mediante XRPD. Los sólidos luego se almacenaron en una cámara de humedad a 40°C y 75% de humedad relativa durante una semana y se analizó nuevamente mediante XRPD.

En los casos en que el experimento no dio un sólido cristalino, las muestras se maduraron en tetrahidrofurano y alcohol isopropílico y cuando se obtuvo un sólido, éste se analizó mediante XRPD y se almacenó en la cámara de humedad durante una semana para evaluar la estabilidad.

Se detectaron los siguientes ácidos, usando los procedimientos precedentes para formar "mono" sales de adición de ácidos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, ácido cetoglutárico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido hipúrico, ácido L-láctico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido orótico, ácido 4-hidroxibenzoico, y ácido di-p-toluoil-D-tartárico.

Ejemplo 13: Detección de "mono" sales de adición de ácidos de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (10 mg, 0,057 mmol) se disolvió en acetato de isopropilo o en acetonitrilo. La solución luego se trató con 0,5 equivalente de ácido correspondiente (véase a continuación), se calentó a 50°C, y se enfrió lentamente a temperatura ambiente toda la

noche. El solvente luego se evaporó bajo vacío sin calentar y los residuos se analizaron mediante XRPD. Los sólidos luego se almacenaron en la cámara de humedad a 40°C y al 75% humedad relativa durante una semana, y se analizó nuevamente por XRPD.

En los casos en que el experimento no dio un sólido cristalino, estas muestras se maduraron en tetrahidrofurano y alcohol isopropílico, y cuando se obtuvo un sólido, éste se analizó mediante XRPD y se almacenó en la cámara de humedad durante una semana para evaluar la estabilidad.

Se detectaron los siguientes ácidos, usando los procedimientos precedentes para formar las "hemi" sales de adición de ácidos: ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido cetoglutarico, ácido malónico, ácido L-tartárico, ácido fumarico, ácido cítrico, ácido L-málico, ácido succínico, ácido adípico y ácido di-p-toluoil-D-tartárico.

Ejemplo 14: Procedimiento de aumento en escala general para sales seleccionadas de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se eligieron numerosas sales de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina para el aumento en escala a 200 mg para una nueva caracterización. Estas formas de sales incluyen: citrato

(mono y hemi), orotato (mono), 4-hidroxiobenzoato (mono), di-p-tolueno-D-tartrato (mono y hemi), maleato (mono y hemi) y fumarato (mono y hemi).

Base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (189 mg, 1,077 mmol, se disolvió en acetonitrilo. La solución luego se trató con 1,1 equivalente del ácido correspondiente para la preparación de la mono sal, y 0,5 equivalente para la preparación de la hemi sal. La mezcla se calentó hasta 50°C y se enfrió lentamente a temperatura ambiente toda la noche.

El sólido se filtró y se secó bajo succión antes de ser analizado por XRPD y ¹H-NMR. Los experimentos de TGA se realizaron para determinar el contenido de agua u otros solventes y los experimentos de DSC se realizaron para establecer la estabilidad de las formas aisladas y la posibilidad de formas nuevas para cada sal. Los experimentos de DVS se usaron para evaluar la higroscopicidad de las sales. También se determinaron la pureza por HPLC y la solubilidad termodinámica para cada sal.

Ejemplo 15: Forma I de monocitrato de (R)-5-((E)-2-Pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

La Forma I de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento de detección de monosal, desde acetato de isopropilo, mediante evaporación y maduración en tetrahidrofurano. Alternativamente, la Forma I de monocitrato se obtuvo de acuerdo con el procedimiento de detección de monosales, desde acetonitrilo, mediante evaporación y maduración en alcohol isopropílico. El difractograma de XRPD de la Forma I de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 16: Forma II de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Una suspensión de la mezcla de las Formas II y III de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en metanol se calentó a 50°C y se agitó durante 1 hora. La suspensión posteriormente se enfrió a 20°C a una velocidad de -30°C/hora, seguido inmediatamente por el calentamiento nuevamente a 50°C a una velocidad de +30°C/hora. El calentamiento se interrumpió cuando alcanzó 50°C y la suspensión se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se filtró y todo el material residual que estaba dentro del matraz se enjuagó con metanol adicional. El residuo se secó a 70°C en vacío durante 16 horas para dar

la Forma II de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. El difractograma de XRPD de la Forma II de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 17: Monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina amorfo

Monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina amorfo se preparó secando por congelamiento la Forma II de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en agua. El difractograma del monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina amorfo se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 18: Forma III de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

La Forma III de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se preparó dejando que el monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina amorfo reposara a temperatura ambiente durante dos horas. El difractograma de XRPD de la Forma III de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 19: Forma IV de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

La Forma IV de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se obtuvo mediante la maduración de la Forma II en acetona/metil isobutil cetona. El difractograma de XRPD de la Forma IV de monocitrato se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 20: Sal de mono-(R)-(-)-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se agregó ácido orótico (0,965 g, 6,18 mmol) como un sólido a una solución agitada, caliente de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,084 g, 6,18 mmol) en 2-propanol (10 mL) dentro de un matraz de fondo redondo. La mezcla de sólidos resultante se calentó bajo reflujo durante 5 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El polvo beige claro se filtró, se lavó con 2-propanol (10, 8 mL) y se secó en un horno de vacío (derrame de aire) a 50°C durante 20 horas para dar 1,872 g (77,9%) de un sólido grumoso, de blancuzco a blanco, punto de fusión de 230°C-233°C. ¹H NMR (D₂O): δ 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,93 (s, 1H, =CH de ácido orótico, que indica una estequiometría de monosal), 3,38 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,13 (m, 1H),

1,78 (m, 1H). Los resultados del análisis elemental sugieren la presencia de exceso de ácido orótico y una estequiometría de 1:1,1 base:sal de ácido orótico. Análisis elemental: Calculado para $C_{10}H_{13}N_3 \cdot C_5H_4N_2O_4$: (C, 54,38%; H, 5,17%, N, 21,14%); Hallado: (C, 53,49%, 53,44%; H, 5,04%, 5,10%; N, 20,79%, 20,84%).

Ejemplo 21: Forma I de mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

La base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (189 mg, 1,077 mmol, recién preparada) se disolvió en acetonitrilo (5 ml). La solución luego se trató con 1,1 equivalente de una solución de ácido orótico (1M en etanol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50°C y se enfrió lentamente a temperatura ambiente toda la noche. El sólido obtenido se filtró y se secó bajo succión antes de ser analizado por XRPD y ^1H -NMR. El difractograma de la Forma I de mono-orotato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 22: Forma I de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

La base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (189 mg, 1,077 mmol, recién preparada) se disolvió en acetonitrilo (5 ml). La solución luego se trató con 1,1 equivalente de una solución de ácido maleico (1M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50°C y se enfrió lentamente a temperatura ambiente toda la noche. El sólido obtenido se filtró y se secó bajo succión antes de ser analizado mediante XRPD y ¹H-NMR. El difractograma de XRPD de la Forma I de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se muestra en la Figura 7.

Ejemplo 23: Forma II de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (Forma I) se suspendió en etanol y se incubó a 50°C/temperatura ambiente en ciclos de 4 horas durante 48 horas. El análisis de XRPD del sólido mostró la Forma II. El difractograma de XRPD de la Forma II de mono-maleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina se muestra en la Figura 8.

Ejemplo 24: Mono-oxalato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se agregó ácido oxálico (0,516 g, 5,73 mmol) como un sólido a una solución caliente agitada de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,00 g, 5,70 mmol) en etanol (10 mL). La sal precipitó al calentar adicionalmente con etanol (6 mL), y los grumos se rompieron con una espátula. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo toda la noche. El polvo beige claro se filtraron, se lavaron con etanol y se secaron dentro de un horno de vacío a 50°C durante 6 horas para dar 1,40 g (92,3%) de un polvo esponjoso color blanco crema, punto de fusión de 149°C-151°C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,03 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 6,56 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 164,90 (C=O de ácido oxálico), 156,97, 154,17, 133,66, 130,31, 124,20, 48,70, 44,33, 40,98, 30,42. Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (C, 54,33%; H, 5,70%, N, 15,84%); Hallado (C, 54,39%, 54,29%; H, 5,68%, 5,66%; N, 15,68%, 15,66%).

Ejemplo 25: Hemi-di-p-toluoil-D-tartarato (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Las sales de di-p-toluoil-D-tartarato sólidas se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento de detección de "hemi" sales desde acetato de isopropilo o acetonitrilo mediante evaporación, o mediante evaporación si el acetato de

isopropilo está seguido por la maduración con tetrahidrofurano o mediante evaporación de acetonitrilo seguida por la maduración con alcohol isopropílico.

El siguiente procedimiento se usó para elaborar una cantidad mayor de la sal. Se agregó ácido (+)-O,O'-di-p-toluoil-D-tartárico (1,103 g, 2,85 mmol) como un sólido a una solución caliente agitada de la base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,007 g, 5,74 mmol) en etanol (10 mL). Precipitaron algunos sólidos insolubles que no lograron disolverse al calentar la mezcla a reflujo. La solución ámbar clara (con algunos sólidos finos) se agitó durante 4-5 horas y luego se la dejó en reposo a temperatura ambiente toda la noche. La precipitación de la sal como un polvo beige claro fue lenta. Después de agitar durante 15 días, los sólidos se filtraron, se lavaron con etanol (5 mL) y se secaron dentro de un horno de vacío a 50°C durante 21 horas para dar 1,50 g (71,5%) de un polvo blancuzco a ligeramente teñido de amarillo, punto de fusión 178°C-180°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) confirma la estequiometría de 1:0,5 base:sal de ácido. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,30 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,87 (d, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, que indica una estequiometría de hemi-sal), 7,27 (d, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, que indica una estequiometría de hemi-sal), 6,40 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,58 (s, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{O}-$ del grupo ácido, que indica una estequiometría de hemi-

sal), 3,21 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H, -CH₃ del grupo ácido, que indica una estequiometría de hemi-sal), 1,93 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 26: Hemi-di-p-benzoil-D-tartarato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se agregó ácido (+)-O,O'-di-benzoil-D-tartárico (1,025 g, 2,72 mmol) como un sólido a una solución caliente agitada de la base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,003 g, 5,72 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla se calentó casi a reflujo sobre una placa caliente, que produjo una solución ámbar clara. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo toda la noche. Como no había sólidos presentes, la solución se evaporó lentamente dentro de un sombrerete de humo, que produjo los sólidos gomosos marrón canela. Se agregó acetato de isopropilo (10 mL) y raspando con una espátula y agitando, se depositaron sólidos beige claro. La mezcla se agitó toda la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 5 mL) y se secaron dentro de un horno de vacío a 50°C durante 24 horas para dar 1,93 g (95,2%) de un polvo blancuzco, punto de fusión 155°C-160°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría de 1:0,5 base:sal de ácido. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10,25 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,80 (s, 2H), 7,98 (d, 2H C₆H₅-), 7,57 (m,

1H, C₆H₅-), 7,48 (m, 2H, C₆H₅-), 6,38 (m, 2H), 5,61 (s, 1H, -CH(CO₂H)-O- del grupo ácido, que indica una estequiometría de hemi-sal), 3,22 (dd, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,00 (dt, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 27: Hemi-di-p-anisoil-D-tartarato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se agregó ácido (+)-di-p-anisoil-D-tartárico (1,199 g) como un sólido a una solución caliente agitada de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (0,999 g) en etanol (10 mL). La solución resultante, con pocos sólidos presentes, se agitó y se calentó en un intento de disolver todos los sólidos. La solución se hizo una masa espesa. Después de reposar a temperatura ambiente durante 4-5 horas, se agregó etanol (10 mL) adicional. La mezcla que contenía sólidos de color beige claro a crema se agitaron toda la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con etanol (10 mL), y se secaron dentro de un horno de vacío a 50°C durante 21 horas para dar 1,91 g (87,3%) de un polvo blanco, 173°C-177°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirmó la estequiometría de 1:0,5 base:sal de ácido. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10,20 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,93 (d, 2H, -C₆H₄-, que indica una estequiometría de hemi-sal), 7,00 (d, 2H, -C₆H₄-, que indica una estequiometría de hemi-sal), 6,40 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H),

5,56 (s, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{O}-$ del grupo ácido, que indica una estequiometría de hemi-sal), 3,76 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ del grupo ácido, que indica una estequiometría de sal de ácido), 3,22 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 28: Mono-di-p-toluoil-D-tartarato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se obtuvieron sales de di-p-toluoil-D-tartarato de acuerdo con un procedimiento de detección de "mono" sales desde acetato de isopropilo o acetonitrilo mediante evaporación.

El siguiente procedimiento se usó para elaborar una cantidad mayor de la sal. Se agregó ácido (+)-O,O'-di-p-toluoil-D-tartárico (2,205 g, 5,71 mmol) como un sólido a una solución caliente agitada de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,000 g, 5,70 mmol) en etanol (21 mL). La precipitación de la sal fue inmediata. Después de calentar suavemente la mezcla de agitación sobre una placa caliente casi hasta reflujo, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con etanol (3 x 5 mL), y se secó dentro de un horno a 50°C durante 13 horas para dar 3,081 g (96,1%) de polvo beige claro, punto de fusión 181°C-184°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) confirmó

la estequiometría de 1:1 sal. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,60 (s ancho, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,83 (d, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, que indicó una estequiometría de monosal), 7,27 (d, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, que indicó una estequiometría de monosal), 6,44 (d, 2H), 5,62 (s, 2H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{O}-$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 3,30 (dd, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,33 (6H, $-\text{CH}_3$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 2,02 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Ejemplo 29: Mono-di-p-benzoil-D-tartarato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se agregó ácido (+)-O,O'-di-benzoil-D-tartárico (2,05 g, 5,72 mmol) como un sólido a una solución caliente agitada de la base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (0,999 g, 5,69 mmol) en etanol (21 mL) en un matraz con fondo redondo, que produjo una solución. Después de agitar y calentar adicionalmente, la precipitación de la sal ocurrió en la solución caliente. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente durante un fin de semana de dos días. Los sólidos resultantes se filtraron sobre un embudo de Büchner, se lavó con etanol (4 x 5 mL), y secó dentro de un horno de vacío (derrame de aire) a 50°C durante 13 horas para dar 2,832 g (93,0%) de un polvo beige claro a blancuzco, punto de fusión

de 165°C-171°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) confirmó la estequiometría de 1:1 de sal. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,65 (s ancho, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,83 (s, 2H), 7,94 (d, 4H, C_6H_5 -), 7.60 (m, 2H, C_6H_5 -), 7,50 (m, 4H, C_6H_5 -), 6,45 (m, 2H), 5,67 (s, 2H, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{O}-$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 3,31 (dd, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Ejemplo 30: Mono-(1S)-10-alcanforsulfonato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se agregó ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (1,329 g, 5,72 mmol) como un sólido a una solución caliente agitada de la base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,00 g) en 2-propanol (23 mL, 5,70 mmol) en un matraz de fondo redondo. Al enfriar a temperatura ambiente, no hubo precipitación de sólidos. La solución se dejó reposar toda la noche. Se observó un material gelatinoso que contenía sólidos blancos. Después de agitar durante dos días, la mezcla se diluyó con 2-propanol (10,5 mL) porque esta masa blanca similar a gelatina fue difícil. Después la agitación toda la noche, el polvo blanco resultante se filtró sobre un embudo de Büchner, se lavó con 2-propanol (5 mL) (NOTE: Los sólidos parecieron tener alguna solubilidad en 2-propanol) y se secaron dentro de un horno de vacío (derrame de aire) a 50°C

durante 6 horas para dar 1,47 g (63,2%) del polvo blanco, punto de fusión 172°C-173°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) confirma la estequiometría de 1:1 sal. Después del reposo de siete días, se observó una segunda cosecha de agujas beige claro en los líquidos de cristalización. Este material se filtró, se lavó con 2-propanol (10 mL) y se secó dentro de un horno de vacío (derrame de aire) a 50°C durante 21 horas para dar 0,245 g de agujas beige claro, punto de fusión 173°C-174°C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,03 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 6,57 (m, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H, parcialmente enmascarado por H_2O), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,89 (d, 1H, $-\text{CH}_2-$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 2,64 (m, 1H), 2,41 (d, 1H, $-\text{CH}_2-$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 2,25 (t, 0,5 H), 2,20 (t 0,5 H), 2,15 (m, 1H), 1,93 (t, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,28 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 1,03 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 0,73 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal).

Ejemplo 31: Mono-(1R,2S)-(+)-alcanforato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvini)pirimidina

Se agregó ácido (1R,2S)-(+)-alcanfórico (1,149 g, 5,74 mmol) como un sólido a una solución caliente agitada de base libre

de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,00 g, 5,70 mmol) en etanol (14 mL) en un matraz de fondo redondo. Al calentar, todos los sólidos se disolvieron y dieron una solución amarilla. No se formó ningún precipitado al estar en reposo a temperatura ambiente toda la noche. La solución se concentró a través de evaporación rotativa hacia una espuma marrón ámbar que se secó bajo vacío a 50°C (derrame de aire) durante 6 horas para dar 2,098 g de un aceite ámbar viscoso. Se agregó acetato de isopropilo (10 mL) y la solución se dejó en reposo a temperatura ambiente toda la noche. Hubo alguna evidencia de nucleación de cristales en el aceite gomoso, rojo ámbar. Se agregó acetato de isopropilo adicional (10 mL) y 2-propanol (20 gotas), y la mezcla se calentó suavemente y se secó durante 48 horas. Los sólidos lechosos, cremosos con algunos grumos naranja se rompieron con una espátula y la mezcla (líquido incoloro) se agitó toda la noche. Los sólidos blancuzcos se filtraron sobre un embudo de Büchner, se lavaron con acetato de isopropilo frío (10 mL) y se secaron dentro de un horno de vacío (derrame de aire) a 50°C durante 21 horas para dar 2,034 g (94,9%) de un polvo de color blancuzco a crema, punto de fusión 157°C-159°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) confirmó la estequiometría de 1:1 sal. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,00 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,30 (sexteto, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,32 (m,

1H), 1,15 (s, 3H, -CH₃ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 1,07 (s, 3H, -CH₃ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 0,75 (s, 3H, -CH₃ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal).

Ejemplo 32: Mono-di-p-anisoil-D-tartarato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se agregó ácido (+)-di-p-anisoil-D-tartárico (2,388 g, 5,71 mmol) como un sólido a una solución caliente agitada de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,008 g, 5,75 mmol) en etanol (22 mL) en matraz de fondo redondo. La precipitación de la sal ocurrió antes de que se hubiera agregado la totalidad del ácido (+)-di-p-anisoil-D-tartárico. La sal no se disolvió al calentar, pero la apariencia de los sólidos cambió, con la conversión en un polvo blanco esponjoso liviano. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Los sólidos resultantes se filtraron sobre un embudo de Büchner, se lavaron con etanol (5 x 5 mL) y se secaron dentro de un horno de vacío (derrame de aire) a 50°C durante 13 horas para dar 3,20 g (94,4%) de un polvo gredoso blancuzco a blanco, punto de fusión de 173°C-176°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirma la estequiometría de 1:1 sal. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,65 (s ancho, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,89 (d, 4H, -C₆H₄-, que indicó una estequiometría de monosal), 7,01

(d, 4H, -C₆H₄-, que indicó una estequiometría de monosal), 6,44 (m, 2H), 5,60 (s, 2H, CH(CO₂H)-O- del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 3,79 (s, 6H, -OCH₃ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 3,30 (dd, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Ejemplo 33: Sal de mono-(R)-(-)-Phencyphos de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Se agregó (R)-(-)-Phencyphos (1,391 g, 5,77 mmol) como un sólido a una solución agitada de base libre de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina (1,006 g, 5,73 mmol) en etanol (10 mL) en un matraz de fondo redondo. La mayor parte de los sólidos se disolvieron al agitar a temperatura ambiente, y todos los sólidos se disolvieron con calentamiento suave. La agitación ámbra agitada se calentó a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo toda la noche. Los cristales similares a agujas blancos resultantes se filtraron sobre un embudo de Büchner, se lavaron con etanol frío (5 mL) y se secaron dentro de un horno de vacío (derrame de aire) a 50 °C durante 18 horas para dar 0,811 g (33,9%) de cristales blancuzcos, punto de fusión 197°C-201°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) confirma la estequiometría de 1:1 sal. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,81 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,27 (m, 5H,

C_6H_5-), 6,56 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,00 (d, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 4,00 (d, 1H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 3,48 (dd, 1H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de sal), 3,36 (dd, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 0,79 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal), 0,60 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ del grupo ácido, que indicó una estequiometría de monosal).

Aunque en la presente se ilustran y se describen detalladamente realizaciones específicas de la presente invención, la invención no se limita a ellas. Las descripciones precedentes se dan como ejemplos de la presente invención y no se deberá interpretar que constituyen ninguna limitación de la invención. Las modificaciones serán obvias para los expertos en el arte y todas las modificaciones que no se apartan del espíritu de la invención están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición ácida de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en donde el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, maleico, fosfórico, 1-hidrox-2-naftoico, cetoglutárico, malónico, L-tartárico, fumárico, cítrico, L-málico, hipúrico, L-láctico, benzoico, succínico, adípico, acético, nicotínico, propiónico, orótico, 4-hidroxibenzoico, di-p-toluoil-D-tartárico, di-p-anisoil-D-tartárico, di-benzoil-D-tartárico, 10-alcanforsulfónico, alcanforado, y phencyphos.
2. La sal de adición ácida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido es ácido cítrico, orótico, o maleato.
3. La sal de adición ácida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la sal es una forma sustancialmente cristalina.
4. Una forma cristalina de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.
5. Una forma amorfa de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

6. Una forma amorfa de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD que corresponde sustancialmente a aquella que se muestra en la Figura 1.
7. Una forma polimórfica de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
11,02
20,01
22,06
24,66
32,13
33,35
34,61
35,96
38,65
40,23

8. Una forma polimórfica de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD que corresponde sustancialmente a aquel mostrado en la Figura 3.

9. Una forma polimórfica de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
9,43
12,24
16,24
18,38
19,18
19,48
21,52
22,89
23,08
24,28
30,77
31,27
32,36
33,09
34,86
37,26
37,63
39,47

10. Una forma polimórfica de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada cuyo patrón de XRPD que corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 4.
11. Una forma polimórfica de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
5,05
10,81
14,06
15,20
17,43
23,47
24,21
25,52
26,95

12. Una forma de monocitrato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 5.

13. Una forma cristalina de monoórato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.

14. Una forma polimórfica de monoórato (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
2,55
6,54
8,66
13,26
14,56
15,98
17,47
18,53
19,30
20,26
21,05
22,02
23,14
24,32
25,56
26,87

27,84
28,76
29,53

15. Una forma polimórfica de monoorotato (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD que corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 6.
16. Una forma cristalina de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina.
17. Una forma polimórfica de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2 θ
12,81
16,09
18,00
19,07
24,49
26.40
26.04

27.88

18. Una forma polimórfica de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 7.

19. Una forma polimórfica de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

2θ
4,31
16,56
18,29
18,78
19,64
20,27
21,02
21,46
21.90
22,43
22,86
25.40

25.73
26,15
26,56
27,40
28,59
29,57

20. Una forma polimórfica de monomaleato de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina cuyo patrón de XRPD corresponde sustancialmente a aquel que se muestra en la Figura 8.
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
22. Un método para tratar o prevenir el dolor, la inflamación o un trastorno del sistema nervioso central que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.
23. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en la fabricación de un medicamento

para el tratamiento o la prevención del dolor, la inflamación o un trastorno del sistema nervioso central.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor, la inflamación o un trastorno del sistema nervioso central.
25. Un método para la fabricación de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-20, en donde (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina está presente en una cantidad menor del 25% en peso.
26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina está presente en una cantidad menor del 15% en peso.
27. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina está presente en una cantidad menor del 5% en peso.
28. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina está presente en una cantidad menor del 2% en peso.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde (S)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina está presente en una cantidad menor del 1% en peso.
30. El método de acuerdo con las reivindicaciones 25-29, en donde no se necesitó ningún paso de separación cromatográfica quiral.
31. Un método para fabricar (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina de nivel farmacéutico o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.
32. Un método para fabricar (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ella que es adecuado para la fabricación comercial.
33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el método es una fabricación de API de escala comercial cGMP totalmente validada.
34. El producto sintetizado mediante cualquiera de las Reivindicaciones 25-33.
35. El método de acuerdo con las reivindicaciones 25-33, usando uno o más de (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-

il)malonato de dietilo, ácido (R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)malónico, (R)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, (R)-3-(2-yodoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como compuestos intermedios sintéticos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con la síntesis estereoespecífica de R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina, sus formas de sales y formas polimórficas novedosas de estas sales.

Figura 1

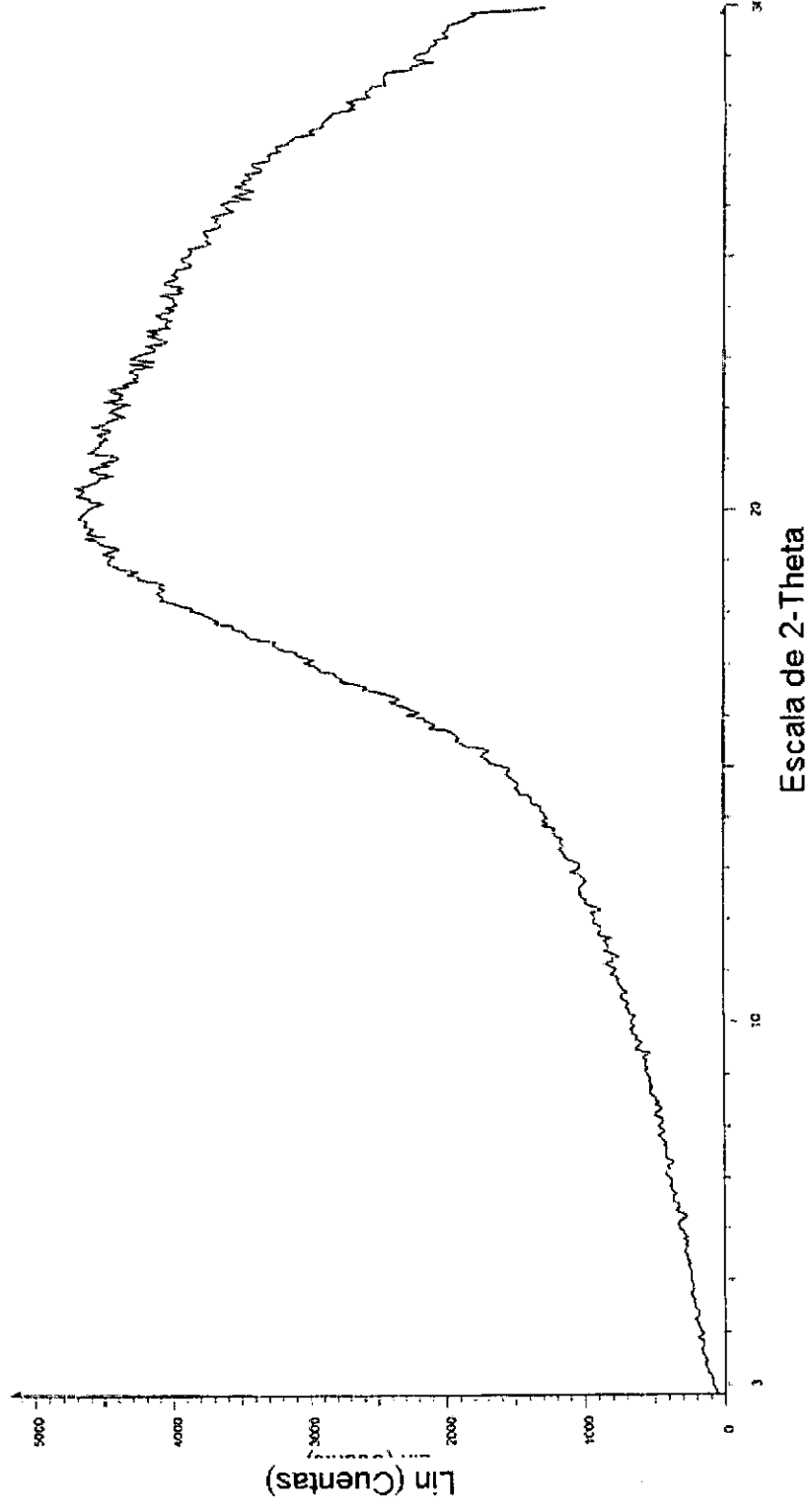


Figura 2

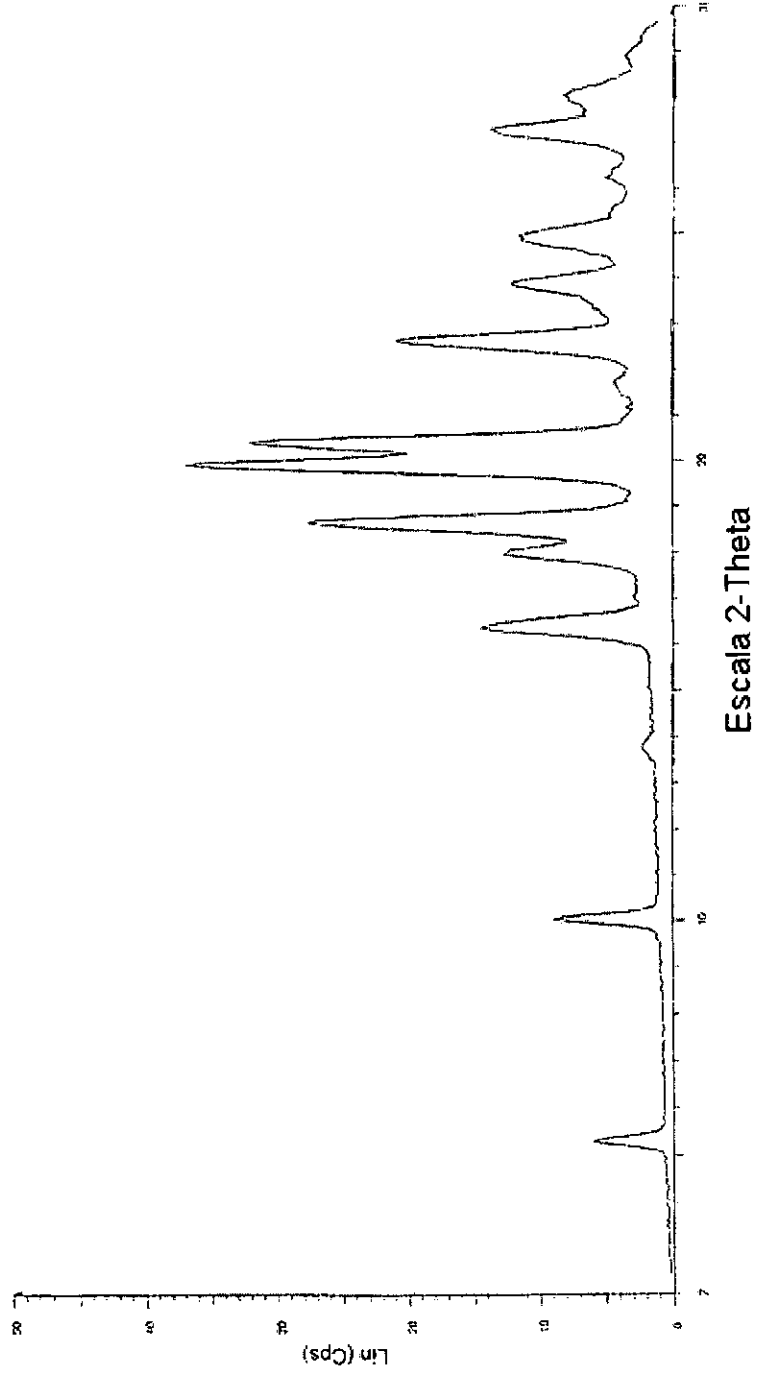


Figura 3

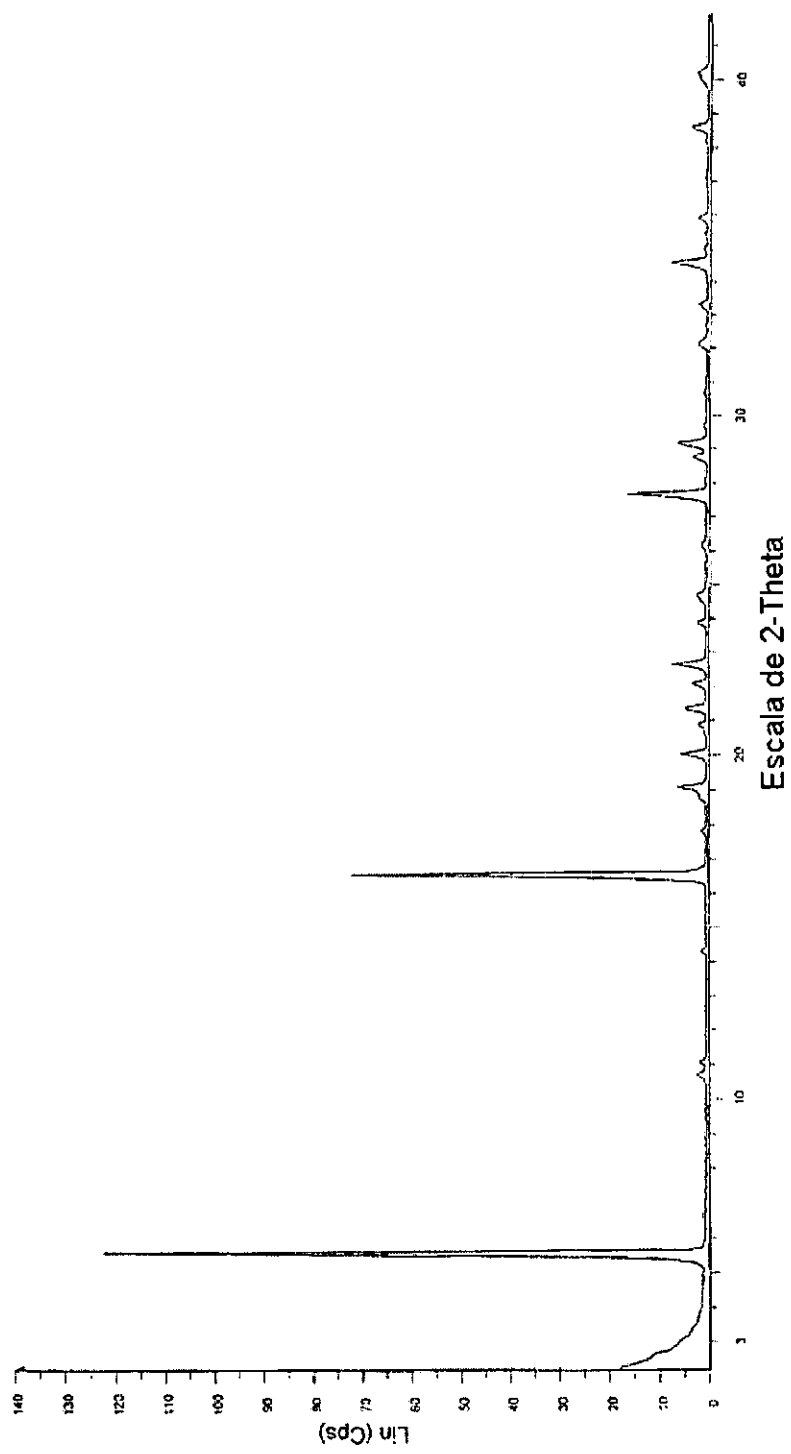


Figura 4

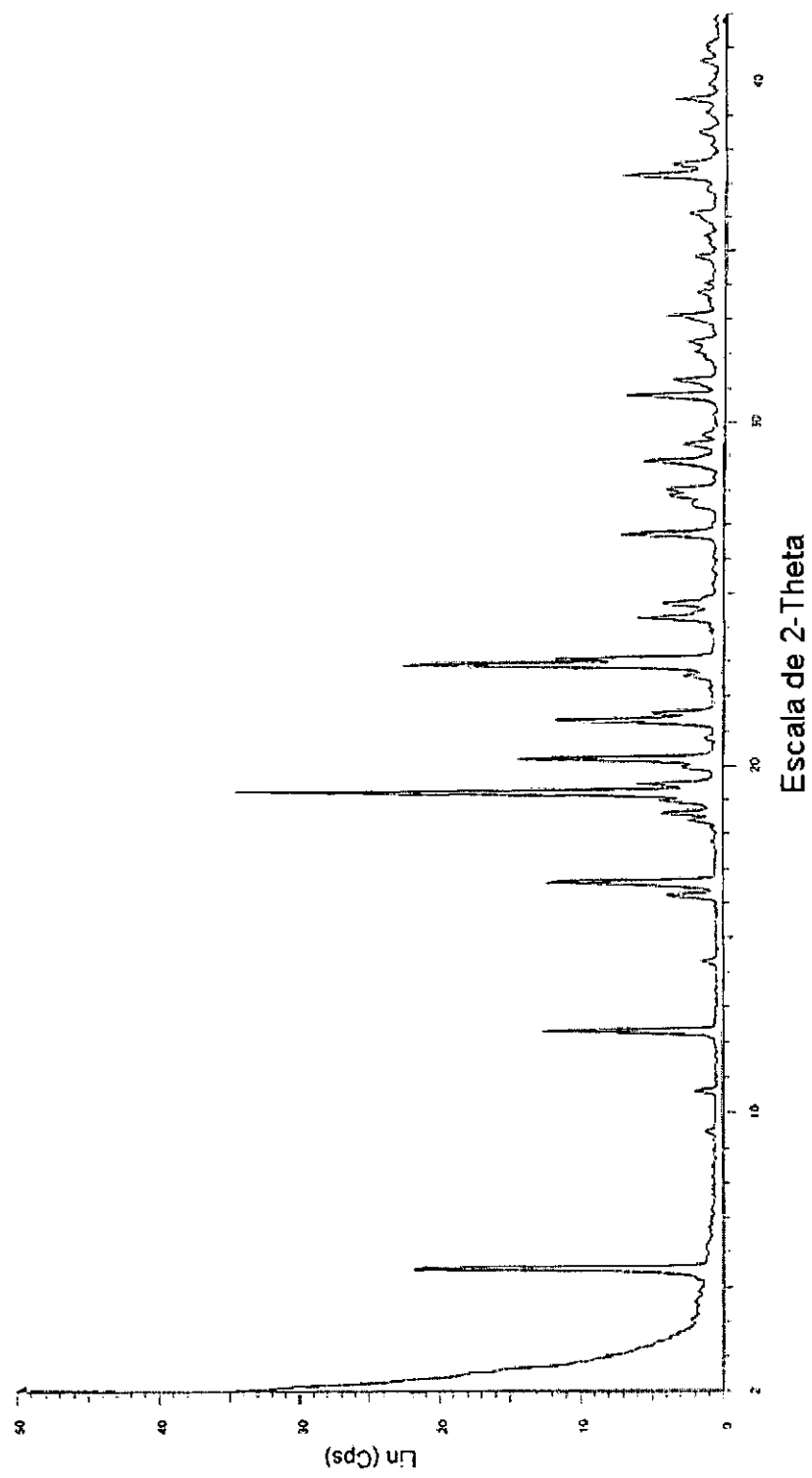


Figura 5

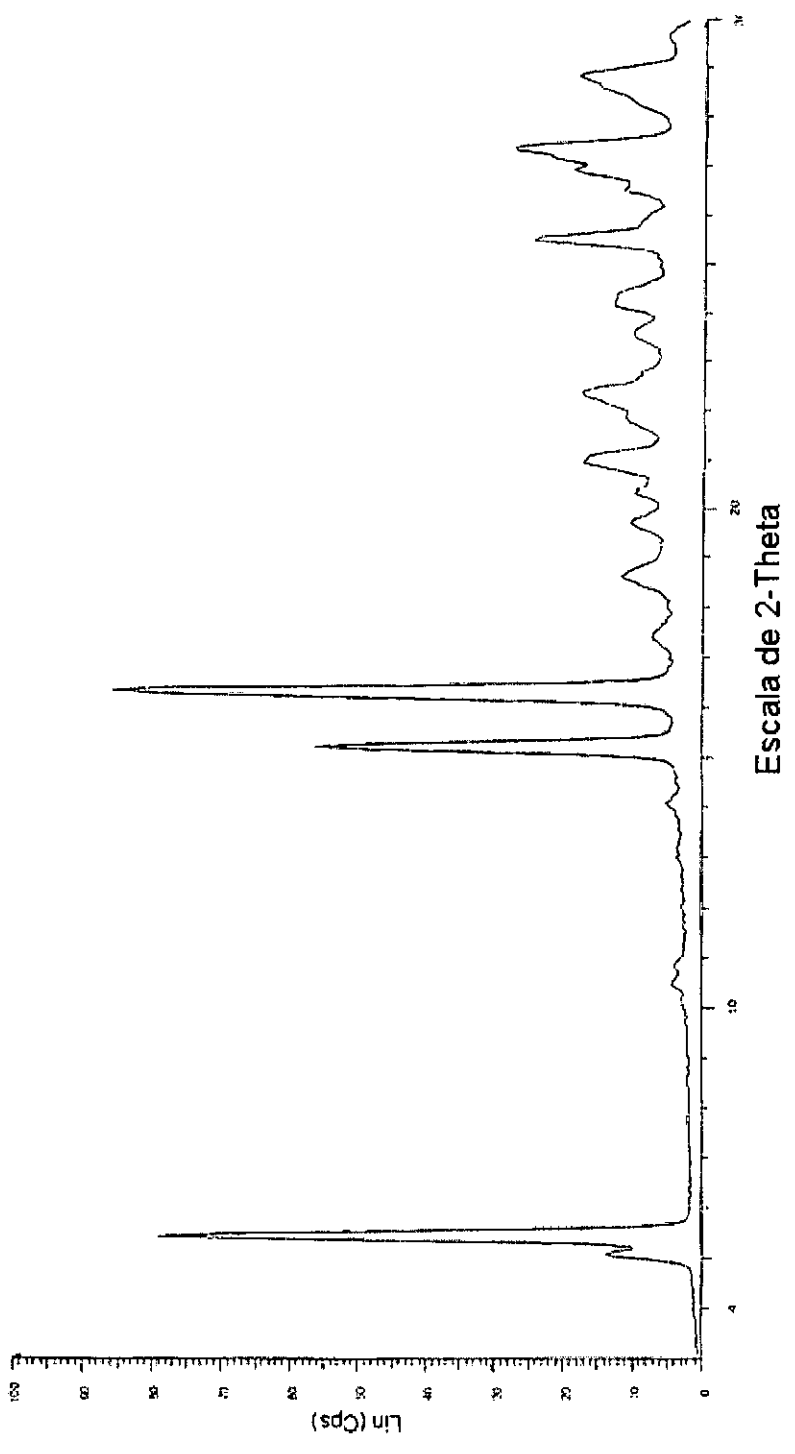


Figura 6

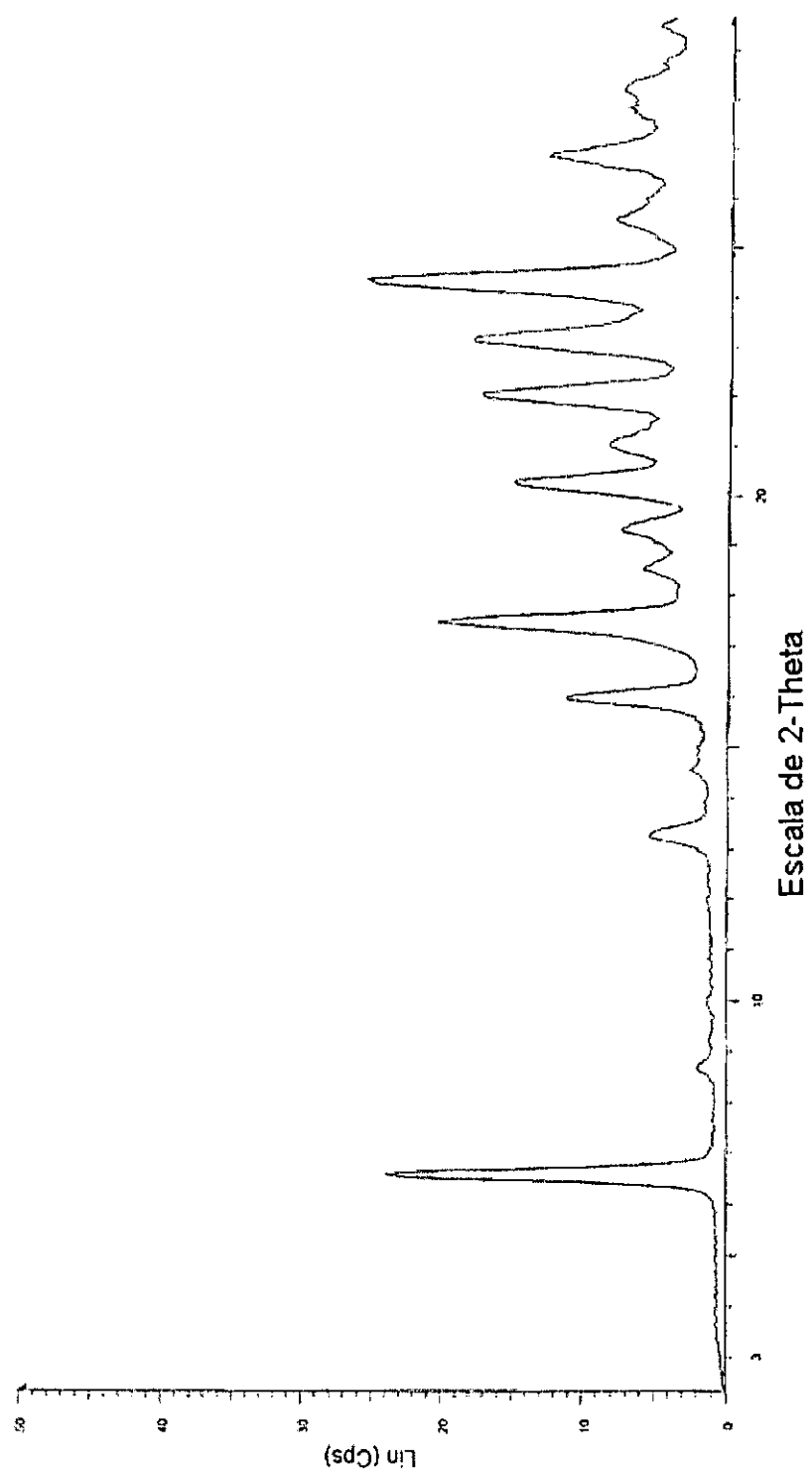


Figura 7

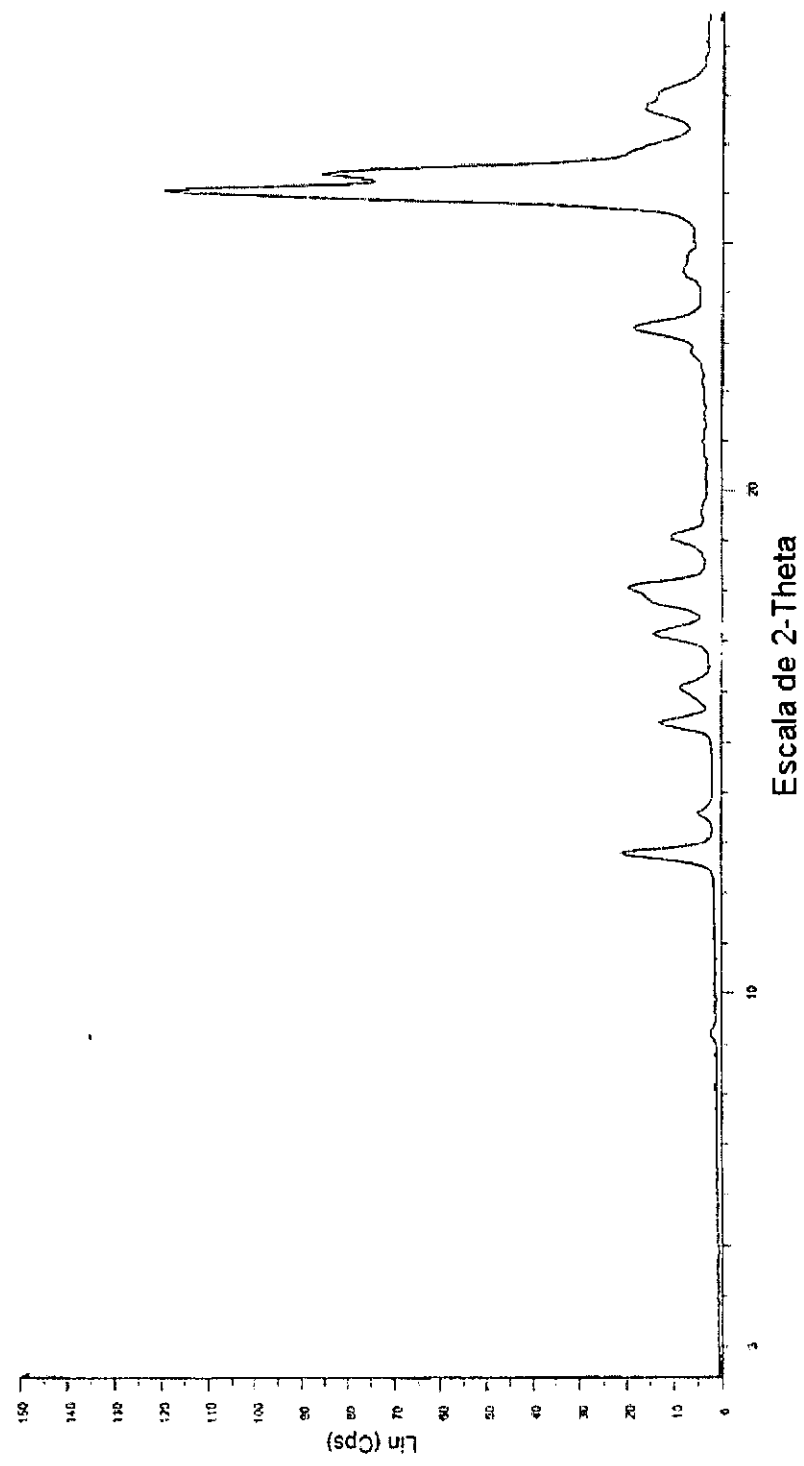
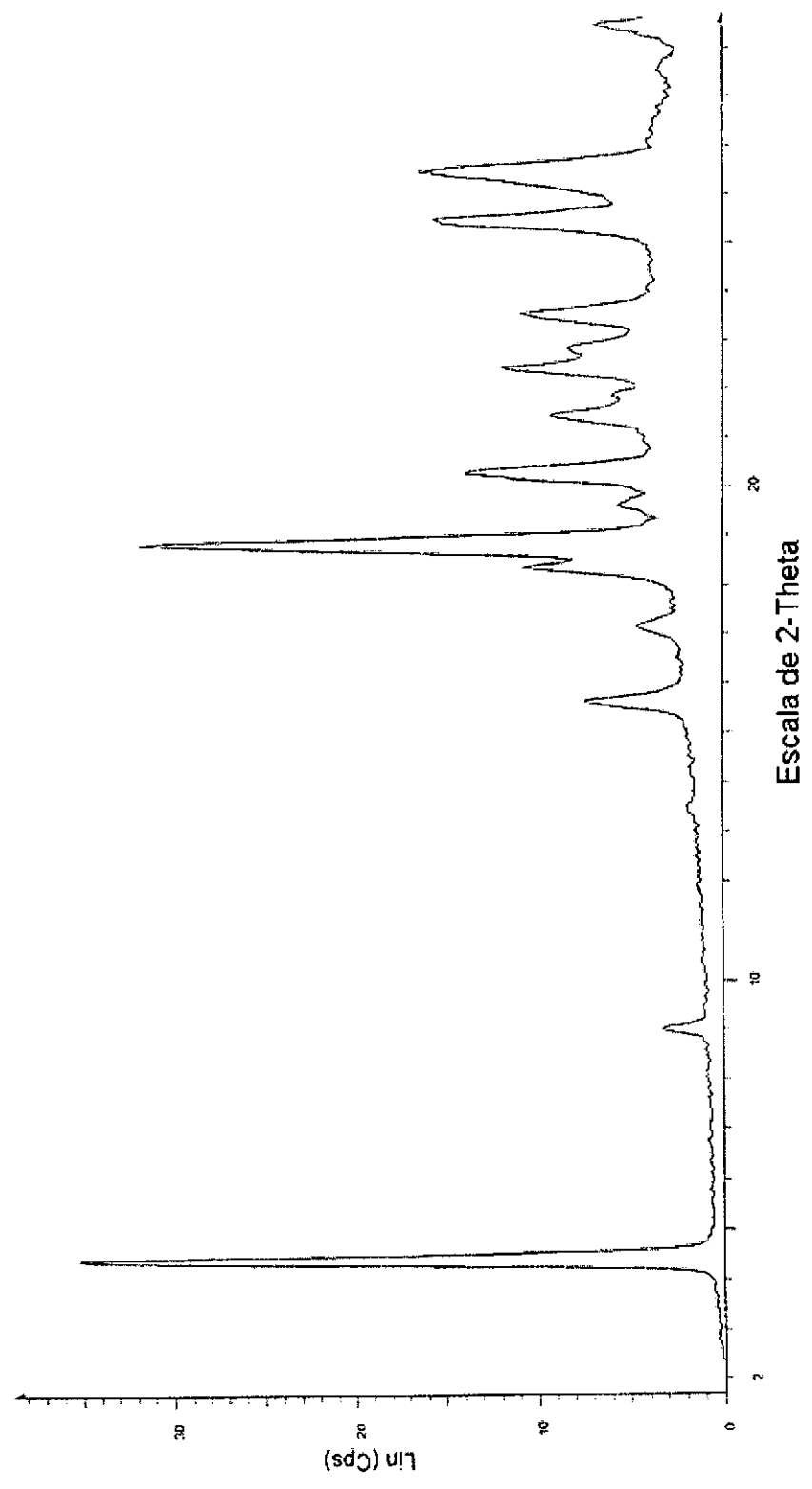


Figura 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/066078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D403/06 A61K31/505 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/078752 A1 (TARGACEPT INC [US]; SCHMITT JEFFREY DANIEL [US]; DULL GARY MAURICE [US]) 16 September 2004 (2004-09-16) claim 10 -----	1-35

☐ 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.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2010

Date of mailing of the international search report

30/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hacking, Michiel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/066078

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 21-35(all partially)

Hydrochloride salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

2. claims: 1, 21-35(all partially)

sulfuric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

3. claims: 1, 21-35(all partially)

methanesulfonic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

4. claims: 16-20(completely); 1-3, 21-35(partially)

maleic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

5. claims: 1, 21-35(all partially)

phosphoric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

6. claims: 1, 21-35(all partially)

1-hydroxy-2-naphtoic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

7. claims: 1, 21-35(all partially)

keto glutaric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

8. claims: 1, 21-35(all partially)

malonic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

9. claims: 1, 21-35(all partially)

L-tartaric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

10. claims: 1, 21-35(all partially)

fumaric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

11. claims: 4-12(completely); 1-3, 21-35(partially)

citric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

12. claims: 1, 21-35(all partially)

L-malic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

13. claims: 1, 21-35(all partially)

Hippuric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

14. claims: 1, 21-35(all partially)

L-lactic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

15. claims: 1, 21-35(all partially)

Benzoic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

16. claims: 1, 21-35(all partially)

Succinic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

17. claims: 1, 21-35(all partially)

Adipic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

18. claims: 1, 21-35(all partially)

Acetic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

19. claims: 1, 21-35(all partially)

Nicotinic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

20. claims: 1, 21-35(all partially)

Propionic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

21. claims: 13-15(completely); 1-3, 21-35(partially)

Orotic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

22. claims: 1, 21-35(all partially)

4-hydroxybenzoic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

23. claims: 1, 21-35(all partially)

Di-p-toluyyl-D-tartaric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

24. claims: 1, 21-35(all partially)

Di-p-anosoyl-D-tartaric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

25. claims: 1, 21-35(all partially)

Di-benzoyl-D-tartaric acid acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

26. claims: 1, 21-35(all partially)

10-camphorsulfonic acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

27. claims: 1, 21-35(all partially)

Camphoric acid salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

28. claims: 1, 21-35(all partially)

Phencyphos salt of
(R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/066078

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004078752 A1	16-09-2004	AT 394394 T	15-05-2008
		AU 2004217903 A1	16-09-2004
		AU 2008258187 A1	15-01-2009
		AU 2008258188 A1	15-01-2009
		BR PI0409576 A	18-04-2006
		CA 2516514 A1	16-09-2004
		CL 4522004 A1	20-05-2005
		CN 1756754 A	05-04-2006
		CN 101255155 A	03-09-2008
		CN 101550132 A	07-10-2009
		DK 1601670 T3	25-08-2008
		EA 200801764 A1	30-12-2008
		EA 200900706 A1	30-10-2009
		EP 1601670 A1	07-12-2005
		EP 1947100 A1	23-07-2008
		EP 2085395 A1	05-08-2009
		ES 2309507 T3	16-12-2008
		HK 1084949 A1	07-11-2008
		JP 2006519868 T	31-08-2006
		JP 2009292825 A	17-12-2009
		JP 2010001296 A	07-01-2010
		KR 20060006006 A	18-01-2006
		KR 20090021227 A	27-02-2009
		KR 20090021228 A	27-02-2009
		MX PA05009386 A	04-11-2005
		NZ 541795 A	28-03-2008
		PA 8597201 A1	28-09-2004
		PT 1601670 E	11-07-2008
		SI 1601670 T1	31-10-2008
		US 2008293778 A1	27-11-2008
		US 2006094732 A1	04-05-2006
		US 2010010042 A1	14-01-2010
		US 2004176348 A1	09-09-2004
		UY 28218 A1	30-06-2005
		ZA 200506790 A	31-05-2006

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:
WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE
Attn: Fix, Amy H.
& RICE, PLLC
P.O. Box 7037
Atlanta, GA 30357-0037
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 30/03/2010

Applicant's or agent's file reference T1032250 PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2009/066078	International filing date (day/month/year) 30/11/2009
Applicant TARGACEPT, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to any protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90b/s.1 and 90b/s.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Almudena Montalvillo WOMBLE, CARLYLE, SANDRIDGE & RICE, PLLC
--	---

Form PCT/ISA/220 (July 2009)

DOCKETED (see notes on accompanying sheet)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the International application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/PEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1b/s(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide, National Chapters*.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference T1032250 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/066078	International filing date (day/month/year) 30/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/12/2008
Applicant TARGACEPT, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2009/066078

International filing date (day/month/year)
30.11.2009

Priority date (day/month/year)
01.12.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D403/06 A61K31/505 A61P25/00

Applicant
TARGACEPT, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

DOCKETED

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hacking, Michiel

Telephone No. +31 70 340-4609



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/066078

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/066078

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos. 1-35

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | <u>4-20</u> |
| | No: Claims | <u>1-3, 21-35</u> |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | |
| | No: Claims | <u>1-35</u> |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-35</u> |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations
- see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/066078

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item IV:

This Authority considers that the application does not meet the requirements of unity of invention and that there are 28 inventions covered by the claims indicated as follows:

Every salt listed in claim 1 is a different invention.

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows: The single inventive concept the application should be salts of (R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. Both the compound itself and various salts listed in claim 1 are known from D1 (see item V). Hence this cannot be act as the special technical feature as referred to in Rule 13.2 PCT and the present application is therefore non unitary. The application splits into 28 different problems with 28 different solutions.

Re Item V:

Reference is made to the following document:

D1 WO 2004/078752 A1 (TARGACEPT INC [US]; SCHMITT JEFFREY DANIEL [US]; DULL GARY MAURICE [US] 16 September 2004 (2004-09-16)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of claims 1-3 and 21-35 is not new within the meaning of Article 33(2) PCT. In claim 10 of D1 both (R) and (S)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine as well as pharmaceutically accepted salts are claimed. On page 17 line 11-16 of the description of D1, a list of possible salts is given which includes: chloride, citrate, fumarate, maleate, methanesulfonate, phosphate, succinate, sulfate and tartrate. All of these are also claimed in claim 1 of the present application.

Claims 2 and 3 of the present application are not novel. The citrate and maleate in claim 2 are specifically disclosed. A substantially crystalline form as in claim 3 is to be expected when a list of 28 salts is given.

Claims 4-20 are novel because no specific crystal forms are disclosed in D1.

Claims 21-35 all refer directly or indirectly to claims 1-3 and are therefore also not novel.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2009/066078

Inventive step (Article 33(3) PCT)

The present application does not meet the requirements of Article 33(1) PCT because the subject-matter of claims 1-35 is not inventive within the meaning of Article 33(3) PCT.

Document D1, which is seen as the closest prior art, discloses in claim 10 pharmaceutically acceptable salts of both the (R) and (S) form of 5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine to be used as in the treatment of pain, inflammation or CNS disorders. Various salts are listed on page 17 lines 11-16 of the description. Furthermore, on page 31 lines 3-8, D1 discloses implicitly the trifluoroacetate salt.

The problem to be solved by the present application was the provision of alternative salts of (R)-5-((E)-2-(pyrrolidin-3-ylvinyl)pyrimidine. The skilled person would have no problem finding sufficient information in D1 to come to the subject-matter of the present application with no more than routine experimentation. In the absence of convincing comparative data, comparing the salts in D1 to the salts in the present application, the subject-matter of claims 1-35 of the present application cannot be considered inventive over D1.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The subject-matter of claims 1-35 is considered to be industrially applicable.

Re Item VIII:

Article 5 PCT:

Claim 33 refers to "fully validated cGMP commercial scale manufacturing". It is not sufficiently disclosed what this really means. Furthermore, cGMP requirements change over time.

In claim 25-31 the method steps are not sufficiently defined.

Article 6 PCT:

The following phrases are not clear:

"substantially crystalline" in claim 3

"substantially corresponds" in claim 6, 8, 10, 12, 15, 18 and 20

"at least one of the following peaks" in claim 7, 9, 11, 14, 17 and 19

Article 6(2) PCT:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/US2009/066078

Claims should not refer to figures as is done in claims 6, 8, 10, 12, 15, 18 and 20.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: WOMBLE CARLYLE SANDRIDGE Atención: Fix, Amy H. & RICE, PLLC P.O. Box 7037 Atlanta, GA 30357-0037 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	PCT NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DE LA OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL, O LA DECLARACIÓN (Norma 44.1 del PCT) Fecha de remisión (día/mes/año) 30-03-2010
Referencia de archivo del Solicitante o Agente T1032250	PARA OTROS TRAMITES Véanse los párrafo 1 y 4 a continuación
Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2009/066078	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 30/11/2009
Solicitante: TARGACEPT INC.	
1. [x] Por la presente se notifica al solicitante que el informe de búsqueda internacional y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se han establecido y se transmiten con la presente: Presentación de modificaciones y testimonio conforme a la Cláusula 19. El solicitante tiene derecho, si lo desea, de modificar las reivindicaciones de la solicitud de patente internacional	

(véase la Norma 46):

¿Cuándo? El plazo para presentar dichas modificaciones es normalmente de 2 meses desde la fecha de transmisión del Informe de Búsqueda Internacional.

¿Dónde? Directamente a la Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin de Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)338-8270

Para obtener instrucciones más detalladas, véanse las notas en la página adjunta.

2. [] Por la presente se notifica al solicitante que no se establecerá informe de búsqueda internacional y que la declaración conforme al Artículo 17(2)(a) a tal efecto y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se transmiten con la presente.

3. [] Con respecto la protesta contra el pago de (un) arancel(es) adicionales conforme a la Norma 40.2, se notifica al solicitante que:

[] la protesta así como la resolución sobre ella ha sido transmitida a la Oficina Internacional junto con el pedido del solicitante de remitir los textos de la protesta y de la resolución sobre ella a las Oficinas designadas.

[] aún no ha habido resolución sobre la protesta; el

solicitante será notificado en cuanto haya una resolución.

4. Recordatorios:

Poco después de los **18 meses** desde la fecha de prioridad, la Oficina Internacional publicará la solicitud de patente internacional. Si el solicitante desea impedir o postergar la publicación, un escrito de retiro de la solicitud de patente internacional, o de la reivindicación de prioridad, deberán ser presentados ante la Oficina Internacional según lo previsto en las Normas 90bis.1 y 90bis.3, respectivamente, antes de la finalización de los preparativos técnicos para la publicación internacional.

El solicitante podrá presentar ante la Oficina Internacional observaciones en forma informal acerca de la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remitirá una copia de esas observaciones a todas las oficinas designadas a menos que se haya establecido o se deba establecer un informe del examen preliminar internacional. Estas observaciones también estarían disponibles para el público pero no con anterioridad al vencimiento del plazo de 30 meses des de la fecha de prioridad.

Dentro de los **19 meses** desde la fecha de prioridad, deberá presentarse un pedido de examen preliminar internacional si el solicitante desea postergar el ingreso en la fase nacional

hasta los 30 meses desde la fecha de prioridad (en algunas Oficinas más); de lo contrario el solicitante deberá, dentro de los 20 meses, realizar los trámites previstos para el ingreso en la fase nacional ante aquellas Oficinas designadas. Con respecto a las demás Oficinas designadas, el plazo de 30 meses (o con posterioridad) será aplicable aún cuando no se presente ningún pedido dentro de los 19 meses.

Véase el Anexo al Formulario PCT/IB/301 y, para detalles acerca de los plazos aplicables, Oficina por Oficina, véase la Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Sedes Nacionales y el sitio de Internet de la WIPO.

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/US	Funcionario Autorizado:
Oficina de Patentes Europea, P.B.	Almudena Montalvillo
5818 PatentJaan 2	
NL-2280 HV Rijswijk	
Tel. (+31-70) 340-2040	
Fax: (+31-70) 340-3016	

Formulario PCT/ISA/220 (julio de 2009) (Véanse notas en la página adjunta)

NOTAS AL FORMULARIO PCT/ISA/220

Estas Notas están destinadas a dar las instrucciones básicas para la presentación de enmiendas conforme a la Cláusula 19. Las Notas están basadas en los requisitos del Tratado de Cooperación sobre Patentes, las Reglamentaciones e

Instrucciones Administrativas conforme a ese Tratado. En caso de discrepancia entre estas Notas y aquellos requisitos, se aplicarán los últimos. Para obtener información más precisa, véase también la *Guía del Solicitante de PCT*.

En estas Notas, "Cláusula", "Norma", y "Artículo" se refieren a las disposiciones del PCT, las Reglamentaciones del PCT y las Instrucciones Administrativas, respectivamente.

INSTRUCCIONES CONCERNIENTES A ENMIENDAS CONFORME A LA CLÁUSULA

19

El solicitante tiene, con posterioridad a la recepción del informe de búsqueda internacional, una oportunidad de enmendar las reivindicaciones de la solicitud de patente internacional. Sin embargo, se debe enfatizar que, dado que todas las partes de la solicitud de patente internacional (reivindicaciones, memoria descriptiva y dibujos), pueden ser enmendados durante el procedimiento de examen preliminar internacional, habitualmente no hay necesidad de presentar enmiendas a las reivindicaciones conforme a la Cláusula 19 salvo cuando, por ejemplo, el solicitante desea que estas últimas se publiquen para los propósitos de protección provisional o tiene otra razón para enmendar las reivindicaciones con anterioridad a la publicación internacional. Asimismo, debe enfatizarse que la

protección provisional está disponible solamente en algunos Estados (véase la *Guía del Solicitante de PCT*, Anexo B).

Se llama la atención del solicitante hacia el hecho de que no se admiten enmiendas a las reivindicaciones conforme a la Cláusula 19 cuando la Autoridad de Búsqueda Internacional ha declarado, conforme a la Cláusula 17(2), que no establecerá ningún informe de búsqueda internacional (véase la *Guía del Solicitante de PCT*, párrafo 296).

¿Qué partes de la solicitud de patente internacional pueden enmendarse?

Conforme a la Cláusula 19, se pueden enmendar solamente las reivindicaciones.

Durante la fase internacional, las reivindicaciones también pueden enmendarse (o enmendarse nuevamente) conforme a la Cláusula 34 ante la Autoridad del Examen Preliminar Internacional. La memoria descriptiva y los dibujos podrán enmendarse solamente conforme a la Cláusula 34 ante la Autoridad del Examen preliminar Internacional.

Al ingresar en la fase nacional, todas las partes de la solicitud de patente internacional podrán enmendarse conforme a la Cláusula 28 o, cuando corresponda, la Cláusula 41.

¿Cuándo?

Dentro de los 2 meses desde la fecha de envío del informe de búsqueda internacional o de los 16 meses desde la fecha de prioridad, el plazo que venza más tarde. Debe hacerse notar, sin embargo, que las enmiendas se considerarán como recibidas en fecha si son recibidas por la Oficina Internacional con posterioridad a la fecha de vencimiento del plazo aplicable pero con anterioridad a las preparaciones técnicas para la publicación internacional (Norma 46.1)

¿Dónde no deben presentarse enmiendas?

Las enmiendas pueden presentarse solamente ante la Oficina Internacional y no ante la Oficina receptora o la Autoridad de Búsqueda Internacional (Norma 46.2)

Cuando se presente / se haya presentado un pedido de examen preliminar internacional, véase a continuación.

¿Cómo?

Cancelando una o más reivindicaciones completas, agregando una o más reivindicaciones o enmendando el texto de una o más de las reivindicaciones presentadas.

Deberá presentarse una página o páginas de reemplazo que contenga un pliego de reivindicaciones completo en reemplazo de todas las reivindicaciones presentadas previamente.

Cuando se cancele una reivindicación, no se requiere que se numeren nuevamente las demás reivindicaciones. En todos los

casos en que se numeren nuevamente reivindicaciones, éstas deberán ser numeradas nuevamente en forma consecutiva, en números arábigos. (Artículo 205(b))

Las enmiendas deberán realizarse en el idioma en el cual se debe publicar la solicitud de patente internacional.

¿Qué documentos deben/pueden adjuntarse a las enmiendas?

Carta (Artículo 205(b)):

Las enmiendas deberán presentarse con una carta.

La carta no será publicada con la solicitud de patente internacional y las reivindicaciones enmendadas. No deberá confundirse con la "Declaración conforme a la Cláusula 19(1)" (ver abajo, en "Declaración conforme a la Cláusula 19(1)").

La carta deberá estar en inglés o francés, a elección del solicitante. Sin embargo, si el idioma de la solicitud de patente internacional es el inglés, la carta deberá estar en inglés; si el idioma de la solicitud de patente internacional es el francés, la carta deberá estar en francés.

Notas al Formulario PCT/ISA/220 (página 1) (julio de 2009)

NOTAS AL FORMULARIO PCT/ISA/220 (continuación)

La carta deberá indicar las diferencias entre las reivindicaciones presentadas y las reivindicaciones enmendadas. Deberá, en particular, indicar, en relación con cada reivindicación que aparece en la solicitud de patente

internacional (entendiéndose que las indicaciones idénticas referidas a varias reivindicaciones pueden agruparse), si

- (i) la reivindicación no cambia;
- (ii) la reivindicación se cancela;
- (iii) la reivindicación es nueva;
- (iv) la reivindicación reemplaza a una o más reivindicaciones presentadas;
- (v) la reivindicación es el resultado de la división de una reivindicación presentada

Los siguientes ejemplos ilustran la forma en que deben explicarse las enmiendas en la carta que se acompaña:

1. [Cuando originalmente había 48 reivindicaciones y después de la enmienda de algunas reivindicaciones hay 51]:

"Las reivindicaciones 1 a 29, 31, 32, 34, 35, 37 a 48 reemplazadas por las reivindicaciones enmendadas que llevan los mismos números; las reivindicaciones 30, 33 y 36 quedan sin cambios; se agregan las nuevas reivindicaciones 49 a 51".

2. [Cuando originalmente había 15 reivindicaciones y después de la enmienda de todas las reivindicaciones hay 11]:

"Las reivindicaciones 1 a 11 reemplazadas por las reivindicaciones enmendadas 1 a 11".

3. [Cuando originalmente había 14 reivindicaciones y las enmiendas consisten en cancelar algunas reivindicaciones y agregar nuevas reivindicaciones]:

"Las reivindicaciones 1 a 6 y 14 quedan sin cambios; las reivindicaciones 7 a 13 se cancelan; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17" o

"Las reivindicaciones 7 a 13 se cancelan; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17; todas las demás reivindicaciones quedan sin cambios".

4. [Cuando se realizan diversos tipos de enmiendas]:

"Las reivindicaciones 1-10 quedan sin cambios; se cancelan las reivindicaciones 11 a 13, 18 y 19; las reivindicaciones 14, 15 y 16 son reemplazadas por la reivindicación 14; la reivindicación 17 se subdivide en las reivindicaciones enmendadas 15, 16 y 17; se agregan nuevas reivindicaciones 20 y 21".

"Declaración conforme a la Cláusula 19(1)" (Norma 46.4)

Las enmiendas pueden estar acompañadas por una declaración donde se explican las enmiendas y se indica cualquier impacto que tales enmiendas podrían tener en la memoria descriptiva y los dibujos (que no pueden ser enmendados conforme a la Cláusula 19(1)).

La declaración se publicará con la solicitud de patente internacional y las reivindicaciones enmendadas.

Deberá estar en el idioma en el cual se ha de publicar la solicitud de patente internacional.

Deberá ser breve, no excediendo las 500 palabras si está en inglés o se traduce al inglés.

No deberá confundirse con y no reemplaza a la carta donde se indican las diferencias entre las reivindicaciones presentadas y las enmendadas. Deberá ser presentada en hoja aparte y deberá ser identificada como tal con un encabezamiento, preferentemente usando las palabras "Declaración conforme a la Cláusula 19(1)".

No podrá contener ningún comentario que desacrediten el informe de búsqueda internacional o la relevancia de las citas contenidas en ese informe. La referencia a citas, relevantes para una reivindicación, contenidas en el informe de búsqueda internacional puede efectuarse solamente en relación con una enmienda de esa reivindicación.

Consecuencia si ya se ha presentado un pedido de examen preliminar internacional

Si, a la fecha de presentar enmiendas y declaraciones adjuntas, conforme a la Cláusula 19, ya se ha presentado un pedido de examen preliminar internacional, el solicitante deberá preferentemente, en el momento de la presentación de las enmiendas (y toda declaración) ante la Oficina Internacional, presentar también ante la Autoridad del Examen Preliminar Internacional una copia de esas enmiendas (y de las declaraciones adjuntas) y, cuando se requiera, una traducción de esas declaraciones para el procedimiento ante esa Autoridad (ver las Normas 55.3(a) y 62.2, inciso primero). Para más

información, ver las Notas al formulario de pedido (PCT/IPEA/401).

Si se efectúa el pedido de examen preliminar internacional, se deberá considerar que la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional, excepto en ciertos casos en los cuales la Autoridad del Examen Preliminar Internacional no actuó como la Autoridad de Búsqueda Internacional y en los cuales notificó a la Oficina Internacional conforme a la Norma 66.1bis(b), que es la opinión escrita de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional. Si se hace un pedido, el solicitante podrá presentar ante la Autoridad del Examen Preliminar Internacional una respuesta a la opinión escrita, cuando corresponda, junto con las enmiendas con anterioridad al vencimiento del plazo de tres meses desde la fecha de remisión del Formulario PCT/ISA/220 o con anterioridad al vencimiento del plazo de 22 meses desde la fecha de la prioridad, el que venza con posterioridad (Norma 43bis.2(c)).

Consecuencia con respecto a la traducción de la solicitud de patente internacional para el ingreso en la fase nacional

Se llama la atención del solicitante sobre el hecho de que, al ingresar en la fase nacional, puede tener que presentar una traducción de las reivindicaciones enmendadas conforme a la Cláusula 19 ante las Oficinas designadas/elegidas, en lugar

de, o además de, la traducción de las reivindicaciones presentadas.

Para obtener más detalles sobre los requisitos de cada Oficina designada/elegida, véase *la Guía del Solicitante de PCT*. Sedes Nacionales.

Notas al Formulario PCT/ISA/220 (página 1) (julio de 2009)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Cláusula 18 y Normas 43 y 44 del PCT)

Referencia de Archivo del Solicitante o agente: T1032250 PCT	PARA REALIZAR OTROS TRAMITES	Véase Notificación de Transmisión de Informe de Búsqueda Internacional (Formulario PCT/ISA/220) y, si fuere aplicable, del punto 5 a continuación.
Solicitud Internacional No: PCT/US2009/066078	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año): 30/11/2009	Fecha de Prioridad (Más antigua) (día/mes/año): 1/12/2008
Solicitante: TARGACEPT, INC.		
Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante conforme a la Cláusula 18. Se transmite una copia del mismo a la Oficina Internacional. Este informe de búsqueda internacional consta de <u>8</u> páginas. [X] Está acompañado asimismo de una copia de cada documento de		

arte previo citado en el informe

1. Fundamento de Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en:

☒ la solicitud internacional en el idioma en que ésta se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de la traducción provista para los fines de la búsqueda internacional (Normas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizada o notificada por a esta Autoridad conforme a la Norma 91 (Norma 43.6bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, véase el Casillero N° I

2. ☐ Ciertas reivindicaciones se consideraron no buscables (Véase Casillero N° II)

3. ☒ Falta Unidad de Invención (Véase Casillero N° III).

4. Con respecto al título:

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad como sigue:

5. Con respecto al resumen:

☒ el texto es aprobado como lo presentó el solicitante

☐ el texto ha sido establecido, conforme a la Norma 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Casillero N° IV. El Solicitante puede, dentro de un mes desde la fecha de remisión de este informe de búsqueda internacional, presentar comentarios ante esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. La Lámina de dibujos que se publicará con el resumen es:
Figura No. 1.

☒ sugerida por el Solicitante

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que el Solicitante no sugirió una Figura.

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que ésta es la figura que mejor caracteriza a la invención

b. ☐ No se debe publicar ninguna de las figuras con el resumen.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2009/066078	
A. Clasificación de la Materia: INV. C07D403/06 A61K31/505 A61P25/00 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.	
B. CAMPOS DE BÚSQUEDA	
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación) C07D A61K A61P	
Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:	
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados): EPO-Internal	

C. Documentos Considerados Relevantes		
Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X	WO 2004/078752 A1 (TARGACEPT INC [US]; SCHMITT JEFFREY DANIEL [US]; DULL GARY MAURICE [US]) 16 de septiembre de 2004 (16-09-2004) reivindicación 10	1-35
☐ Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C. ☒ Véase el anexo de familia de patentes		
* Categorías especiales de "T": documento posterior documentos citados: publicado con posterioridad a "A": documento que define el la fecha de presentación estado general del arte que no internacional o a la fecha de se considera de particular prioridad y que no está en relevancia conflicto con la solicitud "E": documento anterior pero pero citado para comprender un publicado en la fecha de principio o teoría que presentación internacional o sustenta la invención. con posterioridad a ella. "X": documento de particular "L": documento que puede relevancia: la invención		

arrojar dudas sobre la reivindicada no puede reivindicación de prioridad o considerarse nueva o no puede que se cita para establecer la considerarse que implica un fecha de publicación de otra paso inventivo cuando el cita o por otra razón especial documento se toma solo. (especificada). "Y": documento de particular "O": documento que refiere a relevancia: la invención una revelación oral, uso, reivindicada no puede exhibición u otro medio. considerarse que implica un "P": documento publicado antes paso inventivo cuando el de la fecha de presentación documento se combina con otro internacional pero con u otros documentos, siendo posterioridad a la fecha de dicha combinación obvia para prioridad reivindicada. un experto en el arte. "&": documento miembro de la misma familia de patentes.	
Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional 23 de marzo de 2010	Fecha de envío del informe de búsqueda internacional 30/03/2010
Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2	Funcionario Autorizado Hacking, Michiel

NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	
--	--

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2009/066078
Casillero N° II. Observaciones cuando ciertas reivindicaciones se consideraron no buscables (Continuación del punto 2 de la página 1).	
El presente informe de búsqueda internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones conforme a la Cláusula 17(2)(a) por los siguientes motivos: 1. ☐ Reivindicaciones N°: porque se relacionan con un objeto que no se requiere que busque esta Autoridad, a saber: 2. ☐ Reivindicaciones N°: porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos en tal magnitud que no se puede realizar una búsqueda significativa, específicamente: 3. ☐ Reivindicaciones N°: porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oraciones de la Norma 6.4(a).	
Casillero N° III. Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la página 1)	

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varias invenciones en esta solicitud de patente internacional, a saber:

Véase la página adicional

1. ☐ Como todos los aranceles de búsqueda adicionales se pagaron oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional abarca todas las reivindicaciones buscables.

2. ☒ Como las reivindicaciones buscables pudieron buscarse sin esfuerzo que justifique un arancel adicional, esta Autoridad no intima al pago de ningún arancel adicional.

3. ☐ Como ninguno de los aranceles de búsqueda adicionales requeridos se pagaron oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional abarca solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron aranceles, específicamente las reivindicaciones N°:

4. ☐ El solicitante no pagó ninguno de los aranceles de búsqueda adicionales. En consecuencia, este informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; está abarcada por las reivindicaciones N°:

Observación Bajo Protesta:

☐ Los aranceles de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante y cuando

correspondía por el arancel de protesta

☐

Los aranceles de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante pero el arancel de protesta aplicable no se pagó dentro del plazo especificado en la invención.

☐

Ninguna protesta acompañó el pago de los aranceles de búsqueda adicionales.

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la página 1 (2)) (julio de 2009)

Solicitud de patente internacional N° PCT/US2009/066078

OTRA INFORMACIÓN CONTINÚA DESDE PCT/ISA/210
Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varias (grupos de) invenciones en esta solicitud de patente internacional, a saber: 1. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente) sal de clorhidrato de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina 2. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente) sal de ácido sulfúrico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina 3. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente) sal de ácido metanoslfónico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina 4. reivindicaciones: 16-20 (completas); 1-3, 21-35

(parcialmente)

sal de ácido maleico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

5. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido fosfórico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

6. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido 1-hidroxi-2-naftoico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

7. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido cetoglutárico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

8. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido malónico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

9. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido L-tartárico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Solicitud de patente internacional N° PCT/US2009/066078

OTRA INFORMACIÓN CONTINÚA DESDE PCT/ISA/210

10. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido fumárico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

11. reivindicaciones: 4-12 (completas); 1-3, 21-35
(parcialmente)

sal de ácido cítrico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

12. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido L-málico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

13. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de hipúrico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

14. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido L-láctico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

15. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido benzoico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

16. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido succínico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

17. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido adípico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

18. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido acético de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-

ilvinil)pirimidina

Solicitud de patente internacional N° PCT/US2009/066078

OTRA INFORMACIÓN CONTINÚA DESDE PCT/ISA/210

19. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido nicotínico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

20. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido propiónico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

21. reivindicaciones: 13-15 (completas); 1-3, 21-35 (parcialmente)

sal de ácido orótico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

22. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido 4-hidroxibenzoico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

23. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

24. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido di-p-anisoil-D-tartárico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

25. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido di-benzoil-D-tartárico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

26. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido ácido 10-alcanforsulfónico de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

27. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de ácido alcanforado de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

Solicitud de patente internacional N° PCT/US2009/066078

OTRA INFORMACIÓN CONTINÚA DESDE PCT/ISA/210

28. reivindicaciones: 1, 21-35 (todas parcialmente)

sal de Phencyphos de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina

INFORME DE BÚSQUEDA		Solicitud Internacional N°	
INTERNACIONAL		PCT/US2008/004570	
Documento de patente citado en informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004078752A1	16-09-2004	AT 394394 T	15-05-2008
		AU 2004217903 A1	16-09-2004
		AU 2008258187 A1	15-01-2009
		AU 2008258188 A1	15-01-2009
		BR PI0409576 A	18-04-2006
		CA 2516514 A1	16-09-2004
		CL 4522004 A1	20-05-2005
		CN 1756754 A	05-04-2006
		CN 101255155 A	03-09-2008
		CN 101550132 A	07-10-2009
		DK 1601670 T3	25-08-2008
		EA 200801764 A1	30-12-2008
		EA 200900706 A1	30-10-2009
		EP 1601670 A1	07-12-2005
		EP 1947100 A1	23-07-2008
		EP 2085395 A1	05-08-2009
		ES 2309507 T3	16-12-2008

HK	1084949 A1	07-11-2008
JP	2006519868 T	31-08-2006
JP	2009292825 A	17-12-2009
JP	2010001296 A	07-01-2010
KR	20060006006 A	18-01-2006
KR	20090021227 A	27-02-2009
KR	20090021228 A	27-02-2009
MX	PA05009386 A	04-11-2005
NZ	541795 A	28-03-2008
PA	8597201 A1	28-09-2004
PT	1601670 E	11-07-2008
SI	1601670 TI	31-10-2008
US	2008293778 A1	27-11-2008
US	2006094732 A1	04-05-2006
US	2010010042 A1	14-01-2010
US	2004176348 A1	09-09-2004
UY	28218 A1	30-06-2005
ZA	200506790 A	31-05-2006

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Véase el formulario PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Norma 43bis.1 del PCT) Fecha de remisión (día/mes/año) Véase el formulario PCT/ISA/220 (página 2)	
Referencia de archivo del Solicitante o Agente Véase el formulario PCT/ISA/220		PARA OTROS TRAMITES Véase el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2009/066078	Fecha de Presentación internacional (día, mes, año) 30-11-2009	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12-01-2008	
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC INV. C07D403/06 A61K31/505 A61P25/00			
Solicitante: TARGACEPT, INC.			

1. Esta opinión escrita contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- ☒ Casillero N° I. Fundamento del informe
- ☒ Casillero N° II. Prioridad
- ☐ Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
- ☒ Casillero N° IV. Falta de unidad de invención
- ☒ Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.
- ☐ Casillero N° VI. Ciertos documentos citados
- ☐ Casillero N° VII. Ciertos defectos en la solicitud de patente internacional
- ☒ Casillero N° VIII. Ciertas Observaciones sobre la solicitud de patente internacional

2. OTRAS MEDIDAS

Si se presenta un pedido de informe preliminar internacional, esta opinión se considerará como la opinión escrita de la Autoridad de Examen de Búsqueda Internacional ("IPEA") excepto que ésta no corresponda cuando el solicitante elige una Autoridad diferente de ésta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional conforme a la Norma 66.1bis(b) que la opinión escrita de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no se considerará así.

Si esta opinión, proporcionada anteriormente, se considera la

opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una contestación escrita junto con, cuando corresponda, enmiendas, con anterioridad al vencimiento de tres meses desde la fecha de la remisión del Formulario PCT/ISA/220 o con anterioridad al vencimiento de 22 meses desde la fecha de la prioridad, la que sea posterior.

Para más opciones, véase el Formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, véase las notas al Formulario PCT/ISA/220

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA: Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Países Bajos Tel. +31 70 340-2040 Fax: +31 70 340-3016	Fecha de finalización de esta opinión Véase el formulario PCT/ISA/220	Funcionario autorizado Hacking, Michiel Nº telefónico: +31 70 340-4609 [sello] Oficina de Patentes Europea
--	--	---

OPINIÓN ESCRITA DE LA Solicitud de Patente Internacional N°
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA PCT/US2009/066078
INTERNACIONAL

Casillero N° I. Fundamento de esta opinión.

1. Con respecto al idioma, esta opinión se ha establecido basada en:

☒ la solicitud de patente internacional en el idioma en que se presentó.

☐ una traducción de la solicitud de patente internacional al _____, que es el idioma de la traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (Normas 12.3 y 23.1(b)).

2. ☐ Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada o notificada por esta autoridad conforme a la Norma 91 (Norma 43bis.1(a)).

3. Con respecto a todas **las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos** que se revelan en la solicitud de patente internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido basado:

a. tipo de material:

☐ listado de secuencias

☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencias

b. formato del material:

☐ en papel

☐ una forma electrónica

b. fecha de presentación/provisión:

☐ contenido en la solicitud de patente internacional presentada

☐ presentado junto con la solicitud de patente internacional en forma electrónica

☐ provisto con posterioridad ante esta Autoridad con propósitos de búsqueda.

3. ☐ Además, en caso de que se haya presentado o provisto más de una versión o copia de un listado de secuencias, se prestaron las declaraciones requeridas de que la información de las copias posteriores o adicionales es idéntica a aquella de la solicitud de patente presentada o no va más allá de la solicitud de patente presentada, según corresponda.

5. Comentarios adicionales

Casillero N° II. Prioridad

1. ☒ Se ha considerado la validez de la prioridad porque la Autoridad de Búsqueda Internacional no tiene en su poder una copia de la solicitud de patente anterior cuya prioridad se ha reivindicado o, cuando sea necesaria, una traducción de la

solicitud de patente anterior. Esta opinión de todos modos se ha establecido basado en la suposición de que la fecha relevante (Normas 43bis.1 y 64.1) es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Esta opinión se ha establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que la reivindicación de prioridad se ha considerado inválida (Normas 43bis.1 y 64.1). Por lo tanto con los fines de esta opinión, la fecha de presentación internacional precedente se considera que es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si fueran necesarias:

Formulario PCT/ISA/237 (abril de 2007)

OPINIÓN ESCRITA DE LA Solicitud de Patente Internacional N°
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA PCT/US2009/066078
INTERNACIONAL

Casillero N° IV. Falta de unidad de invención

1. ☐ En respuesta a la invitación (Formulario PCT/IS/206) para pagar aranceles adicionales, el solicitante, dentro del plazo aplicable, ha:

☐ pagado aranceles adicionales;

☐ pagado aranceles adicionales bajo protesta y, cuando corresponde, el arancel de protesta.

☐ pagado aranceles adicionales bajo protesta pero no se

pagó el arancel de protesta aplicable

☐ no pagó aranceles adicionales

2. ☒ La Autoridad consideró que el requisito de unidad de invención no se cumple y no elige invitar al solicitante a pagar los aranceles adicionales

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con la Norma 13.1, 13.2 y 13.3

☐ se cumple

☒ no se cumple por los siguientes motivos:

Véase la página por separado

4. En consecuencia, este informe se ha establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud de patente internacional

☒ todas las partes

☐ las partes relacionadas con las reivindicaciones N°

Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N) Sí: Reivindicaciones 4-20

No: Reivindicaciones 1-3, 21-35

Paso Inventivo(IS) Sí: Reivindicaciones:

No: Reivindicaciones 1-35

Aplicabilidad industrial (IA) Sí: Reivindicaciones 1-35

No: Reivindicaciones:

2. Citas y explicaciones:

Véase la página por separado

Formulario PCT/ISA/237 (abril de 2007)

OPINIÓN ESCRITA DE LA Solicitud de Patente Internacional N°

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA PCT/US2009/066078

INTERNACIONAL

**Casillero N° VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud de
patente internacional**

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las
reivindicaciones, la memoria descriptiva y los dibujos o sobre
la cuestión sobre si las reivindicaciones están completamente
respaldadas por la memoria descriptiva:

Formulario PCT/ISA/237 (abril de 2007)

OPINIÓN ESCRITA DE LA Solicitud de Patente Internacional N°
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA PCT/US2009/066078
INTERNACIONAL

Con Referencia al Punto IV:

Esta Autoridad considera que la solicitud de patente no cumple los requisitos de unidad de invención y que hay 28 invenciones cubiertas por las reivindicaciones que se indican a continuación:

Todas las sales enumeradas en la reivindicación 1 son una invención diferente.

Los motivos por los cuales las invenciones no están tan vinculadas como para formar un concepto inventivo único general, como lo establece la Norma 13.1 del PCT, son los siguientes: El concepto inventivo único de la invención deberían ser las sales de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. Tanto el compuesto en sí como las diferentes sales enumeradas en la reivindicación 1 son conocidos a partir de D1 (véase el punto V). Por lo tanto, esto no puede actuar como la característica técnica especial como se menciona en la Norma 13.2 del PCT y la presente solicitud de patente en consecuencia no es unitaria. La solicitud de patente está dividida en 28 problemas diferentes con 28 soluciones diferentes.

Con referencia al punto V:

Se hace referencia al siguiente documento:

D1 WO 2004/078752 A1 (TARGACEPT INC [US]; SCHMITT JEFFREY DANIEL [US]; DULL GARY MAURICE [US] 16 de septiembre de 2004 (16-09-2004)

Novedad (Cláusula 33(2) del PCT)

El objeto de las reivindicaciones 1-3 y 21-35 no es nuevo dentro de la definición de la Cláusula 33(2) del PCT. En la reivindicación 10 de D1 se reivindican tanto la (R) como la (S)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina así como las sales farmacéuticamente aceptadas de ellas. En la página 17 líneas 11-16 de la memoria descriptiva de D1, se da un listado de sales posibles que incluye: cloruro, citrato, fumarato, maleato, metanosulfonato, fosfato, succinato, sulfato y tartrato. Todas ellas también se reivindican en la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente.

Las reivindicaciones 2 y 3 de la presente solicitud de patente no son novedosas. El citrato y el maleato de la reivindicación 2 se revelan específicamente. Se debe esperar una forma sustancialmente cristalina de la reivindicación 3 cuando se da un listado de 28 sales.

Las reivindicaciones 4-20 son novedosas porque en D1 no se revela ninguna forma cristalina específica.

Las reivindicaciones 21-35 se refieren todas directa o indirectamente a las reivindicaciones 1-3 y en consecuencia no son novedosas.

Paso Inventivo (Norma 33(3) del PCT)

La presente solicitud de patente no cumple los requisitos de la Norma 33(1) del PCT porque el objeto de las reivindicaciones 1-35 no es inventivo dentro de la definición de la Cláusula 33(3) del PCT.

El documento D1, que se considera como el arte previo más cercano, revela en la reivindicación 10 sales farmacéuticamente aceptables de las formas (R) así como (S) de 5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina que se han de usar en el tratamiento de dolor, inflamación o trastornos del sistema nervioso central. Se enumeran diferentes sales en la página 17 líneas 11-16 de la memoria descriptiva. Además, en la página 31 líneas 3-8, D1 revela implícitamente la sal de trifluoroacetato.

El problema que se ha de resolver con la presente solicitud de patente era la provisión de otras sales de (R)-5-((E)-2-(pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina. Los expertos en el arte no tendrían ningún problema de hallar suficiente información en D1 para llegar al objeto de la presente solicitud de patente nada más que con experimentación de rutina. Ante la falta de datos comparativos convincentes, comparando las sales en D1 con las sales de la presente solicitud de patente, el objeto de las

reivindicaciones 1-35 de la presente solicitud de patente no se puede considerar inventivo con respecto a D1.

Aplicabilidad industrial (Cláusula 33(4) del PCT)

El objeto de las reivindicaciones 1-35 se considera aplicable industrialmente.

Con referencia al punto VIII:

Cláusula 5 del PCT:

La reivindicación 33 se refiere a la "fabricación de API de escala comercial cGMP totalmente validada". No se revela suficientemente qué significa esto. Además, los requerimientos de cGMP cambian con el tiempo.

En las reivindicaciones 25-31 los pasos del método no se definen suficientemente.

Cláusula 6 del PCT:

Las siguientes frases no son claras:

"sustancialmente cristalina" en la reivindicación 3

"corresponde sustancialmente" en las reivindicaciones 6, 8, 10, 12, 15, 18 y 20

"por lo menos uno de los siguientes picos" en las reivindicaciones 7, 9, 11, 14, 17 y 19

Cláusula 6(2) del PCT

Las reivindicaciones no deben referirse a las figuras como se hace en las reivindicaciones 6, 8, 10, 12, 15, 18 y 20.

Medidas posibles con posterioridad a la recepción del informe de búsqueda internacional (ISR) y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional (WO-ISA)

Información General Para todas las solicitudes de patentes presentadas el 1/01/2004 o con posterioridad a esa fecha la ISA competente establecerá un ISR. El mismo estará acompañado por la WO-ISA. A diferencia de la opinión escrita anterior del IPEA (Norma 66.2 del PCT), no implica que se responda a la WO-ISA, sino que se la debe tener en consideración para otras medidas de procedimientos. Este documento explica las posibilidades.

Enmienda de Dentro de los 2 meses posteriores a la fecha reivindicaciones de remisión del ISR y la WO-ISA el conforme al solicitante podrá presentar reivindicaciones Artículo 19 del enmendadas conforme al Artículo 19 del PCT PCT directamente ante la Oficina Internacional de la WIPO. La reforma al PCT de 2004 no modificó este procedimiento. Para más información véase la Norma 46 del PCT así como el formulario PCT/ISA/220 y las Notas al formulario PCT/ISA/220 correspondientes.

Presentación de En principio, la WO-ISA se considerará como
pedido de examen la opinión escrita de la IPEA. Este producto,
preliminar en muchos casos, hace innecesario presentar
internacional un pedido de examen preliminar internacional.
Si el solicitante, de todos modos desea
presentar un pedido éste deberá realizarse
con anterioridad al vencimiento de 3 meses
posteriores a la fecha de remisión del
ISR/WO-ISA o 22 meses posteriores a la fecha
de prioridad, la que venza con posterioridad
(Norma 54bis del PCT). Las enmiendas conforme
al Artículo 34 del PCT se podrá presentar
ante la IPEA como anteriormente, normalmente
en forma simultánea con la presentación del
pedido (Norma 66.1 (b) del PCT).

Si se presenta el pedido de examen preliminar
internacional y no se han recibido
comentarios/enmiendas la WO-ISA será
transformada por la IPEA en un IPRP (Informe
Preliminar Internacional sobre
Patentabilidad) que simplemente reflejaría el
contenido de la WO-ISA. El pedido aún se
puede retirar (Artículo 37 del PCT).

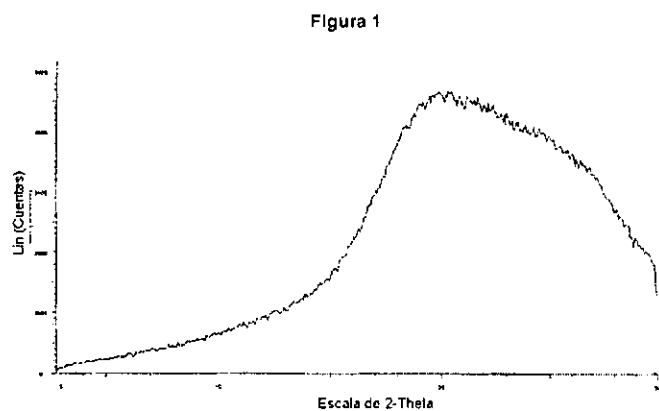
Presentación de Con posterioridad a la recepción del ISR/WO-
comentarios ISA el solicitante podrá presentar
informales comentarios informales sobre la WO-ISA
directamente ante la Oficina Internacional de
la WIPO. Estos se comunicarán a las Oficinas
designadas junto con el IPRP (Informe
Preliminar Internacional sobre
Patentabilidad) a los 30 meses de la fecha de
la prioridad. También recurra al casillero
siguiente

Fin de la Fase Al final de esta fase internacional la
Internacional Oficina Internacional de la WIPO transformará
la WO-ISA o, si se presentó un pedido, la
opinión escrita de la IPEA en el IPRP, que
luego se transmitirá junto con posibles
comentarios informales a las Oficinas
designadas. El IPRP reemplaza al IPRP
anterior (Informe de examen preliminar
internacional).

Normas del PCT Norma 43 del PCT, Norma 43bis del PCT, Norma
relevantes y más 44 del PCT, Norma 44bis del PCT, Boletín del
información PCT del 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud: 29-06-2011		(71)Solicitante(s) TARGACEPT, INC.	
(30) Prioridad SI	(31) No. Priodidad 61/118,796	32) Fecha 01-12-2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) 1.- AKIREDDY, Srinivisa Rao 2.- BHATTI, Balwinder Singh 3.- CUTHBERTSON, Timothy J. 4.- DULL, Gary Maurice 5.- MILLER, Craig Harrison 6.-MITCHENER, JR., Joseph Pike 7.- MUNOZ, Julio A. 8.- OTTEN, Pieter Albert	
		(74) Apoderado: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10-06-2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 30-11-2009		N° publicación: WO/2010/065443 A1	
No. de solicitud PCT/US2009/066078			
(54) Título: SÍNTESIS Y FORMAS DE SALES NOVEDOSAS DE (R)-5-((E)-2-(PIRROLIDIN-3-ILVINIL)PIRIMIDINA.			

Reivindicación(es):



1.- Una sal de adición ácida de (R)-5-((E)-2-pirrolidin-3-ilvinil)pirimidina en donde el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, maleico, fosfórico, 1-hidroxi-2-naftoico, cetoglutárico, malónico, L-tartárico, fumárico, cítrico, L-málico, hipúrico, L-láctico, benzoico, succínico, adipico, acético, nicotínico, propiónico, orótico, 4-hidroxibenzoico, di-p-toluoil-D-tartárico, di-p-anisoil-D-tartárico, di-benzoil-D-tartárico, 10-alcanforsulfónico, alcanforado, y phencyphos

1. La sal de adición ácida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido es ácido cítrico, orótico, o maleato.



No. 11-081403-00000-0000

ONES

PATENTE DE INVENCION ☐

M

Fecha: 2011-06-29 16:39:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 269

86/00

☐

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 D.C.,
2020

Doctor(a)
MAYA RODRIGUEZ CARLOS ORLANDO
Apoderado(a) y/o Representante de
TARGACEPT INC

REFERENCIA	Radicación No.	11 081403
	Solicitud internacional	PCT/US2009/066078
	Fecha inicio fase nacional	01/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11 2077

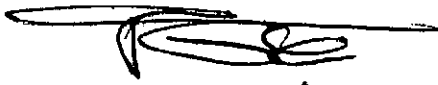
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, 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, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Continúa en la página siguiente...

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


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C) 

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11