

QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.** 05-53846

54 **TÍTULO** Salas Cristalinas de Furo [2,3-c] piridimidinoboraxamida
Sustituida con 1-Azabencilo [2,2,2] actilo y composiciones y
preparaciones de las mismas

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** AGIK 31/4545
AGIP 25/00

71 **SOLICITANTE** Pharmacia y up John company LLC

DOMICILIO 301 Henrietta Street, tulumazoo, M. 49001, Estados
Unidos de America

74 **APODERADO** Carlos R. Olarte

22 **BOGOTÁ, D. C.,** Junio 02 de 2005

SS

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: CS053846 00003000 Folios: 135
 Fecha (IMP): 2025-06-02 17:11:18
 Tipo: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 06-07-2005

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI
49001, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747 Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2003/005607

Fecha Diciembre 1, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/052894

Fecha Junio 24, 2004

4

Título (54) SALES FUMARATO CRISTALINAS DE FURO[2,3-c]

PIRIDINILCARBOXAMIDA SUSTITUIDA CON 1-AZABICICLO [2.2.2] OCTILO Y
COMPOSICIONES Y PREPARACIONES DE LAS MISMAS.

Clasificación Internacional (51) C07D 519/00

A61K31/4545; A61P25/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 6, 2002

(31) Número de Solicitud

60/431,619

5

Comprobante de pago No. 40,416

Fecha Junio 2, 2005

10

ANEX S

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar 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.

☒

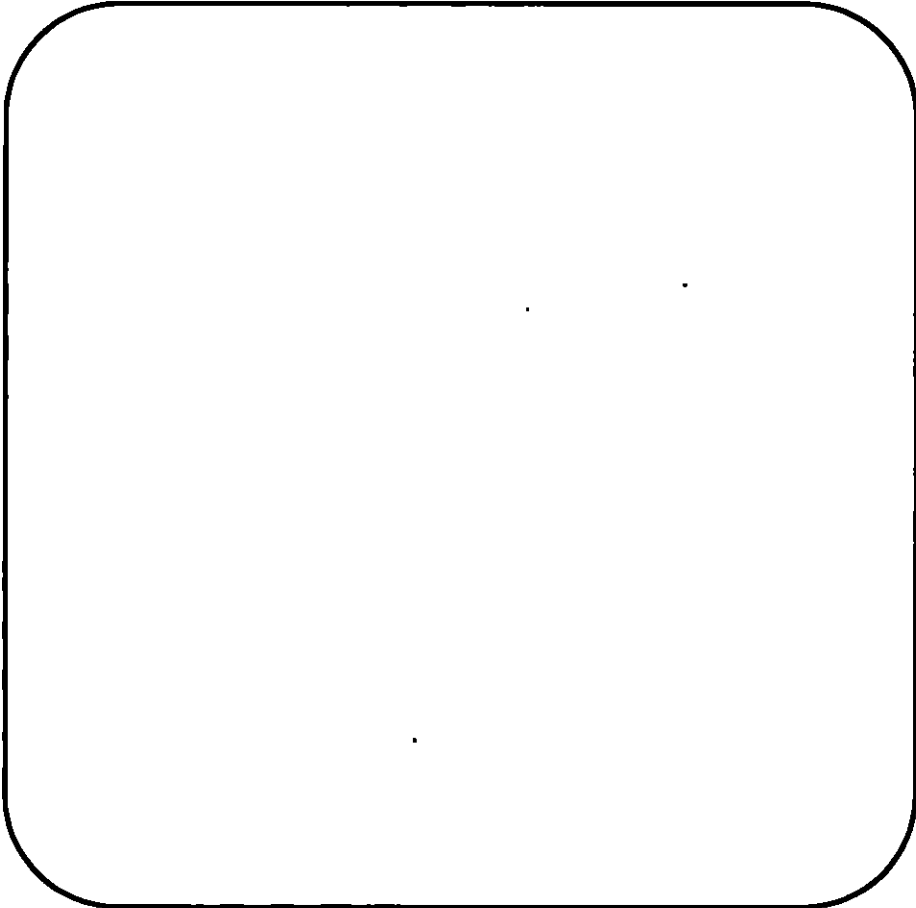
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

JON GORDON SELBO

700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield, Missouri 63017-1732
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

BRADLEY DEE HEWITT

301 Henrietta Street,
Kalamazoo, Michigan 49001
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID WARNER RAPPATH

301 Henrietta Street,
Kalamazoo, Michigan 49001
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DONN GREGORY WISHKA

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

AHMAD YAHYA SHEIKH

9039 W. Church Street,
Apartment 1H, Des Plaines,
Illinois 60016
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Pakistan

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 25023046 00000000
Fecha (AMB): 2005-06-02 17:11:10
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 40,146
FECHA : JUNIO 2 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36223409	02/06/2005	4,430,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA ADICIONAR AL EXERCIENTE No.

5

TRADUCCION OFICIAL No. 04-383

Efectuada el día 24 de noviembre de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por Pharmacia & Upjohn Company LLC a Carlos R. Olarte, y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

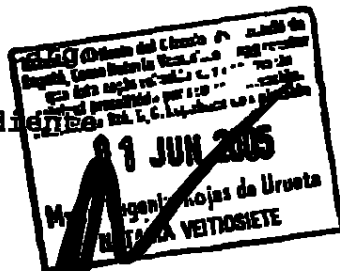
(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Secretario Asistente, 8 de noviembre de 2004.

En inglés y en español viene certificación notarial del 8 de noviembre de 2004 mediante el cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial fue firmada por Jane E. Callahan, Notario Público de Nueva York, cuyo expira el 12/11/2005, según consta en su correspondiente sello notarial.

Estado de Nueva York - Condado de Nueva York

JR

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 1.772
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DECESO



6
6

Suscrito y jurado ante mí a los 8 días del mes de noviembre de 2004.

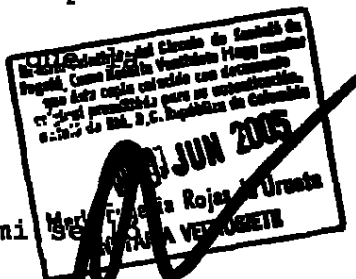
(Fdo.) Jane E. Callahan

No. 405290

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Jane E. Callahan, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi oficial, el día 15 de noviembre de 2004.



SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 779
TRADUCTOR DE IDIOMAS OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0129-15 FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

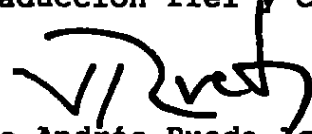
(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal
Supremo del Estado de Nueva York.

APOSTILLA

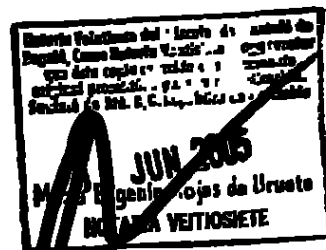
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 15 de noviembre de 2004
7. Por parte del Secretario Encargado del Estado de Nueva York
8. Bajo el Número **NYC-10317312A**
9. Aparece Sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por James Bizarri, Secretario de Estado Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES Y VICEVERSA
RESOLUCION No. 0163 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

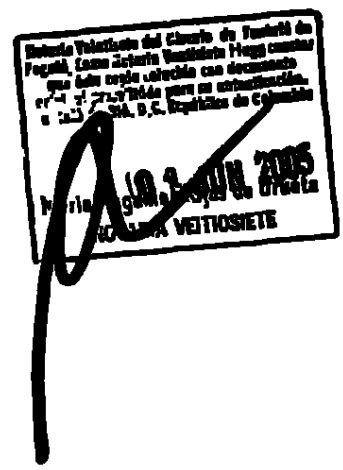
- 1. Country: United States of America
- This public document
- 2. has been signed by Norman Goodman
- 3. acting in the capacity of County Clerk
- 4. bears the seal/stamp of the county of New York

Certified

- 5. At New York, New York
- 6. the 15th day of November 2004
- 7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
- 8. No. NYC-10317312A
- 9. Seal/Stamp
- 10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



OLARTE RALSBECK

OLARTE RALSBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteralsbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Pharmacia & Upjohn Company LLC

El suscrito,

domiciliado en

301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 U.S.A.

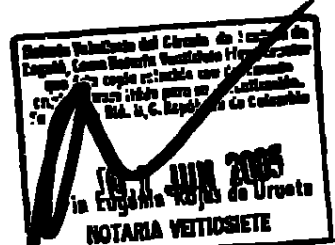
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary

Date/Fecha: November 8, 2004

City/Country/Ciudad, País: New York, NY U.S.A.



State of New York
County of New York, } ss.

Nº 405290 Form 1

10

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Jane E. Callahan

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, I was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office; and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

NOV 15 2004

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, *Nov. 8, 2004*

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary

of legal age and domiciled in

150 East 42nd Street, New York, NY 10017 U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant Secretary of Pharmacia & Upjohn Company LLC

3. That Pharmacia & Upjohn Company LLC, having its principal place of business located in 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

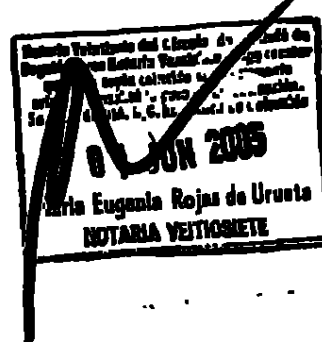
NOTARY PUBLIC (Signature):

*State of New York
County of New York*

*Seen & before me
this 8th day of Nov. 2004*

Jane E. Callahan

JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4959877
Qualified in New York County
Commission Expires 12/11/2005



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



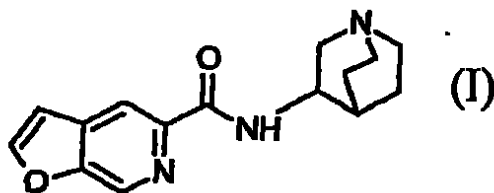
(43) International Publication Date
24 June 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/052894 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 519/00, - 06340 (US). SHEIKH, Ahmad, Yahya [PK/US]; 9039 W. Church Street, Apartment 1H, Des Plaines, IL 60016 (US).
A61K 31/4545, A61P 25/00
- (21) International Application Number: PCT/IB2003/005607
- (22) International Filing Date: 1 December 2003 (01.12.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/431,619 6 December 2002 (06.12.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SELBO, Jon, Gordon [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 700 Chesterfield Parkway, West Chesterfield, MO 63017-1732 (US). HEWITT, Bradley, Dee [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). RAPPATH, David, Warner [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). WISHKA, Donn, Gregory [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT
- (74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G 8ER (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW,
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRYSTALLINE FUMARATE SALTS OF 1-AZABICYCLO[2.2.2]OCT SUBSTITUTED FURO[2,3-C]PYRIDINYL CARBOXAMIDE AND COMPOSITIONS AND PREPARATIONS THEREOF



(57) Abstract: The invention provides fumarate salts of N-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide, compositions, racemic mixtures, or pure enantiomers thereof, and preparation thereof. The fumarate salts are useful to treat diseases or conditions in which $\alpha 7$ nAChR is known to be involved. Formula (I).

CRYSTALLINE FUMARATE SALTS OF 1-AZABICYCLO[2.2.2]OCT
SUBSTITUTED FURO[2,3-c]PYRIDINYL CARBOXAMIDE AND
COMPOSITIONS AND PREPARATIONS THEREOF

5

FIELD OF INVENTION

The present invention relates to crystals, and compositions thereof, wherein the crystals include the fumarate salts of N-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide. The present invention also relates to methods of preparing
10 such crystals.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) play a large role in central nervous system (CNS) activity. Particularly, they are known to be involved in cognition,
15 learning, mood, emotion, and neuroprotection. There are several types of nicotinic acetylcholine receptors, and each one appears to have a different role in regulating CNS function. Nicotine affects all such receptors, and has a variety of activities. Unfortunately, not all of the activities are desirable. In fact, one of the least desirable properties of nicotine is its addictive nature and the low ratio between efficacy and
20 safety. The present invention relates to molecules that have a greater effect upon the $\alpha 7$ nAChRs as compared to other closely related members of this large ligand-gated receptor family. Thus, the invention provides the stable fumarate salts of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide that are active drug molecules with fewer side effects.

25 Cell surface receptors are, in general, excellent and validated drug targets. nAChRs comprise a large family of ligand-gated ion channels that control neuronal activity and brain function. These receptors have a pentameric structure. In mammals, this gene family is composed of nine alpha and four beta subunits that co-assemble to form multiple subtypes of receptors that have a distinctive pharmacology.
30 Acetylcholine is the endogenous regulator of all of the subtypes, while nicotine non-selectively activates all nAChRs.

The $\alpha 7$ nAChR is one receptor system that has proved to be a difficult target for testing. Native $\alpha 7$ nAChR is not routinely able to be stably expressed in most

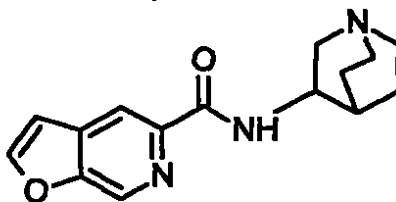
mammalian cell lines (Cooper and Millar, *J. Neurochem.*, 1997, 68(5):2140-51).

Another feature that makes functional assays of $\alpha 7$ nAChR challenging is that the receptor is rapidly (100 milliseconds) inactivated. This rapid inactivation greatly limits the functional assays that can be used to measure channel activity.

5 Recently, Eisele et al. has indicated that a chimeric receptor formed between the N-terminal ligand binding domain of the $\alpha 7$ nAChR (Eisele et al., *Nature*, 366(6454), p 479-83, 1993), and the pore forming C-terminal domain of the 5-HT₃ receptor expressed well in *Xenopus* oocytes while retaining nicotinic agonist sensitivity. Eisele et al. used the N-terminus of the avian (chick) form of the $\alpha 7$ nAChR receptor and the C-terminus of the mouse form of the 5-HT₃ gene. However, under physiological conditions the $\alpha 7$ nAChR is a calcium channel while the 5-HT₃R is a sodium and potassium channel. Indeed, Eisele et al. teaches that the chicken $\alpha 7$ nAChR/ mouse 5-HT₃R behaves quite differently than the native $\alpha 7$ nAChR with the pore element not conducting calcium but actually being blocked by calcium ions. WO
10 00/73431 A2 reports on assay conditions under which the 5-HT₃R can be made to conduct calcium. This assay may be used to screen for agonist activity at this receptor.

SUMMARY OF THE INVENTION

20 The present invention discloses fumarate salts of the Formula I:



Formula I

or pharmaceutical composition, racemic mixture, or pure enantiomer thereof, provided that the salt is the fumarate salt thereof. The compound of Formula I is also known as
25 N-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide. Formula I can be a pure enantiomer, for example, but not limitation, N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide of varying degrees of enantiomeric purity. The present invention includes fumarate salts of varying ratios of fumarate salt equivalents. For example, but not by limitation, one aspect of the present invention
30 includes one equivalent of fumarate salt, the mono-fumarate salt. Another aspect of

the present invention includes one-half equivalent of fumarate salt, the hemi-fumarate salt. One equivalent of fumarate salt is preferred.

The present invention includes the fumarate salts of Formula I. Surprisingly, the fumarate salts of Formula I are crystalline, are relatively non-hygroscopic, and generally have better physical properties than other salts, including a melting point above that of the free base. Another aspect of the present invention includes the anhydrous crystal form of the fumarate salts. The present invention also includes the method of preparing the fumarate salts of Formula I.

In another aspect, the present invention provides methods of preparing a crystal including a mono fumarate salt of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide (e.g., Crystal form Ia). In one embodiment, the method includes dissolving the free base in an alcohol, by heating, for example, but not by way of limitation, over a steam bath, adding at least 1 eq of fumaric acid, and allowing the reaction to cool from about room temperature to about -20°C whereby the salt precipitates out of solution. Another aspect includes dissolving the free base in an alcohol, preferably methanol or ethanol, to give a concentration from about 0.04M to about 1M.

The method of making the mono-fumarate salt also includes dissolving the free base in isopropanol to give a concentration of about 0.1M to about 1M, adding a solution of at least 1 eq of fumaric acid dissolved in methanol to give a concentration of about 2M to about 5M, and adding acetone to the fumaric acid solution to give a final concentration of about 0.1M to about 0.5M, stirring the reaction for about 1 to 3 hours, adding acetone to give a final concentration of about 0.05 M to about 0.2M, stirring about 8-24 h, collecting and washing the solid with fresh acetone, and drying the salt.

The method of making the mono-fumarate salt also includes dissolving the free base in isopropanol to give a concentration of about 0.25M to about 0.75M (or any range therein, e.g. 0.4 to 0.6), adding a solution of at least 1 eq of fumaric acid dissolved in methanol to give a concentration of about 3M to about 4M, and adding acetone to the fumaric acid solution to give a final concentration of about 0.25M to about 0.35M, stirring the reaction for about 2 hours, adding acetone to give a final concentration of about 0.1M, stirring about 12-20 hours (or any range therein, e.g., 14 to 16 hours), collecting and washing the solid with fresh acetone, and drying the salt.

The method also includes dissolving the free base in n-butanol to give a solution of about 0.6M to about 0.8M. Adding the solution containing the free base to about 0.35M to about 0.45M solution of at least 1 eq fumaric acid in 30 % water/acetone. The solution is then concentrated to about 0.55M to about 0.75M by vacuum distillation. n-Butanol is added to give a concentration of the free base from about 0.4M to about 0.6M. The slurry removed, and the resulting fumarate salt is rinsed with n-butanol and dried for about 2 to 5 days in an 80°C vacuum oven.

The present invention also includes the method of preparing the mono-fumarate salt, comprising dissolving the free base in an alcohol (including methanol or ethanol) to give a concentration from about 0.04M to about 1M by heating, for example, but not by limitation, over a steam bath; adding at least 1 eq of fumaric acid; allowing the reaction to cool from about room temperature to about -20°C whereby the salt precipitates out of solution; and collecting and drying the salt.

The present invention also includes the method of preparing the fumarate salt, comprising dissolving the free base in an alcohol (including isopropanol) to give a concentration of about 0.1M to about 1M (and ranges therein, including about 0.4 M to about 0.8M and ranges therein, e.g., about 0.5M to about 0.6M); adding a solution of at least 1 eq of fumaric acid dissolved in an alcohol (including methanol or ethanol) to give a concentration of about 2M to about 5M (including about 3M to about 4M and ranges therein) and adding acetone to the fumaric acid solution to give a final concentration of about 0.1M to about 0.5M (including about 0.25M to about 0.4M and ranges therein); and stirring the reaction for about 1 to about 3 hours, adding acetone to give a final concentration of about 0.05 M to about 0.2M (including about 0.075M to about 0.15M and ranges therein), stirring about 8-24 h, collecting and washing the solid with fresh acetone, and drying the salt.

The present invention also includes the method of preparing the mono-fumarate salt, comprising dissolving the free base in an alcohol (including n-butanol) to give a solution of about 0.6M to about 0.8M (including about 0.7M); adding the solution containing the free base to about 0.35M to about 0.45M solution (including a 0.4M solution) of at least 1 eq fumaric acid in 30 % water/acetone; concentrating the reaction to about 0.55M to about 0.75M (including using vacuum distillation); adding more alcohol to give a concentration of the free base from about 0.4M to about 0.6M;

removing a resulting solid, rinsing with alcohol, and drying for about 2 to 5 days (including 3 days) optionally drying with heat. The heat can be at about 80°C.

Another aspect of the present invention provides methods of preparing a crystal including a hemi-fumarate salt of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide (e.g., Crystal Form Ib). The hemi-fumarate salt has a stoichiometric value of 0.5 equivalents for each equivalent of free base. In one embodiment, the method includes dissolving the free base in isopropanol (IPA) at approximately 9 wt% by heating, for example, but not by limitation, to approximately 70°C. A separate solution of fumaric acid in IPA (2.8 wt%) is prepared with approximately (e.g., +/- 10%) 0.5 molar equivalents of fumaric acid by heating to approximately 70°C. The IPA/free-base solution is then added to the IPA/fumaric acid solution, or the IPA/fumaric acid solution is added to the IPA/free-base solution, while maintaining the temperature. Precipitation commences immediately after the addition is complete. The system is held at approximately 70°C, before allowing the system to cool to room temperature, at which temperature the slurry is filtered, the cake washed with IPA and then oven dried at about 45°C under 28 inches of Hg.

The present invention also includes a method for treating, or using the fumarate salts of formula I to prepare a medicament to treat, a disease or condition in a mammal in need thereof, wherein the mammal would receive symptomatic relief from the administration of a fumarate salt of formula I.

The present invention also includes a method for treating, or using the fumarate salts of formula I to prepare a medicament to treat, a disease or condition in a mammal in need thereof comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a fumarate salt of Formula I, wherein the disease or condition is any one or more or combination of the following: cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's Disease, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety, general anxiety disorder, post traumatic stress disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems in general and associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies,

Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

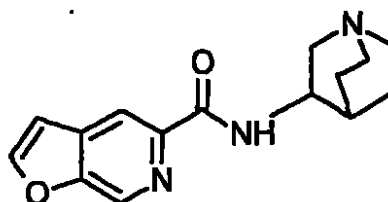
In another aspect, the invention includes treating a mammal suffering from schizophrenia or psychosis by administering a fumarate salt of Formula I in conjunction with antipsychotic drugs (also called anti-psychotic agents). The compounds of the present invention and the antipsychotic drugs can be administered simultaneously or at separate intervals. When administered simultaneously the compounds of the present invention and the antipsychotic drugs can be incorporated into a single pharmaceutical composition. Alternatively, two separate compositions, i.e., one containing compounds of the present invention and the other containing antipsychotic drugs, can be administered simultaneously.

Numerous factors affect crystallization conditions, and they are well known to one of ordinary skill in the art. Such factors include, for example, but not by way of limitation: the concentration of the salt in the crystallization solution; the difference, if any, between the initial and final temperatures of the crystallization solution; the rate of cooling, if any; the solvent vaporization rate, if any; seeding; supersaturation ratio; and presence of a precipitant. With guidance from the disclosure provided herein, one of ordinary skill in the art, without undue experimentation, may select and/or adjust one or more appropriate factors to arrive at crystallization conditions. Useful solvents for the crystallization solution include, for example, but are not limited to, any one of the following: methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol, ethyl acetate, ether, dimethyl ketone, water.

Further aspects and embodiments of the invention may become apparent to those skilled in the art from a review of the following detailed description, taken in conjunction with the examples and the claims. While the invention is susceptible of embodiments in various forms, described hereafter are specific embodiments of the invention with the understanding that the present disclosure is intended as illustrative, and is not intended to limit the invention to the specific embodiments described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, we have found that the fumarate salts of the Formula I:



Formula I

5 or pharmaceutical composition, racemic mixture, or pure enantiomer thereof, provided that the salt is the fumarate salt thereof, are crystalline, are relatively non-hygroscopic, and generally have better physical properties than other salts.

The present invention also includes the processes to make the fumarate salts and the fumarate salts of Formula I, pharmaceutical compositions containing them,
10 and methods to treat the identified diseases using the fumarate salts of Formula I.

The compounds of Formula I have an optically active center on the quinuclidine ring. Although it is desirable that the stereochemical purity be as high as possible, absolute purity is not required. This invention involves racemic mixtures and compositions of varying degrees of stereochemical purities. It is preferred to carry
15 out stereoselective syntheses and/or to subject the reaction product to appropriate purification steps so as to produce substantially enantiomerically pure materials. Suitable stereoselective synthetic procedures for producing enantiomerically pure materials are well known in the art, as are procedures for purifying racemic mixtures into enantiomerically pure fractions.

20 Abbreviations which are well known to one of ordinary skill in the art may be used (e.g., "Me" for methyl, "Et" for ethyl, "h" for hour or hours, min for minute or minutes, and "rt" or "RT" for room temperature).

All temperatures are in degrees Centigrade.

Room temperature is within the range of 15-25 degrees Celsius.

25 Pre-senile dementia is also known as mild cognitive impairment.

AChR refers to acetylcholine receptor.

nAChR refers to nicotinic acetylcholine receptor.

5HT₃R refers to the serotonin-type 3 receptor.

α -btx refers to α -bungarotoxin.

FLIPR refers to a device marketed by Molecular Devices, Inc. designed to precisely measure cellular fluorescence in a high throughput whole-cell assay. (Schroeder et. al., *J. Biomolecular Screening*, 1(2), p 75-80, 1996).

TLC refers to thin-layer chromatography.

5 HPLC refers to high pressure liquid chromatography.

MeOH refers to methanol.

EtOH refers to ethanol.

IPA refers to isopropyl alcohol.

THF refers to tetrahydrofuran.

10 DMSO refers to dimethylsulfoxide.

DMF refers to dimethylformamide.

EtOAc refers to ethyl acetate.

TMS refers to tetramethylsilane.

TEA refers to triethylamine.

15 DIEA refers to diisopropylethylamine.

MLA refers to methyllycaconitine.

Ether refers to diethyl ether.

HATU refers to O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N', N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate.

20 DBU refers to 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

50% saturated 1:1 NaCl/NaHCO₃ means a solution made by making a solution of 1:1 saturated NaCl/NaHCO₃ and adding an equal volume of water.

Na₂SO₄ refers to sodium sulfate.

K₂CO₃ refers to potassium carbonate.

25 MgSO₄ refers to magnesium sulfate.

When Na₂SO₄, K₂CO₃, or MgSO₄ is used as a drying agent, it is anhydrous.

NaHCO₃ refers to sodium bicarbonate.

KHCO₃ refers to potassium bicarbonate.

30 (2E)-but-2-enedioic acid is used interchangeably with fumarate salt. Both mean the same salt.

Mammal denotes a human being, and other mammals and animals, such as food animals (e.g., cows, pigs, sheep, goats, deer, poultry, etc.), companion animals (e.g., dogs, cats, horses, birds, and fish), or other mammals.

Brine refers to an aqueous saturated sodium chloride solution.

Equ means molar equivalents.

IR refers to infrared spectroscopy.

PSI means pound per square inch.

- 5 NMR refers to nuclear (proton) magnetic resonance spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (δ) downfield from TMS.

MS refers to mass spectrometry expressed as m/e or mass/charge unit. HRMS refers to high resolution mass spectrometry expressed as m/e or mass/charge unit.

- 10 $[M+H]^+$ refers to an ion composed of the parent plus a proton. $[M-H]^-$ refers to an ion composed of the parent minus a proton. $[M+Na]^+$ refers to an ion composed of the parent plus a sodium ion. $[M+K]^+$ refers to an ion composed of the parent plus a potassium ion. EI refers to electron impact. ESI refers to electrospray ionization. CI refers to chemical ionization. FAB refers to fast atom bombardment.

- 15 As used herein, "supersaturation ratio" refers to the ratio of the concentration of the material in solution to the concentration of the material in a saturated solution at the crystallization temperature.

- As used herein, "seeding" refers to the technique of adding a "seed" crystal to the crystallization solution to promote the formation of crystals. Preferably, the composition of the seed crystal is the same as the composition of the crystals being
20 formed.

- As used herein, "precipitant" means a substance that tends to induce crystallization when added to a crystallization solution. Useful precipitants include, for example, non-solvents for the salt and solutions including excess counterions. As used herein, a non-solvent is a solvent in which the salt preferably has a solubility of
25 at most about 1% by weight, more preferably at most about 0.1% by weight, and most preferably at most about 0.01% by weight.

- As used herein, "anhydrous crystal" means a crystal in which water is not specifically bound. Anhydrous crystals preferably do not include substantial amounts of water. The water content can be determined by methods known in the art
30 including, for example, Karl Fischer titrations. Preferably an anhydrous crystal includes at most about 2% by weight water, more preferably at most about 0.5% by weight water, and most preferably less than about 0.3% by weight water.

As used herein, "crystalline" means a material that has an ordered, long range molecular structure. The degree of crystallinity of a crystal form can be determined by many techniques including, for example, powder X-ray diffraction, moisture sorption, differential scanning calorimetry, solution calorimetry, and dissolution properties.

5 As used herein, "more crystalline" means that a material has a higher degree of crystallinity than the material to which it is being compared. Materials with higher degrees of crystallinity generally have highly ordered, long range molecular structure with fewer defects in the crystal structure than materials with lower degrees of crystallinity. The higher degree of crystallinity can be assessed relative to the other
10 form by techniques including, for example, sharper reflections in the powder X-ray diffraction pattern, lower moisture sorption for similar sized particles at a specified relative humidity, lower heat of solution, higher heat of fusion, slower dissolution rate, and combinations thereof.

As used herein, "less crystalline" means that a material has a lower degree of
15 crystallinity than the material to which it is being compared. Materials with lower degrees of crystallinity generally have less long range order and more defects in the crystal structure than materials with higher degrees of crystallinity. The lower degree of crystallinity can be assessed relative to the other form by techniques including, for example, broader and/or fewer reflections in the powder X-ray diffraction pattern,
20 higher moisture sorption for similar sized particles at a specified relative humidity, higher heat of solution, lower heat of fusion, faster dissolution rate, and combinations thereof.

As referred to in the present application, "stable" in bulk drug stability tests means that at least about 97% by weight, preferably at least about 98% by weight, and
25 more preferably at least about 99% by weight of the bulk drug remains unchanged after storage under the indicated conditions for the indicated time.

POWDER X-RAY DIFFRACTION (PXRD)

Crystalline organic compounds consist of a large number of atoms that are
30 arranged in a periodic array in three-dimensional space. The structural periodicity normally manifests distinct physical properties, such as sharp, explicit spectral features by most spectroscopic probes (e.g., X-ray diffraction, infrared and solid state NMR). X-ray diffraction (XRD) is acknowledged to be one of the most sensitive

methods to determine the crystallinity of solids. Crystals yield explicit diffraction maxima that arise at specific angles consistent with the lattice interplanar spacings, as predicted by Bragg's law. On the contrary, amorphous materials do not possess long-range order. They often retain additional volume between molecules, as in the liquid state. Amorphous solids normally unveil a featureless XRD pattern with broad, diffuse halos because of the absence of the long range order of repeating crystal lattice.

PXRD has reportedly been used to characterize different crystal forms of organic compounds (e.g., compounds useful in pharmaceutical compositions). See, for example, U.S. Pat. Nos. 5,504,216 (Holohan et al), 5,721,359 (Dunn et al.), 5,910,588 (Wangnick et al.), 6,066,647 (Douglas et al.), 6,225,474 (Matsumoto et al.), 6,239,141 (Allen et al.), 6,251,355 (Murata et al.), 6,288,057 (Harkness), 6,316,672 (Stowell et al.), and 6,329,364 (Groleau).

Crystalline materials are preferred in many pharmaceutical applications. Crystalline forms are generally thermodynamically more stable than amorphous forms of the same substance. This thermodynamic stability is preferably reflected in the lower solubility and improved physical stability of the crystalline form. The regular packing of the molecules in the crystalline solid preferably denies the incorporation of chemical impurities. Hence crystalline materials generally possess higher chemical purity than their amorphous counterparts. The packing in the crystalline solid generally constrains the molecules to well defined lattice positions and reduces the molecular mobility that is the prerequisite for chemical reactions. Hence, crystalline solids, with very few notable exceptions, are chemically more stable than amorphous solids of the same molecular composition. Preferably, the crystalline forms of fumarate salts of N-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide disclosed in the present application possess one or more of the advantageous chemical and/or physical properties disclosed herein.

The crystalline forms of fumarate salts of N-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide disclosed in the present application preferably have distinct powder X-ray diffraction profiles. Characteristic diffraction peaks as used herein are peaks selected from the most intense peaks of the observed diffraction pattern. Preferably, the characteristic peaks are selected from about 20 of the most

intense peaks, more preferably from about 10 of the most intense peaks, and most preferably from about 4 to 5 of the most intense peaks in the diffraction pattern.

PXRD was performed using a Scintag X1 or X2 Advanced Diffraction System operating under Scintag DMS/NT™ and Microsoft Windows NT™ 4.0 software. The system used a copper X-ray source maintained at 45 kV and 40 mA to provide Cu KL3 ($K\alpha_1$) emission of 1.5406 Å and a solid-state peltier cooled detector. Beam aperture was controlled using tube divergence and anti-scatter slits of 2 and 4 mm and detector anti-scatter and receiving slits of 0.5 and 0.3 mm width. Data were collected using a step scan of 0.02° per point with a one-half second per point counting time over a range of 2 to 35° two-theta. Scintag Round, Top Loading stainless steel Sample Cups (Part Number 1ZEO-20-0120-01) were utilized for all analyses. Aluminum spacers with a 12 mm cavity were utilized to accommodate small sample sizes. Samples were run as received or after hand grinding.

Tables 1 and 2 show the powder X-ray diffraction patterns for Crystal Forms Ia and Ib of the mono- and hemi-fumarate salts, respectively, of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide. Table 1 contains the listing of the most intense peaks from the PXRD pattern between 2 and 35 degrees two theta for the mono-fumarate salt. Table 2 contains the listing of the most intense peaks from the PXRD pattern between 2 and 35 degrees two theta for the hemi-fumarate salt. The free base, Crystal Form Ia, and Crystal Form Ib are all easily distinguished by their unique PXRD patterns (not shown).

Preferably an anhydrous crystal including a mono-fumarate salt of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide (e.g., Crystal Form Ia) has characteristic diffraction peaks at about 18.90 and 24.97 degrees two-theta, more preferably at about 18.21, 18.90, 21.74 and 24.97 degrees two-theta, and most preferably has the characteristic diffraction peaks as listed in Table 1 for Crystal Form Ia:

Table 1

Powder X-Ray Diffraction Peak Table for Crystal Form Ia

Position (Degrees Two Theta)	Relative Intensity	Position (Degrees Two Theta)	Relative Intensity
13.20	22	21.96	23
15.47	14	24.32	12
18.21	39	24.97	100
18.90	76	26.52	27
19.87	20	28.36	15
20.81	21	28.82	20
21.15	16	29.49	14
21.74	30		

5 Preferably, Crystal Form Ib of a hemi-fumarate salt of N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-*c*]pyridine-5-carboxamide has characteristic diffraction peaks at about 19.84 and 24.83 degrees two-theta, more preferably at about 17.59, 18.43, 19.84, 22.74, and 24.83 degrees two-theta, and most preferably has the characteristic diffraction peaks as listed in Table 2 for Crystal Form Ib:

Table 2

Powder X-Ray Diffraction Peak Table for Crystal Form Ib

Position (Degrees Two Theta)	Relative Intensity	Position (Degrees Two Theta)	Relative Intensity
5.00	12	20.85	25
12.59	23	22.11	19
14.58	17	22.74	46
16.23	24	24.83	100
17.59	60	25.34	36
18.43	60	27.92	22
18.96	23	29.13	19
19.50	18	29.87	17
19.84	67	30.15	18
20.31	18		

MOISTURE SORPTION DATA

The sorption of water by the solid lattice at a given relative humidity (RH) was measured by DMSG on a controlled atmosphere microbalance. Scans were carried out at 25°C from 36% to 0% RH then ramped to 90% RH, and back down to 0% RH with a step size of 3% RH. A sample size of 8 to 14 mg was used. At each step, the

25
26

balance was considered equilibrated when the mass change was less than 0.01 mg for five consecutive scans. There were 120 seconds between each scan.

Table 3 provides the moisture sorption data at 25°C for Crystal Forms Ia and Ib of N-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide. The more
5 crystalline polymorph, Crystal Form Ia, is less hygroscopic above 74% relative humidity (RH) than Crystal Form Ib.

Table 3
Moisture Sorption of Crystal Forms Ia and Ib
36-0%, 0-90%, and 90-0% Relative Humidity (RH)

Crystal Form Ia		Crystal Form Ib	
RH (%)	% dMass	RH (%)	% dMass
31.62	0.08984726	36.54	0.461252998
29.02	0.08984726	33.94	0.43149474
25.92	0.085399376	31.08	0.400861239
23.18	0.077393184	28.16	0.377229681
19.94	0.070276569	25.1	0.34659618
17.1	0.062270378	21.88	0.319463651
13.96	0.055153763	18.8	0.293206365
10.8	0.048926726	15.78	0.267824321
7.98	0.042699688	12.78	0.245068006
4.74	0.033803919	9.74	0.219685963
1.6	0.022239421	6.36	0.189927705
0.36	0.011564499	3.16	0.162795176
0.1	0.012454076	0.24	0.122534003
0	0.008895768	0	0.116407303
0	0.006227038	2.62	0.147916047
1.3	0.015122806	5.84	0.176799062
4.3	0.025797728	8.98	0.204806834
7.1	0.037362227	12.2	0.229313635
10.1	0.044478841	15.34	0.254695678
13.14	0.052485033	18.46	0.280952964
16.18	0.057822494	21.42	0.303709279
19.28	0.062270378	24.66	0.333467537
22.56	0.0729453	27.74	0.360600067
25.72	0.078282761	30.82	0.39210881
28.68	0.083620222	33.92	0.424492797
31.96	0.093405567	36.96	0.458627269
35.18	0.100522182	39.9	0.491011256
38.16	0.107638796	43.18	0.5347734
41.24	0.113865834	46.14	0.576785058
44.36	0.116534565	49.16	0.630174874
47.56	0.123651179	52.12	0.687065661
50.7	0.133436524	55.1	0.750083148

Crystal Form Ia		Crystal Form Ib	
53.86	0.142332293	58.08	0.821853064
56.98	0.153007214	61.08	0.906751624
60.24	0.164571713	64.04	1.002153097
63.9	0.184142403	67.02	1.123811858
66.66	0.202823517	70	1.281355576
69.48	0.225062938	72.9	1.505417753
72.76	0.256198127	75.9	1.924659093
75.68	0.293560353	79.2	26.9268472
78.42	0.337149618	82	27.40297933
81.9	0.416321956	85.04	28.18457122
85.3	0.621814203	87.82	30.2886551
88.38	0.964301282	90.7	38.77851104
88.42	0.972307473	90.7	38.79951687
85.94	0.692980349	87.9	32.20981322
83.48	0.556875095	85.12	30.2028813
80.84	0.470586142	82.5	27.99551876
77.96	0.407426187	79.88	27.35834194
75.26	0.362947346	77.1	26.91634429
72.34	0.319358081	74.3	26.57762529
69.18	0.233958706	71.48	26.27216553
66.22	0.204602671	68.62	26.01134315
63.18	0.18236325	65.6	1.008279798
60.44	0.169019597	62.72	0.907626866
57.24	0.155675945	59.94	0.821853064
54.06	0.141442716	57	0.729077319
51	0.132546947	54.12	0.660808374
47.94	0.120982449	51.08	0.594289915
44.74	0.112976257	48.12	0.541775343
41.42	0.104970066	45.12	0.496262713
38.08	0.096074297	42.04	0.448999597
34.84	0.088068106	39.06	0.410488911
31.6	0.084509799	35.96	0.371978224
28.4	0.076503607	32.76	0.333467537
25.16	0.070276569	29.66	0.299333065
21.92	0.064939108	26.5	0.266073835
18.42	0.058712071	23.26	0.23106412
15.18	0.054264187	20.06	0.195179162
12	0.045368418	16.86	0.161919933
8.84	0.040920534	13.58	0.130411189
5.66	0.031135189	10.28	0.099777688
2.02	0.013343652	7.04	0.066518459
0.58	0	3.88	0.035009715
0.44	0.00266873	1.24	0

THERMAL DATA

DSC was performed using a TA Instruments model 2920 module with a Thermal Analyst 5000 controller. Data were collected and analyzed using TA Instruments Thermal Solutions for NT Ver. 1.3L and Universal Analysis for NT Ver. 2.4F. Samples of about 1 mg were accurately weighed into coated aluminum pans with lids (TA part numbers 900779 and 900786), which were crimped to ensure good thermal contact pans with lids (TA part numbers 900796 and 900790). The samples were evaluated using a linear heating ramp of between 1 °C/min and 10 °C/min from rt to approximately 300°C. The cell was purged with a dry nitrogen flow of 50 standard cubic centimeters per minute (sccm).

The differential scanning calorimetry data was obtained for the anhydrous Crystal Form Ia of the mono-fumarate salt and hemi-fumarate salt of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide. Crystal Form Ia has a melting point at 195°C, while Crystal Form Ib has a melting point at 238°C.

By the term "effective amount" of a compound as provided herein is meant a non-toxic but sufficient amount of the compound(s) to provide the desired effect. As pointed out below, the exact amount required will vary from subject to subject, depending on the species, age, and general condition of the subject, the severity of the disease that is being treated, the particular compound(s) used, the mode of administration, and the like. Thus, it is not possible to specify an exact "effective amount." However, an appropriate effective amount may be determined by one of ordinary skill in the art using only routine experimentation.

The amount of therapeutically effective compound(s) that is administered and the dosage regimen for treating a disease condition with the compounds and/or compositions of this invention depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the disease, the route and frequency of administration, and the particular compound(s) employed, and thus may vary widely. The compositions contain well know carriers and excipients in addition to a therapeutically effective amount of compounds of Formula I. The pharmaceutical compositions may contain active ingredient in the range of about 0.001 to 100 mg/kg/day for an adult, preferably in the range of about 0.1 to 50 mg/kg/day for an adult. A total daily dose of about 1 to 1000 mg of active ingredient

may be appropriate for an adult. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

In addition to the fumaric salt(s) of Formula I, the composition for therapeutic use may also comprise one or more non-toxic, pharmaceutically acceptable carrier materials or excipients. The term "carrier" material or "excipient" herein means any substance, not itself a therapeutic agent, used as a carrier and/or diluent and/or adjuvant, or vehicle for delivery of a therapeutic agent to a subject or added to a pharmaceutical composition to improve its handling or storage properties or to permit or facilitate formation of a dose unit of the composition into a discrete article such as a capsule or tablet suitable for oral administration. Excipients can include, by way of illustration and not limitation, diluents, disintegrants, binding agents, adhesives, wetting agents, polymers, lubricants, glidants, substances added to mask or counteract a disagreeable taste or odor, flavors, dyes, fragrances, and substances added to improve appearance of the composition. Acceptable excipients include lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropylmethyl cellulose, or other methods known to those skilled in the art. For oral administration, the pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. If desired, other active ingredients may be included in the composition.

In addition to the oral dosing, noted above, the compositions of the present invention may be administered by any suitable route, in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compositions may, for example, be administered parenterally, e.g., intravascularly, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly. For parenteral administration, saline solution, dextrose solution, or water may be used as a suitable carrier. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of

the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, EtOH, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are
5 well and widely known in the pharmaceutical art.

The serotonin type 3 receptor (5HT₃R) is a member of a superfamily of ligand-gated ion channels, which includes the muscle and neuronal nAChR, the glycine receptor, and the γ -aminobutyric acid type A receptor. Like the other members of this receptor superfamily, the 5HT₃R exhibits a large degree of sequence homology with
10 α 7 nAChR but functionally the two ligand-gated ion channels are very different. For example, α 7 nAChR is rapidly inactivated, is highly permeable to calcium and is activated by acetylcholine and nicotine. On the other hand, 5HT₃R is inactivated slowly, is relatively impermeable to calcium and is activated by serotonin. These experiments suggest that the α 7 nAChR and 5HT₃R proteins have some degree of
15 homology, but function very differently. Indeed the pharmacology of the channels is very different. For example, Ondansetron, a highly selective 5HT₃R antagonist, has little activity at the α 7 nAChR. The converse is also true. For example, GTS-21, a highly selective α 7 nAChR agonist, has little activity at the 5HT₃R.

α 7 nAChR is a ligand-gated Ca⁺⁺ channel formed by a homopentamer of α 7
20 subunits. Previous studies have established that α -bungarotoxin (α -btx) binds selectively to this homopentameric, α 7 nAChR subtype, and that α 7 nAChR has a high affinity binding site for both α -btx and methyllycaconitine (MLA). α 7 nAChR is expressed at high levels in the hippocampus, ventral tegmental area and ascending cholinergic projections from nucleus basalis to thalamocortical areas. α 7 nAChR
25 agonists increase neurotransmitter release, and increase cognition, arousal, attention, learning and memory.

Data from human and animal pharmacological studies establish that nicotinic cholinergic neuronal pathways control many important aspects of cognitive function including attention, learning and memory (Levin, E.D., *Psychopharmacology*,
30 108:417-31, 1992; Levin, E.D. and Simon B.B., *Psychopharmacology*, 138:217-30, 1998). For example, it is well known that nicotine increases cognition and attention in humans. ABT-418, a compound that activates α 4 β 2 and α 7 nAChR, improves cognition and attention in clinical trials of Alzheimer's disease and inattentive

symptom cluster of ADHD (Potter, A. et. al., *Psychopharmacology (Berl)*, 142(4):334-42, Mar. 1999; Wilens, T. E. et. al., *Am. J. Psychiatry*, 156(12):1931-7, Dec. 1999). It is also clear that nicotine and selective but weak $\alpha 7$ nAChR agonists increase cognition and attention in rodents and non-human primates.

5 Schizophrenia is a complex multifactorial illness caused by genetic and non-genetic risk factors that produce a constellation of positive and negative symptoms. The positive symptoms include delusions and hallucinations and the negative symptoms include deficits in affect, attention, cognition and information processing. No single biological element has emerged as a dominant pathogenic factor in this
10 disease. Indeed, it is likely that schizophrenia is a syndrome that is produced by the combination of many low penetrance risk factors. Pharmacological studies established that dopamine receptor antagonists are efficacious in treating the overt psychotic features (positive symptoms) of schizophrenia such as hallucinations and delusions. Clozapine, an "atypical" antipsychotic drug, is novel because it is effective
15 in treating both the positive and some of the negative symptoms of this disease. Clozapine's utility as a drug is greatly limited because continued use leads to an increased risk of agranulocytosis and seizure. No other antipsychotic drug is effective in treating the negative symptoms of schizophrenia. This is significant because the restoration of cognitive functioning is the best predictor of a successful clinical and
20 functional outcome of schizophrenic patients (Green, M.F., *Am J Psychiatry*, 153:321-30, 1996). By extension, it is clear that better drugs are needed to treat the cognitive disorders of schizophrenia in order to restore a better state of mental health to patients with this disorder.

 One aspect of the cognitive deficit of schizophrenia can be measured by using
25 the auditory event-related potential (P50) test of sensory gating. In this test, electroencephalographic (EEG) recordings of neuronal activity of the hippocampus are used to measure the subject's response to a series of auditory "clicks" (Adler, L.E. et. al., *Biol. Psychiatry*, 46:8-18, 1999). Normal individuals respond to the first click with greater degree than to the second click. In general, schizophrenics and
30 schizotypal patients respond to both clicks nearly the same (Cullum, C.M. et. al., *Schizophr. Res.*, 10:131-41, 1993). These data reflect a schizophrenic's inability to "filter" or ignore unimportant information. The sensory gating deficit appears to be one of the key pathological features of this disease (Cadenhead, K.S. et. al., *Am. J.*

Psychiatry, 157:55-9, 2000). Multiple studies show that nicotine normalizes the sensory deficit of schizophrenia (Adler, L.E. et. al., *Am. J. Psychiatry*, 150:1856-61, 1993). Pharmacological studies indicate that nicotine's effect on sensory gating is via the $\alpha 7$ nAChR (Adler, L.E. et. al., *Schizophr. Bull.*, 24:189-202, 1998). Indeed, the
5 biochemical data indicate that schizophrenics have 50% fewer of $\alpha 7$ nAChR receptors in the hippocampus, thus giving a rationale to partial loss of $\alpha 7$ nAChR functionality (Freedman, R. et. al., *Biol. Psychiatry*, 38:22-33, 1995). Interestingly, genetic data indicate that a polymorphism in the promoter region of the $\alpha 7$ nAChR gene is strongly associated with the sensory gating deficit in schizophrenia (Freedman, R. et. al., *Proc.*
10 *Nat'l Acad. Sci. USA*, 94(2):587-92, 1997; Myles-Worsley, M. et. al., *Am. J. Med. Genet*, 88(5):544-50, 1999). To date, no mutation in the coding region of the $\alpha 7$ nAChR has been identified. Thus, schizophrenics express the same $\alpha 7$ nAChR as non-schizophrenics.

Selective $\alpha 7$ nAChR agonists may be found using a functional assay on FLIPR
15 (see WO 00/73431 A2). FLIPR is designed to read the fluorescent signal from each well of a 96 or 384 well plate as fast as twice a second for up to 30 minutes. This assay may be used to accurately measure the functional pharmacology of $\alpha 7$ nAChR and 5HT₃R. To conduct such an assay, one uses cell lines that expressed functional forms of the $\alpha 7$ nAChR using the $\alpha 7/5$ -HT₃ channel as the drug target and cell lines
20 that expressed functional 5HT₃R. In both cases, the ligand-gated ion channel was expressed in SH-EP1 cells. Both ion channels can produce robust signal in the FLIPR assay.

The compounds of the present invention are $\alpha 7$ nAChR agonists and may be used to treat a wide variety of diseases. For example, they may be used in treating
25 schizophrenia, or psychosis.

Schizophrenia is a disease having multiple aspects. Currently available drugs are generally aimed at controlling the positive aspects of schizophrenia, such as delusions. One drug, Clozapine, is aimed at a broader spectrum of symptoms associated with schizophrenia. This drug has many side effects and is thus not
30 suitable for many patients. Thus, there is a need for a drug to treat the cognitive and attention deficits associated with schizophrenia. Similarly, there is a need for a drug to treat the cognitive and attention deficits associated with schizoaffective disorders, or similar symptoms found in the relatives of schizophrenic patients.

Psychosis is a mental disorder characterized by gross impairment in the patient's perception of reality. The patient may suffer from delusions, and hallucinations, and may be incoherent in speech. His behavior may be agitated and is often incomprehensible to those around him. In the past, the term psychosis has been applied to many conditions that do not meet the stricter definition given above. For example, mood disorders were named as psychoses.

There are a variety of antipsychotic drugs. The conventional antipsychotic drugs include Chlorpromazine, Fluphenazine, Haloperidol, Loxapine, Mesoridazine, Molindone, Perphenazine, Pimozide, Thioridazine, Thiothixene, and Trifluoperazine. These drugs all have an affinity for the dopamine 2 receptor.

These conventional antipsychotic drugs have several side effects, including sedation, weight gain, tremors, elevated prolactin levels, akathisia (motor restlessness), dystonia and muscle stiffness. These drugs may also cause tardive dyskinesia. Unfortunately, only about 70% of patients with schizophrenia respond to conventional antipsychotic drugs. For these patients, atypical antipsychotic drugs are available.

Atypical antipsychotic drugs generally are able to alleviate positive symptoms of psychosis while also improving negative symptoms of the psychosis to a greater degree than conventional antipsychotics. These drugs may improve neurocognitive deficits. Extrapyramidal (motor) side effects are not as likely to occur with the atypical antipsychotic drugs, and thus, these atypical antipsychotic drugs have a lower risk of producing tardive dyskinesia. Finally these atypical antipsychotic drugs cause little or no elevation of prolactin. Unfortunately, these drugs are not free of side effects. Although these drugs each produce different side effects, as a group the side effects include: agranulocytosis; increased risk of seizures, weight gain, somnolence, dizziness, tachycardia, decreased ejaculatory volume, and mild prolongation of QTc interval.

In a combination therapy to treat multiple symptoms of diseases such as schizophrenia, the compounds of Formula I and the anti-psychotic drugs can be administered simultaneously or at separate intervals. When administered simultaneously the compounds of Formula I and the anti-psychotic drugs can be incorporated into a single pharmaceutical composition, e.g., a pharmaceutical combination therapy composition. Alternatively, two separate compositions, i.e., one

containing compounds of Formula I and the other containing anti-psychotic drugs, can be administered simultaneously. Examples of anti-psychotic drugs, in addition to those listed above, include, but are not limited to, Thorazine, Mellaril, Trilafon, Navane, Stelazine, Permitil, Prolixin, Risperdal, Zyprexa, Seroquel, ZELDOX, 5 Acetophenazine, Carphenazine, Chlorprothixene, Droperidol, Loxapine, Mesoridazine, Molindone, Ondansetron, Pimozide, Prochlorperazine, and Promazine.

A pharmaceutical combination therapy composition can include therapeutically effective amounts of the compounds of Formula I, noted above, and a therapeutically effective amount of anti-psychotic drugs. These compositions may be 10 formulated with common excipients, diluents or carriers, and compressed into tablets, or formulated elixirs or solutions for convenient oral administration or administered by intramuscular intravenous routes. The compounds can be administered rectally, topically, orally, sublingually, or parenterally and maybe formulated as sustained relief dosage forms and the like.

15 When separately administered, therapeutically effective amounts of compositions containing compounds of Formula I and anti-psychotic drugs are administered on a different schedule. One may be administered before the other as long as the time between the two administrations falls within a therapeutically effective interval. A therapeutically effective interval is a period of time beginning 20 when one of either (a) the compounds of Formula I, or (b) the anti-psychotic drugs is administered to a human and ending at the limit of the beneficial effect in the treatment of schizophrenia or psychosis of the combination of (a) and (b). The methods of administration of the compounds of Formula I and the anti-psychotic drugs may vary. Thus, either agent or both agents may be administered rectally, 25 topically, orally, sublingually, or parenterally.

As discussed, the compounds of the present invention are $\alpha 7$ nAChR agonists. Therefore, as another aspect of the present invention, the compounds of the present invention may be used to treat a variety of diseases including cognitive and attention 30 deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (also known as mild cognitive impairment), and senile dementia.

Alzheimer's disease has many aspects, including cognitive and attention deficits. Currently, these deficits are treated with cholinesterase inhibitors. These inhibitors slow the break down of acetylcholine, and thereby provide a general nonspecific increase in the activity of the cholinergic nervous system. Since the drugs are nonspecific, they have a wide variety of side effects. Thus, there is a need for a drug that stimulates a portion of the cholinergic pathways and thereby provides improvement in the cognitive and attention deficits associated with Alzheimer's disease without the side effects created by nonspecific stimulation of the cholinergic pathways.

Neurodegeneration is a common problem associated with diseases such as Alzheimer's disease. While the current drugs treat some of the symptoms of this disease, they do not control the underlying pathology of the disease. Accordingly, it would be desirable to provide a drug that can slow the progress of Alzheimer's disease.

Pre-senile dementia (mild cognitive impairment) concerns memory impairment rather than attention deficit problems and otherwise unimpaired cognitive functioning. Mild cognitive impairment is distinguished from senile dementia in that mild cognitive impairment involves a more persistent and troublesome problem of memory loss for the age of the patient. There currently is no medication specifically identified for treatment of mild cognitive impairment, due somewhat to the newness of identifying the disease. Therefore, there is a need for a drug to treat the memory problems associated with mild cognitive impairment.

Senile dementia is not a single disease state. However, the conditions classified under this name frequently include cognitive and attention deficits. Generally, these deficits are not treated. Accordingly, there is a need for a drug that provides improvement in the cognitive and attention deficits associated with senile dementia.

As discussed, the compounds of the present invention are $\alpha 7$ nAChR agonists. Therefore, yet other diseases to be treated with compounds of the present invention include treating the cognitive and attention deficits as well as the neurodegeneration associated with any one or more or combination of the following: attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety, general anxiety

disorder, post traumatic stress disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies,

- 5 Huntington's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, age-related macular degeneration, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.

- 10 Attention deficit disorder is generally treated with methylphenidate, an amphetamine-like molecule that has some potential for abuse. Accordingly, it would be desirable to provide a drug that treats attention deficit disorder while having fewer side effects than the currently used drug.

- Attention deficit hyperactivity disorder, otherwise known as ADHD, is a
15 neurobehavioral disorder affecting 3-5% of all American children. ADHD concerns cognitive alone or both cognitive and behavioral actions by interfering with a person's ability to stay on a task and to exercise age-appropriate inhibition. Several types of ADHD exist: a predominantly inattentive subtype, a predominantly hyperactive-impulsive subtype, and a combined subtype. Treatment may include medications such
20 as methylphenidate, dextroamphetamine, or pemoline, which act to decrease impulsivity and hyperactivity and to increase attention. No "cure" for ADHD currently exists. Children with the disorder seldom outgrow it; therefore, there is a need for appropriate medicaments.

- Depression is a mood disorder of varying lengths of normally several months
25 to more than two years and of varying degrees of feelings involving sadness, despair, and discouragement. The heterocyclic antidepressants (HCA's) are currently the largest class of antidepressants, but monoamine oxidase inhibitors (MAOI's) are used in particular types of depression. Common side effects from HCA's are sedation and weight gain. In elderly patients with organic brain disease, the side effects from
30 HCA's can also include seizures and behavioral symptoms. The main side effects from using MAOI's occur from dietary and drug interactions. Therefore, agents with fewer side effects would be useful.

38
37

Anxiety disorders (disorders with prominent anxiety or phobic avoidance), represent an area of unmet medical needs in the treatment of psychiatric illness. See Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, IV (1994), pp 393-394, for various disease forms of anxiety.

5 General anxiety disorder (GAD) occurs when a person worries about things such as family, health, or work when there is no reason to worry and is unable not to worry. About 3 to 4% of the U.S. population has GAD during the course of a year. GAD most often strikes people in childhood or adolescence, but can begin in adulthood, too. It affects women more often than men. Currently, treatment involves
10 cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and biofeedback to control muscle tension and medications such as benzodiazepines, imipramine, and buspirone. These drugs are effective but all have side-effect liabilities. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to address the symptoms with fewer side effects.

 Anxiety also includes post-traumatic stress disorder (PTSD), which is a form
15 of anxiety triggered by memories of a traumatic event that directly affected the patient or that the patient may have witnessed. The disorder commonly affects survivors of traumatic events including sexual assault, physical assault, war, torture, natural disasters, an automobile accident, an airplane crash, a hostage situation, or a death camp. The affliction also can affect rescue workers at an airplane crash or a mass
20 shooting, someone who witnessed a tragic accident or someone who has unexpectedly lost a loved one. Treatment for PTSD includes cognitive-behavioral therapy, group psychotherapy, and medications such as Clonazepam, Lorazepam and selective serotonin-reuptake inhibitors such as Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Citalopram and Fluvoxamine. These medications help control anxiety as well as depression.
25 Various forms of exposure therapy (such as systemic desensitization and imaginal flooding) have all been used with PTSD patients. Exposure treatment for PTSD involves repeated reliving of the trauma, under controlled conditions, with the aim of facilitating the processing of the trauma. Therefore, there is a need for better pharmaceutical agents to treat post traumatic stress disorder.

30 Mood and affective disorders fall within a large group of diseases, including monopolar depression and bi-polar mood disorder. These diseases are treated with three major classes of compounds. The first group is the heterocyclic antidepressant (HCA's). This group includes the well-known tricyclic antidepressants. The second

group of compounds used to treat mood disorders is the monoamine oxidase inhibitors (MAOI's) that are used in particular types of diseases. The third drug is lithium. Common side effects from HCA's are sedation and weight gain. In elderly patients with organic brain disease, the side effects of HCA's can also include seizures and behavioral symptoms. The main side effects from using MAOI's occur from dietary and drug interactions. Benign side effects from the use of lithium include, but are not limited to, weight gain, nausea, diarrhea, polyuria, polydipsia, and tremor. Toxic side effects from lithium can include persistent headache, mental confusion, and may reach seizures and cardiac arrhythmias. Therefore, agents with less side effects or interactions with food or other medications would be useful.

Borderline personality disorder, although not as well known as bipolar disorder, is more common. People having borderline personality disorder suffer from a disorder of emotion regulation. Pharmaceutical agents are used to treat specific symptoms, such as depression or thinking distortions.

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) results from an infection with the human immunodeficiency virus (HIV). This virus attacks selected cells and impairs the proper function of the immune, nervous, and other systems. HIV infection can cause other problems such as, but not limited to, difficulties in thinking, otherwise known as AIDS dementia complex. Therefore, there is a need to drugs to relieve the confusion and mental decline of persons with AIDS.

Amyotrophic lateral sclerosis, also known as Lou Gehrig's disease, belongs to a class of disorders known as motor neuron diseases wherein specific nerve cells in the brain and spinal cord gradually degenerate to negatively affect the control of voluntary movement. Currently, there is no cure for amyotrophic lateral sclerosis although patients may receive treatment from some of their symptoms and although Riluzole has been shown to prolong the survival of patients. Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to treat this disease.

Traumatic brain injury occurs when the brain is damaged from a sudden physical assault on the head. Symptoms of the traumatic brain injury include confusion and other cognitive problems. Therefore, there is a need to address the symptoms of confusion and other cognitive problems.

Brain tumors are abnormal growths of tissue found inside of the skull. Symptoms of brain tumors include behavioral and cognitive problems. Surgery,

radiation, and chemotherapy are used to treat the tumor, but other agents are necessary to address associated symptoms. Therefore, there is a need to address the symptoms of behavioral and cognitive problems.

Persons with Down's syndrome have in all or at least some of their cells an extra, critical portion of the number 21 chromosome. Adults who have Down's syndrome are known to be at risk for Alzheimer-type dementia. Currently, there is no proven treatment for Down's syndrome. Therefore, there is a need to address the dementia associated with Down's syndrome.

Genetically programmed degeneration of neurons in certain areas of the brain cause Huntington's disease. Early symptoms of Huntington's disease include mood swings, or trouble learning new things or remembering a fact. Most drugs used to treat the symptoms of Huntington's disease have side effects such as fatigue, restlessness, or hyperexcitability. Currently, there is no treatment to stop or reverse the progression of Huntington's disease. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to address the symptoms with fewer side effects.

Dementia with Lewy Bodies is a neurodegenerative disorder involving abnormal structures known as Lewy bodies found in certain areas of the brain. Symptoms of dementia with Lewy bodies include, but are not limited to, fluctuating cognitive impairment with episodic delirium. Currently, treatment concerns addressing the parkinsonian and psychiatric symptoms. However, medicine to control tremors or loss of muscle movement may actually accentuate the underlying disease of dementia with Lewy bodies. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to treat dementia with Lewy bodies.

Parkinson's disease is a neurological disorder characterized by tremor, hypokinesia, and muscular rigidity. Currently, there is no treatment to stop the progression of the disease. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to address Parkinson's.

Tardive dyskinesia is associated with the use of conventional antipsychotic drugs. This disease is characterized by involuntary movements most often manifested by puckering of the lips and tongue and/or writhing of the arms or legs. The incidence of tardive dyskinesia is about 5% per year of drug exposure among patients taking conventional antipsychotic drugs. In about 2% of persons with the disease, tardive dyskinesia is severely disfiguring. Currently, there is no generalized treatment for

tardive dyskinesia. Furthermore, the removal of the effect-causing drugs is not always an option due to underlying problems. Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to address the symptoms of tardive dyskinesia.

Pick's disease results from a slowly progressive deterioration of social skills
5 and changes in personality with the resulting symptoms being impairment of intellect, memory, and language. Common symptoms include memory loss, lack of spontaneity, difficulty in thinking or concentrating, and speech disturbances. Currently, there is no specific treatment or cure for Pick's disease but some symptoms can be treated with cholinergic and serotonin-boosting antidepressants. In addition,
10 antipsychotic medications may alleviate symptoms in FTD patients who are experiencing delusions or hallucinations. Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to treat the progressive deterioration of social skills and changes in personality and to address the symptoms with fewer side effects.

Dysregulation of food intake associated with eating disease, including bulimia
15 nervosa and anorexia nervosa, involve neurophysiological pathways. Anorexia nervosa is hard to treat due to patients not entering or remaining in after entering programs. Currently, there is no effective treatment for persons suffering from severe anorexia nervosa. Cognitive behavioral therapy has helped patients suffering from bulimia nervosa; however, the response rate is only about 50% and current treatment
20 does not adequately address emotional regulation. Therefore, there is a need for pharmaceutical agents to address neurophysiological problems underlying diseases of dysregulation of food intake.

Cigarette smoking has been recognized as a major public health problem for a long time. However, in spite of the public awareness of health hazard, the smoking
25 habit remains extraordinarily persistent and difficult to break. There are many treatment methods available, and yet people continue to smoke. Administration of nicotine transdermally, or in a chewing gum base is common treatments. However, nicotine has a large number of actions in the body, and thus can have many side effects. It is clear that there is both a need and a demand of long standing for a
30 convenient and relatively easy method for aiding smokers in reducing or eliminating cigarette consumption. A drug that could selectively stimulate only certain of the nicotinic receptors would be useful in smoke cessation programs.

660
44

Smoke cessation programs may involve oral dosing of the drug of choice. The drug may be in the form of tablets. However, it is preferred to administer the daily dose over the waking hours, by administration of a series of incremental doses during the day. The preferred method of such administration is a slowly dissolving lozenge, troche, or chewing gum, in which the drug is dispersed. Another drug in treating nicotine addiction is Zyban. This is not a nicotine replacement, as are the gum and patch. Rather, this works on other areas of the brain, and its effectiveness is to help control nicotine craving or thoughts about cigarette use in people trying to quit. Zyban is not very effective and effective drugs are needed to assist smokers in their desire to stop smoking. These drugs may be administered transdermally through the use of skin patches. In certain cases, the drugs may be administered by subcutaneous injection, especially if sustained release formulations are used.

Drug use and dependence is a complex phenomenon, which cannot be encapsulated within a single definition. Different drugs have different effects, and therefore different types of dependence. Drug dependence has two basic causes, that is, tolerance and physical dependence. Tolerance exists when the user must take progressively larger doses to produce the effect originally achieved with smaller doses. Physical dependence exists when the user has developed a state of physiologic adaptation to a drug, and there is a withdrawal (abstinence) syndrome when the drug is no longer taken. A withdrawal syndrome can occur either when the drug is discontinued or when an antagonist displaces the drug from its binding site on cell receptors, thereby counteracting its effect. Drug dependence does not always require physical dependence.

In addition drug dependence often involves psychological dependence, that is, a feeling of pleasure or satisfaction when taking the drug. These feelings lead the user to repeat the drug experience or to avoid the displeasure of being deprived of the drug. Drugs that produce strong physical dependence, such as nicotine, heroin and alcohol are often abused, and the pattern of dependence is difficult to break. Drugs that produce dependence act on the CNS and generally reduce anxiety and tension; produce elation, euphoria, or other pleasurable mood changes; provide the user feelings of increased mental and physical ability, or alter sensory perception in some pleasurable manner. Among the drugs that are commonly abused are ethyl alcohol, opioids, anxiolytics, hypnotics, cannabis (marijuana), cocaine, amphetamines, and

hallucinogens. The current treatment for drug-addicted people often involves a combination of behavioral therapies and medications. Medications, such as methadone or LAAM (levo-alpha-acetyl-methadol), are effective in suppressing the withdrawal symptoms and drug craving associated with narcotic addiction, thus
5 reducing illicit drug use and improving the chances of the individual remaining in treatment. The primary medically assisted withdrawal method for narcotic addiction is to switch the patient to a comparable drug that produces milder withdrawal symptoms, and then gradually taper off the substitute medication. The medication used most often is methadone, taken orally once a day. Patients are started on the
10 lowest dose that prevents the more severe signs of withdrawal and then the dose is gradually reduced. Substitutes can be used also for withdrawal from sedatives. Patients can be switched to long-acting sedatives, such as diazepam or phenobarbital, which are then gradually reduced.

Gilles de la Tourette's Syndrome is an inherited neurological disorder. The
15 disorder is characterized by uncontrollable vocal sounds called tics and involuntary movements. The symptoms generally manifest in an individual before the person is 18 years of age. The movement disorder may begin with simple tics that progress to multiple complex tics, including respiratory and vocal ones. Vocal tics may begin as grunting or barking noises and evolve into compulsive utterances. Coprolalia
20 (involuntary scatologic utterances) occurs in 50% of patients. Severe tics and coprolalia may be physically and socially disabling. Tics tend to be more complex than myoclonus, but less flowing than choreic movements, from which they must be differentiated. The patient may voluntarily suppress them for seconds or minutes.

Currently simple tics are often treated with benzodiazepines. For simple and
25 complex tics, Clonidine may be used. Long-term use of Clonidine does not cause tardive dyskinesia; its limiting adverse effect is hypotension. In more severe cases, antipsychotics, such as Haloperidol may be required, but side effects of dysphoria, parkinsonism, akathisia, and tardive dyskinesia may limit use of such antipsychotics. There is a need for safe and effective methods for treating this syndrome.

30 Age-related macular degeneration (AMD) is a common eye disease of the macula which is a tiny area in the retina that helps produce sharp, central vision required for "straight ahead" activities that include reading and driving. Persons with AMD lose their clear, central vision. AMD takes two forms: wet and dry. In dry

AMD, there is a slow breakdown of light-sensing cells in the macula. There currently is no cure for dry AMD. In wet AMD, new, fragile blood vessels growing beneath the macula as dry AMD worsens and these vessels often leak blood and fluid to cause rapid damage to the macula quickly leading to the loss of central vision. Laser surgery
5 can treat some cases of wet AMD. Therefore, there is a need of a pharmaceutical agent to address AMD.

Glaucoma is within a group of diseases occurs from an increase in intraocular pressure causing pathological changes in the optical disk and negatively affects the field of vision. Medicaments to treat glaucoma either decrease the amount of fluid
10 entering the eye or increase drainage of fluids from the eye in order to decrease intraocular pressure. However, current drugs have drawbacks such as not working over time or causing side effects so the eye-care professional has to either prescribe other drugs or modify the prescription of the drug being used. There is a need for safe and effective methods for treating problems manifesting into glaucoma.

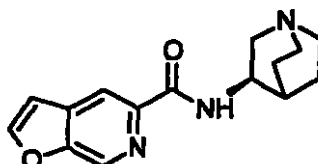
Ischemic periods in glaucoma cause release of excitotoxic amino acids and stimulate inducible form of nitric oxide synthase (iNOS) leading to neurodegeneration. Alpha 7 nicotinic agonists may stimulate the release of inhibitory amino acids such as GABA which will dampen hyperexcitability. Alpha 7 nicotinic agonists are also directly neuroprotective on neuronal cell bodies. Thus, alpha 7
20 nicotinic agonists have the potential to be neuroprotective in glaucoma.

Persons afflicted with pain often have what is referred to as the "terrible triad" of suffering from the pain, resulting in sleeplessness and sadness, all of which are hard on the afflicted individual and that individual's family. Pain can manifest itself in various forms, including, but not limited to, headaches of all severity, back pain,
25 neurogenic, and pain from other ailments such as arthritis and cancer from its existence or from therapy to irradiate it. Pain can be either chronic (persistent pain for months or years) or acute (short-lived, immediate pain to inform the person of possible injury and need of treatment). Persons suffering from pain respond differently to individual therapies with varying degrees of success. There is a need for
30 safe and effective methods for treating pain.

Finally, the compounds of the present invention may be used in combination therapy with typical and atypical anti-psychotic drugs (also called an anti-psychotic agent). All compounds within the present invention are useful for and may also be

used in combination with each other to prepare pharmaceutical compositions. Such combination therapy lowers the effective dose of the anti-psychotic drug and thereby reduces the side effects of the anti-psychotic drugs. Some typical anti-psychotic drugs that may be used in the practice of the invention include Haldol. Some atypical anti-psychotic drugs include Ziprasidone, Olanzapine, Risperidone, and Quetiapine.

Example 1: *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-*c*]pyridine-5-carboxamide:



Example 1 is obtained by coupling furo[2,3-*c*]pyridine-5-carboxylic acid with *R*-(+)-3-aminoquinuclidine. There are many routes for obtaining the carboxylic acid including the preparation of the acid discussed herein and also from hydrolyzing the ester, the preparation of which is discussed in US 6,265,580. *n*-Butyl furo[2,3-*c*]pyridine-5-carboxylate is hydrolyzed to the corresponding carboxylate salt on treatment with sodium or potassium hydroxide in aqueous methanol or acetonitrile-methanol mixtures. Acidification to pH 2.5-3.5 generates the carboxylic acid, which is isolated as a solid. The free base can also be prepared directly from *n*-butyl furo[2,3-*c*]pyridine-5-carboxylate by direct condensation using at least 1.5 molar equivalents of (*R*)-3-aminoquinuclidine and heating in ethanol or *n*-butyl alcohol.

2-Chloro-3-pyridinol (20.0 g, 0.154 mol), NaHCO₃ (19.5g, 0.232 mol, 1.5 equ), and 150 mL of water are placed in a flask. The flask is placed in an oil bath at 90°C, and after 5 min, 37% aqueous formaldehyde (40.5 mL, 0.541 mol, 3.5 equ) is added in six unequal doses in the following order: 12 mL, 3 x 8 mL, then 2.2 mL all at 90-minute intervals and then the final 2.3 mL after the reaction had stirred for 15 h at 90°C. The reaction is stirred at 90°C for another 4 h and then is cooled by placing the flask in an ice bath. The pH of the reaction is then adjusted to 1 using 6N HCl. The reaction is stirred for 1.5 h in an ice bath allowing an undesired solid to form. The undesired solid is removed by filtration, and the filtrate is extracted seven times with EtOAc. The combined organic extracts are concentrated *in vacuo*, toluene is added to the flask and removed *in vacuo* to azeotrope water, and then CH₂Cl₂ is added and removed *in vacuo* to obtain 2-chloro-6-(hydroxymethyl)-3-pyridinol (**C1**) as a pale

44
45

yellow solid (81% yield) sufficiently pure for subsequent reaction. MS (EI) for $C_6H_6ClNO_2$, m/z : 159(M)⁺.

C1 (11.6 g, 72.7 mmol) and $NaHCO_3$ (18.3 g, 218 mmol) are added to 200 mL water. The mixture is stirred until homogeneous, the flask is placed in an ice bath, iodine (19.4 g, 76.3 mmol) is added, and the reaction is stirred over the weekend at rt. The pH of the mixture is adjusted to 3 with 2N $NaHSO_4$, and the mixture is extracted with 4 x 50 mL EtOAc. The combined organic layer is dried ($MgSO_4$), is filtered, and the filtrate is concentrated *in vacuo* to a yellow solid. The crude solid is washed with EtOAc to provide 2-chloro-6-(hydroxymethyl)-4-iodo-3-pyridinol (C2) as an off-white solid (62% yield), and the filtrate is concentrated to a small volume and is chromatographed over 250 g silica gel (230-400 mesh) eluting with 2.5:4.5:4:0.1 EtOAc/ CH_2Cl_2 /hexane/acetic acid. The fractions with the desired compound are combined and concentrated to afford additional pure C2 (12% yield). MS (EI) for $C_6H_5ClNO_2$, m/z : 285(M)⁺.

C2 (13.9 g, 48.6 mmol) is combined with trimethylsilylacetylene (9.6 mL, 68 mmol), bis(triphenylphosphine) palladium dichloride (1.02 g, 1.46 mmol) and cuprous iodide (139 mg, 0.73 mmol) in 80 mL $CHCl_3$ /40 mL THF under N_2 . TEA (21 mL, 151 mmol) is added, and the reaction is stirred 3 h at rt and is diluted with 200 mL $CHCl_3$. The mixture is washed with 2 x 150 mL 5% HCl and the combined aqueous layers are extracted with 2 x 50 mL $CHCl_3$. The combined organic layer is washed with 100 mL 50% saturated NaCl, is dried ($MgSO_4$), and is concentrated *in vacuo* to an amber oil. The crude material is chromatographed over 350 g silica gel (230-400 mesh), eluting with 35% EtOAc/hexane. The fractions with the desired compound are combined and concentrated to afford 2-chloro-6-(hydroxymethyl)-4-[(trimethylsilyl)ethynyl]-3-pyridinol (C3) as a golden solid (92% yield). MS (EI) for $C_{11}H_{14}ClNO_2Si$, m/z : 255(M)⁺.

C3 (7.9 g, 31.2 mmol) and cuprous iodide (297 mg, 1.6 mmol) in 60 mL EtOH/60 mL TEA are added to a flask. The reaction is placed in an oil bath at 70°C for 3.5 h, is cooled to rt, and concentrated *in vacuo*. The residue is partitioned between 100 mL 5% HCl and CH_2Cl_2 (4 x 50 mL). The combined organic layer is dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to give 6.5 g of a crude amber solid. The crude material is chromatographed over 300 g silica gel (230-400 mesh) eluting with 30-40% EtOAc/hexane. Two sets of fractions with two different desired

compounds are identified by TLC/UV. The two compounds eluted separately. The early-eluting pool of fractions is combined and concentrated to afford [7-chloro-2-(trimethylsilyl)furo[2,3-c]pyridin-5-yl]methanol (C5) as a white solid (46% yield). The later-eluting pool of fractions is combined and concentrated to provide (7-chlorofuro[2,3-c]pyridin-5-yl)methanol (C4) as a white solid (27% yield). MS (EI) for $C_8H_6ClNO_2$, m/z : 183 (M)⁺ for C4. HRMS (FAB) calculated for $C_{11}H_{14}ClNO_2Si$ m/z : 255.0482, found 255.0481 for C5.

C5 (1.05 g, 4.1 mmol) and 10% Pd/C catalyst (1.05 g) are placed in 20 mL absolute EtOH. Cyclohexene (4 mL, 40.1 mmol) is added, and the reaction is refluxed for 2.5 h, and then filtered through celite. The filter cake is washed with 1:1 EtOH/ CH_2Cl_2 , and the filtrate is concentrated to a pale yellow solid. The residue is partitioned between 40 mL saturated $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 (4 x 20 mL). The combined organic layer is dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo* to a pale oil (1.04 g). The pale oil is chromatographed over 50 g silica gel (230-400 mesh) eluting with 50-70% EtOAc/hexane. The fractions with the desired compound are combined and concentrated to afford 5-hydroxymethyl-2-trimethylsilylfuro[2,3-c]pyridine (C6) as a white solid (90% yield). MS (EI) for $C_{11}H_{15}NO_2Si$, m/z : 221(M)⁺.

C6 (770 mg, 3.48 mmol) is dissolved in 10 mL MeOH. 2N NaOH (3 mL, 6 mmol) is added, and the reaction is stirred for 1.5 h at rt. The solution is concentrated *in vacuo* to a residue. Water (20 mL) is added to the residue and extracted with 4 x 10 mL CH_2Cl_2 . The combined organic layer is dried (K_2CO_3), filtered, and then concentrated *in vacuo* to afford furo[2,3-c]pyridin-5-yl methanol (C7) as a white solid (90% yield). Analysis calculated for $C_8H_7NO_2$: C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39. Found: C, 64.60; H, 4.56; N, 9.44.

Alternatively, C3 is used to obtain C7 with fewer steps: C3 (44.6 g, 174.4 mmol) is combined with cuprous iodide (1.66 g, 8.72 mmol) and diisopropylamine (44 ml, 300 mmol) in 300 ml methanol under nitrogen. The reaction is warmed to 45-50°C for 6 h, is cooled to rt and treated with 100 ml saturated $NaHCO_3$ followed by 100 ml 2N NaOH. The dark mixture is stirred overnight, filtered through celite, the volatiles removed *in vacuo* and the residue is partitioned between 1 x 500 ml water and 4 x 200 ml CH_2Cl_2 (some filtrations is required to effect good separation). The combined organic layer is dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford C4

(25.25g, 79%) as a pale orange solid. Anal. Calcd for $C_8H_6ClNO_2$: C, 52.34; H, 3.29; N, 7.63. Found: C, 52.27; H, 3.23; N, 7.57.

C4 (32.0 g, 174 mmol) is combined with zinc powder (34.2 g, 523 mmol) in absolute EtOH (900 mL), using an overhead stirrer. The mixture is heated to 70°C, HCl (87.2 mL, 1.05 mol) is added slowly drop-wise, and the mixture is heated to reflux for 1 h. The mixture is cooled slightly, filtered to remove the metallic zinc and concentrated to near-dryness. The yellow oil is diluted with H₂O (150 mL) and EtOAc (950 mL) and is treated slowly drop-wise with 20% Na₂CO₃ (310 mL) as the mixture is warmed to reflux. The vigorously stirred (using overhead stirrer) mixture is refluxed for 1 h, cooled slightly and the organics removed via cannula under reduced pressure. Additional EtOAc (600 mL) is added, the mixture is heated to reflux for 1 h, cooled slightly and the organics removed as above. More EtOAc (600 mL) is added, the mixture is stirred at rt overnight then heated to reflux for 1 h, cooled slightly and most of the organics removed as above. The remaining mixture is filtered through celite, rinsed with EtOAc until no additional product elutes, and the layers separated. The aqueous layer is further extracted with EtOAc (2 X 400 mL). The combined organics are dried (MgSO₄) and concentrated to a dark yellow solid (23.6 g). The crude material is chromatographed over 900 g slurry-packed silica gel, eluting with 60% EtOAc / hexane (3 L), 70% EtOAc / hexane (2 L), and finally 100% EtOAc. The appropriate fractions are combined and concentrated *in vacuo* to afford C7 (19.5 g, 75%) as a white solid. Anal. Calcd for $C_8H_7NO_2$: C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39; Found: C, 64.60; H, 4.56; N, 9.44.

Oxalyl chloride (685 μ L, 7.8 mmol) is dissolved in 30 mL CH₂Cl₂ in a dry flask under N₂. The flask is placed in a dry-ice/acetone bath, DMSO (1.11 mL, 15.6 mmol) in 5 mL CH₂Cl₂ is added drop-wise, and the mixture is stirred for 20 min. C7 (1.0 g, 6.7 mmol) in 10 mL CH₂Cl₂ is added, and the reaction is stirred 30 min at -78°C. TEA (4.7 mL, 33.5 mmol) is added, the reaction is allowed to warm to rt, is stirred 1 h, and is washed with 25 mL saturated NaHCO₃. The organic layer is dried (K₂CO₃), filtered, and concentrated *in vacuo* to an orange solid. The crude material is chromatographed over 50 g silica gel (230-400 mesh) eluting with 33% EtOAc / hexane. The fractions with the desired compound are combined and concentrated to provide furo[2,3-c]pyridine-5-carbaldehyde (C8) as a white solid (86% yield). MS (EI) for $C_8H_5NO_2$, *m/z*: 147 (M)⁺.

47
48

C8 (850 mg, 5.8 mmol) is dissolved in 10 mL DMSO. KH_2PO_4 (221 mg, 1.6 mmol) in 3 mL water is added and then NaClO_2 (920 mg, 8.2 mmol) in 7 mL water is added, and the reaction is stirred 3h at rt. The reaction is diluted with 25 mL water, the pH is adjusted to 10 with 2N NaOH, and the mixture is extracted with 3 x 20 mL ether. The combined ether layer is discarded. The pH of the aqueous layer is adjusted to 3.5 with 10% aqueous HCl and is extracted with 13 x 10 mL 10% MeOH/ CH_2Cl_2 . The MeOH/ CH_2Cl_2 organic layer is dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to a pale oil. The residual DMSO is removed under a stream of N_2 at rt to provide a white paste. The paste is dissolved in MeOH and is concentrated to dryness. The white solid is washed with ether and dried to afford crude furo[2,3-c]pyridine-5-carboxylic acid (C9) (94% yield). MS (ESI) for $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3$, 162.8 (M-H).

Acid C9 (1.96 g, 12.0 mmol), DIEA (6.27 mL, 36.0 mmol), and R-(+)-3-aminoquinuclidine dihydrochloride (2.42 g, 12.1 mmol) are added to DMF (60 mL), and the reaction is cooled in an ice bath. HATU (4.57 g, 12.0 mmol) is added, the solution allowed to warm to rt over 2.5 h, then concentrated *in vacuo*. The residue is stirred with saturated NaHCO_3 (30 mL) for 30 min, then extracted with CHCl_3 (10 X 50 mL). The combined organic layer is dried (Na_2SO_4) and is concentrated *in vacuo*. The crude material is chromatographed over 130 g slurry-packed silica gel, eluting with 0.5% ammonium hydroxide in 10% MeOH/ CHCl_3 . The appropriate fractions are combined and concentrated to a residue.

Salt formation:

Mono Fumarate Salt:

Example 1(a)(i):

The free base (556 mg, 2.05 mmol) is dissolved in 4 ml isopropanol. Fumaric acid (238 mg, 2.05 mmol) is dissolved in 0.5 ml MeOH, the solution is diluted with 5 ml acetone, and the mixture is added in one addition to the solution of free-base. The reaction is stirred 2h, the thick slurry is diluted with 10 ml acetone, and the mixture is stirred overnight. The solid is collected, washed with fresh acetone, and dried to afford 680 mg (86%) of Example 1(a)(i). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.64, 1.85, 2.00, 2.11, 3.07, 3.25, 3.50, 4.32, 6.48, 7.21, 8.35, 8.41, 9.05 ppm. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 58.91; H, 5.46; N, 10.85. Found: C, 58.78; H, 5.50; N, 10.79.

Example 1(a)(ii):

Free base (20.5 g) and fumaric acid (8.93 g) are combined with n-butyl alcohol (540 mL) and water (22 mL). The mixture is stirred and heated to between 70-80°C to produce a solution that is clarified by filtration. The clarified solution is cooled to
5 between 25°C-30°C and then concentrated by distillation under vacuum to about 330 mL volume to precipitate Example 1(a)(ii). The slurry is stirred at 70°C - 80°C for 14 hours and then cooled to 23°C. After 1 hour additional stirring, Example 1(a)(ii) is collected by filtration and washed with two 50 ml portions of n-butyl alcohol. Example 1(a)(ii) is dried with ambient nitrogen flow and then under vacuum at 60°C
10 to provide 25.4 g of Example 1(a)(ii) (87%).

Hemi Fumarate Salt:**Example 1(b):**

Fumaric acid (437 mg) is dissolved in 15 grams of IPA by heating to a jacket
15 temperature of about 75°C (reactor temperature about 72°C) in a 100 ml jacketed reactor. In a separate reactor, the free base (19.98 grams as a 10% by weight/weight in IPA) solution is heated to the jacket temperature of about 75°C. Stirring is set at about 145 rpm in both the reactors. Once all of the fumaric acid dissolves, this solution is transferred to the free-base solution through a transfer pipette, while
20 maintaining the temperature at 72°C. The transfer is complete within 10 minutes. Solids started precipitating out towards the end of the transfer. The slurry is held at 75 °C for 1 hour and cooled to 20°C in ten hours using a linear cooling ramp. It is held at 20°C for seven hours and then discharged on a 60 ml medium frit sintered glass funnel. The cake is washed with IPA (5 ml) and air dried for 15 minutes. The solids
25 are placed in a vacuum oven at 45°C and 28 inches of Hg vacuum for 24 hours.

HPLC analysis on the filtrate indicates that the molar yield from the process is approximately 87%. Analysis of the solid samples withdrawn right after the completion of acid solution transfer and after the one-hour hold at 75°C, shows the hemi-fumarate salt. Final oven dried solids are also satisfactory. Approximate bulk
30 density of the final solids is 0.28 g/cc.

Example 1(b)(i)

Fumaric acid (437 mg) is dissolved in 15 grams of IPA by heating to a jacket temperature of about 75°C (reactor temperature about 72°C) in a 100 ml jacketed reactor. In a separate reactor, the free base (19.97 grams as a 10% by weight/weight in IPA) solution is heated to the jacket temperature of about 75°C. Stirring is set at about 145 rpm in both the reactors. Once all the fumaric acid dissolves in the first reactor, this acid solution is transferred to the free-base solution through a transfer pipette, while maintaining the temperature at about 72°C. The transfer is complete within 10 minutes. Solids started precipitating out towards the end of the transfer.

The slurry is held at about 75°C, for about 1 hour and cooled to about 20°C over about twenty hours using a linear cooling ramp. The temperature is held at 20°C for about one hour and then discharged on a 150 ml medium frit sintered glass funnel. The cake is washed with 10 ml of IPA and air dried for about two hours. The solids are placed in a vacuum oven at about 45°C and 28 inches of Hg vacuum for about 24 hours.

HPLC analysis on the filtrate indicates that the molar yield from the process is approximately 87%. Analysis of the solid samples withdrawn right after the completion of acid solution charge and after the one-hour hold at 75°C, showed them to be the hemi-fumarate salt. Final oven dried solids also satisfy all the attributes of the hemi-fumarate salt. Approximate bulk density of Example 1(b)(i) is 0.256 g/cc.

Example 1(b)(ii)

Fumaric acid (437 mg) is dissolved in 15 grams of IPA by heating to a jacket temperature of about 75°C (reactor temperature about 72°C) in a 100 ml jacketed reactor. In a separate reactor 2.0 grams of crystalline free-base is dissolved in 20 grams of IPA by heating to the jacket temperature of about 75°C. Stirring is set at about 145 rpm in both the reactors. Once all the fumaric acid dissolves, the free-base solution is transferred to the acid solution through a transfer pipette, while maintaining the reactor temperature at about 72°C. The transfer is complete within 10 minutes. Solids start precipitating before the transfer is complete. The slurry is held at about 75°C, for about 1 hour and cooled to about 20°C over about five hours using a linear cooling ramp. The reactor temperature is held at about 20°C for about one hour and then discharged on a 150 ml medium frit sintered glass funnel. The cake is

50
51

washed with 10 ml of IPA and air dried for about two hours. The solids are then placed in a vacuum oven at about 45°C and 28 inches of Hg vacuum for 24 hours.

HPLC analysis on the filtrate indicates that the molar yield from the process is approximately 95%. Analysis of the solid samples withdrawn right after the completion of acid solution transfer and after the one-hour hold at 75°C, shows them to be the hemi-fumarate salt. Final oven dried solids also satisfy all the attributes of the hemi-fumarate salt.

Example 1(b)(iii)

Fumaric acid (399 mg) is dissolved in 15 grams of IPA by heating to a jacket temperature of about 75°C (reactor temperature about 72°C) in a 100 ml jacketed reactor. In a separate reactor, 2.0 grams of crystalline free-base is dissolved in 20 grams of IPA by heating to the jacket temperature of about 75°C. Stirring is set at about 145 rpm in both the reactors. Once all the fumaric acid dissolves, the free-base solution is transferred to the acid solution through a transfer pipette over about 10 minutes, while maintaining the reactor temperature at about 72°C. Solids start precipitating out before the transfer is complete. The slurry is held at about 75°C, for about 1 hour and cooled to about 20°C over about five hours using a linear cooling ramp. The reactor temperature is held at about 20°C overnight and the reaction mixture is discharged on a 150 ml medium frit sintered glass funnel. The cake is washed with 10 ml of IPA and air dried for about two hours. The solids are then placed in a vacuum oven at about 45°C and 28 inches of Hg vacuum for 24 hours.

HPLC analysis on the filtrate indicates that the molar yield from the process is approximately 89%. Analysis of the solid samples withdrawn right after the transfer of the acid solution and after the one-hour hold at 75°C, showed them to be the hemi-fumarate salt. Final oven dried solids also satisfy all the attributes of the hemi-fumarate salt.

Example 1(b)(iv)

Fumaric acid (485 mg) is dissolved in 15 grams of IPA by heating to a jacket temperature of about 75°C (reactor temperature about 72°C) in a 100 ml jacketed reactor. In a separate reactor, 2.0 grams of crystalline free-base is dissolved in 20 grams of IPA by heating to the jacket temperature of about 75°C. Stirring is set

51
52

at about 145 rpm in both the reactors. Once all the fumaric acid dissolves, the free-base solution is transferred to the acid solution through a transfer pipette over about 10 minutes, while maintaining the reactor temperature at about 72°C. Solids started precipitating out before the transfer is complete. The slurry is held at about 75°C, for
5 about 1 hour and cooled to about 20°C over about five hours using a linear cooling ramp. The reactor temperature is held at about 20°C for about 1 hour and the reaction is discharged on a 150 ml medium frit sintered glass funnel. The cake is washed with 10 ml of IPA and air dried for about two hours. The solids are then placed in a vacuum oven at about 45°C and 28 inches of Hg vacuum for 24 hours.

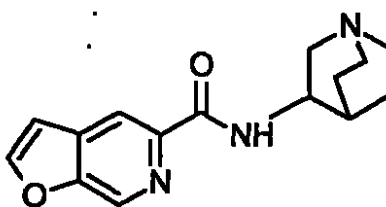
10 HPLC analysis on the filtrate indicates that the molar yield from the process is approximately 91.5%. Analysis of the solid samples withdrawn right after transfer of the acid solution and after the one-hour hold at 75°C, showed them to be the hemi-fumarate salt. Final oven dried solids also satisfy all the attributes of the hemi-fumarate salt.

15

53

Claimed:

1. A fumarate salt of compound of the Formula I:



Formula I

- 5 or pharmaceutical composition, racemic mixture, or pure enantiomer thereof, provided that the salt is the fumarate salt thereof.

2. The salt of claim 1, wherein the compound is a mono-fumarate salt of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide.

10

3. The salt of claim 2, wherein the salt is crystalline further having characteristic diffraction peaks at 18.90 and 24.97 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

- 15 4. The salt of claim 3, wherein the crystals have characteristic powder X-ray diffraction peaks at 18.21, 18.90, 21.74, and 24.97 degrees two-theta.

5. The salt of claim 1, wherein the compound is a hemi-fumarate salt of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide.

20

6. The salt of claim 5, wherein the salt is crystalline further having characteristic diffraction peaks at 19.84 and 24.83 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

- 25 7. The salt of claim 5, wherein the crystals have characteristic powder X-ray diffraction peaks 17.59, 18.43, 19.84, 22.74, and 24.83 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

8. The salt of any one of claims 1-7, wherein the salt has less than 0.3% water.

30

53
54

9. The salt of claim 8, wherein the salt has less than 0.2% water.
10. The salt of claim 8, wherein the salt has less than 0.1% water.
- 5 11. A pharmaceutical composition comprising the fumarate salt of any one of claims 1-10, and optionally an anti-psychotic agent.
12. Use of the fumarate salt of any one of claims 1-10 to prepare a medicament to treat a disease or condition in a mammal in need thereof, wherein the mammal would
10 receive symptomatic relief from the administration of a therapeutically effective amount the fumarate salt.
13. The use of claim 12, wherein the disease or condition is cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with
15 diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia
20 associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, depression, general anxiety disorder, age-related macular degeneration, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, post traumatic stress disorder, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug
25 cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.
14. A preparation of mono-fumarate salt, comprising dissolving the free base in an alcohol by heating;
30 adding at least 1 eq of fumaric acid;
precipitating the salt out of solution; and
collecting, optionally washing the salt, and drying the salt.

83
54

9. The salt of claim 8, wherein the salt has less than 0.2% water.
10. The salt of claim 8, wherein the salt has less than 0.1% water.
- 5 11. A pharmaceutical composition comprising the fumarate salt of any one of claims 1-10, and optionally an anti-psychotic agent.
12. Use of the fumarate salt of any one of claims 1-10 to prepare a medicament to treat a disease or condition in a mammal in need thereof, wherein the mammal would
10 receive symptomatic relief from the administration of a therapeutically effective amount the fumarate salt.
13. The use of claim 12, wherein the disease or condition is cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with
15 diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia
20 associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, depression, general anxiety disorder, age-related macular degeneration, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, post traumatic stress disorder, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug
25 cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.
14. A preparation of mono-fumarate salt, comprising dissolving the free base in an alcohol by heating;
30 adding at least 1 eq of fumaric acid;
precipitating the salt out of solution; and
collecting, optionally washing the salt, and drying the salt.

83
54

9. The salt of claim 8, wherein the salt has less than 0.2% water.
10. The salt of claim 8, wherein the salt has less than 0.1% water.
- 5 11. A pharmaceutical composition comprising the fumarate salt of any one of claims 1-10, and optionally an anti-psychotic agent.
12. Use of the fumarate salt of any one of claims 1-10 to prepare a medicament to treat a disease or condition in a mammal in need thereof, wherein the mammal would
10 receive symptomatic relief from the administration of a therapeutically effective amount the fumarate salt.
13. The use of claim 12, wherein the disease or condition is cognitive and attention deficit symptoms of Alzheimer's, neurodegeneration associated with
15 diseases such as Alzheimer's disease, pre-senile dementia (mild cognitive impairment), senile dementia, schizophrenia, psychosis attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, mood and affective disorders, amyotrophic lateral sclerosis, borderline personality disorder, traumatic brain injury, behavioral and cognitive problems associated with brain tumors, AIDS dementia complex, dementia
20 associated with Down's syndrome, dementia associated with Lewy Bodies, Huntington's disease, depression, general anxiety disorder, age-related macular degeneration, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, Pick's disease, post traumatic stress disorder, dysregulation of food intake including bulimia and anorexia nervosa, withdrawal symptoms associated with smoking cessation and dependant drug
25 cessation, Gilles de la Tourette's Syndrome, glaucoma, neurodegeneration associated with glaucoma, or symptoms associated with pain.
14. A preparation of mono-fumarate salt, comprising dissolving the free base in an alcohol by heating;
30 adding at least 1 eq of fumaric acid;
precipitating the salt out of solution; and
collecting, optionally washing the salt, and drying the salt.

54
55

15. A preparation of hemi-fumarate salt, comprising dissolving the free base in an alcohol;

adding a solution of about 0.5 eq of fumaric acid dissolved in an alcohol;

adding the acid solution to the free-base solution;

5 collecting, optionally washing the salt, and drying the salt.

55
56

**SALES FUMARATO CRISTALINAS DE FURO[2,3-*c*]PIRIDINILCARBOXAMIDA
SUSTITUIDA CON 1-AZABICICLO[2.2.2]OCTILO Y COMPOSICIONES Y
PREPARACIONES DE LAS MISMAS**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a cristales y a composiciones de los mismos, en los que los cristales incluyen las sales fumarato de *N*-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida. La presente invención se refiere también a procedimientos de preparación de dichos cristales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) desempeñan un amplio papel en la actividad del sistema nervioso central (SNC). Particularmente, son conocidos por estar implicados en cognición, aprendizaje, ánimo, emoción y neuroprotección. Existen diversos tipos de receptores nicotínicos de acetilcolina, y cada uno parece tener un papel diferente en la regulación del funcionamiento del SNC. La nicotina afecta a todos dichos receptores, y tiene una serie de actividades. Desgraciadamente, no todas las actividades son deseables. De hecho, una de las propiedades menos deseables de la nicotina es su naturaleza adictiva y la baja relación entre eficacia y seguridad. La presente invención se refiere a moléculas que tienen un mayor efecto sobre el nAChR $\alpha 7$ en comparación con otros miembros estrechamente relacionados de esta gran familia de receptores controlados por ligando. Por tanto, la invención proporciona las sales fumarato estables de *N*-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida que son moléculas

de fármaco activo con menores efectos secundarios.

Los receptores de superficie celular son, en general, excelentes y validadas dianas de fármacos. Los nAChR comprenden una gran familia de canales iónicos controlados por ligando que controlan la actividad neuronal y el funcionamiento cerebral. Estos receptores tienen una estructura pentamérica. En mamíferos, esta familia génica está compuesta por nueve subunidades alfa y cuatro beta que se coensamblan para formar múltiples subtipos de receptores que tienen una farmacología distinta. La acetilcolina es el regulador endógeno de todos los subtipos, mientras que la nicotina activa no selectivamente todos los nAChR.

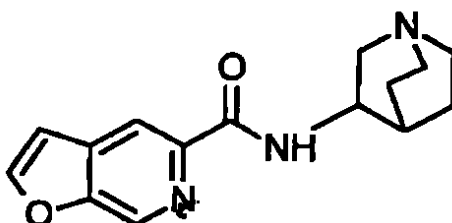
El nAChR $\alpha 7$ es un sistema receptor que ha probado ser una diana difícil para ensayar. El nAChR $\alpha 7$ nativo no puede expresarse de forma estable rutinariamente en la mayoría de las líneas celulares de mamífero (Cooper y Millar, J. Neurochem., 1997, 68(5): 2140-2151). Otra característica que hace un reto los ensayos funcionales de nAChR $\alpha 7$ es que el receptor se inactiva rápidamente (100 milisegundos). Esta rápida inactivación limita en gran medida los ensayos funcionales que pueden utilizarse para medir la actividad del canal.

Recientemente, Eisele *et al.* han indicado que un receptor quimérico formado entre el dominio de unión de ligando N-terminal del nAChR $\alpha 7$ (Eisele *et al.*, Nature, 366(6454), pág. 479-483, 1993) y el dominio C-terminal formador de poro del receptor 5-HT₃ se expresaba bien en oocitos de *Xenopus*, reteniendo la sensibilidad agonista nicotínica. Eisele *et al.* utilizaron la terminación N de la forma de ave (pollo) del receptor nAChR $\alpha 7$ y la terminación C de la forma de ratón del gen 5-HT₃. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, el nAChR $\alpha 7$ es un canal de calcio, mientras que el 5-HT₃R es un

canal de sodio y potasio. Es más, Eisele *et al.* ponen de manifiesto que el nAChR $\alpha 7$ de pollo/5-HT₃ de ratón se comporta bastante diferentemente del nAChR $\alpha 7$ nativo, no conduciendo calcio el elemento de poro sino estando realmente bloqueado por iones calcio. El documento WO 00/73431 A2 reseña las condiciones de ensayo en las que puede prepararse el 5-HT₃R para conducir calcio. Este ensayo puede utilizarse para examinar la actividad agonista en este receptor.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención describe sales de fumarato de fórmula I:



Fórmula I

o una composición farmacéutica, mezcla racémica o enantiómero puro de la misma, a condición de que la sal sea la sal fumarato de la misma. El compuesto de fórmula I es también conocido como *N*-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida. La fórmula I puede ser un enantiómero puro, por ejemplo pero sin limitación, *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida de grados variables de pureza enantiomérica. La presente invención incluye sales fumarato de relaciones variables de equivalentes de sal fumarato. Por ejemplo, pero sin limitación, un aspecto de la presente invención incluye un equivalente de sal fumarato, la sal monofumarato. Otro aspecto de la presente invención incluye un

semiequivalente de sal fumarato, la sal hemifumarato. Se prefiere un equivalente de sal fumarato.

La presente invención incluye las sales fumarato de fórmula I. Sorprendentemente, las sales fumarato de fórmula I son cristalinas, son relativamente no higroscópicas y tienen generalmente mejores propiedades físicas que otras sales, incluyendo un punto de fusión superior al de la base libre. Otro aspecto de la presente invención incluye la forma cristalina anhidra de las sales fumarato. La presente invención incluye también el procedimiento de preparación de la sal fumarato de los compuestos de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos de preparación de un cristal que incluye una sal monofumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (por ejemplo la forma cristalina Ia). En una realización, el procedimiento incluye disolver la base libre en un alcohol calentando, por ejemplo pero sin limitación, en un baño de vapor, añadir al menos 1 eq. de ácido fumárico, y permitir enfriar la reacción de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente -20°C, con lo que la sal precipita de la solución. Otro aspecto incluye disolver la base libre en un alcohol, preferiblemente metanol o etanol, para dar una concentración de aproximadamente 0,04 M a aproximadamente 1 M.

El procedimiento de preparación de la sal fumarato incluye también disolver la base libre en isopropanol para dar una concentración de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 1 M, añadir una solución de al menos 1 eq. de ácido fumárico disuelto en metanol para dar una concentración de aproximadamente 2 M a aproximadamente 5 M, y añadir acetona a la solución de ácido fumárico para dar una concentración final de

aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,5 M, agitar la reacción durante aproximadamente 1 a 3 horas, añadir acetona para dar una concentración final de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 0,2 M, agitar aproximadamente 8-24 horas, recoger y lavar el sólido con acetona fresca y secar la sal.

El procedimiento de preparación de la sal fumarato incluye también disolver la base libre para dar una concentración de aproximadamente 0,25 M a aproximadamente 0,75 M (o cualquier intervalo dentro del mismo, por ejemplo 0,4 a 0,6), añadir una solución de al menos 1 eq. de ácido fumárico disuelto en metanol para dar una concentración de aproximadamente 3 M a aproximadamente 4 M, y añadir acetona a la solución de ácido fumárico para dar una concentración de aproximadamente 0,25 M a aproximadamente 0,35 M, agitar la reacción durante aproximadamente 2 horas, añadir acetona para dar una concentración final de aproximadamente 0,1 M, agitar aproximadamente 12-20 horas (o cualquier intervalo dentro del mismo, por ejemplo 14 a 16 horas), recoger y lavar el sólido con acetona fresca, y secar la sal.

El procedimiento incluye también disolver la base libre en n-butanol para dar una solución de aproximadamente 0,6 M a aproximadamente 0,8 M. Añadir la solución que contiene la base libre a una solución aproximadamente 0,35 M a aproximadamente 0,45 M de al menos 1 eq. de ácido fumárico en 30% de agua/acetona. La solución se concentra después aproximadamente a 0,55 M a aproximadamente 0,75M mediante destilación a vacío. Se añade n-butanol para dar una concentración de base libre de aproximadamente 0,4 M a aproximadamente 0,6 M. La suspensión se retira, y la sal fumarato resultante

se aclara con n-butanol y se seca durante aproximadamente 2 a 5 días en una estufa a vacío a 80°C.

La presente invención incluye también el procedimiento de preparación de la sal monofumarato, que comprende disolver la base libre en un alcohol (incluyendo metanol o etanol) para dar una concentración de aproximadamente 0,04 M a aproximadamente 1 M calentando, por ejemplo pero sin limitación, con un baño de vapor, añadir al menos 1 eq. de ácido fumárico, permitir que la reacción se enfríe de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente -20°C, con lo que la sal precipita de la solución; y recoger y secar la sal.

La presente invención incluye también el procedimiento de preparación de la sal fumarato, que comprende disolver la base libre en un alcohol (incluyendo isopropanol) para dar una concentración de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 1 M (e intervalos dentro del mismo, incluyendo aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,8 M e intervalos dentro del mismo, por ejemplo aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 M), añadir una solución de al menos 1 eq. de ácido fumárico disuelto en un alcohol (incluyendo metanol o etanol) para dar una concentración de aproximadamente 2 M a aproximadamente 5 M (incluyendo aproximadamente 3 M a aproximadamente 4 M e intervalos dentro del mismo) y añadir acetona a la solución de ácido fumárico para dar una concentración final de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,5 M (incluyendo aproximadamente 0,25 M a aproximadamente 0,4 M e intervalos dentro del mismo) y agitar la reacción durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas, añadir acetona para dar una concentración final de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente

0,2 M (incluyendo aproximadamente 0,075 M a aproximadamente 0,15 M e intervalos dentro del mismo), agitar aproximadamente 8-24 horas, recoger y lavar el sólido con acetona fresca, y secar la sal.

La presente invención incluye también el procedimiento de preparación de la sal monofumarato que comprende disolver la base libre en un alcohol (incluyendo n-butanol) para dar una solución de aproximadamente 0,6 M a aproximadamente 0,8 M (incluyendo aproximadamente 0,7 M); añadir la solución que contiene la base libre a una solución aproximadamente 0,35 M a aproximadamente 0,45 M (incluyendo una solución 0,4 M) de al menos 1 eq. de ácido fumárico en 30% de agua/acetona; concentrar la reacción aproximadamente a 0,55 M a aproximadamente 0,75 M (incluyendo el uso de destilación a vacío); añadir más alcohol para dar una concentración de base libre de aproximadamente 0,4 M a aproximadamente 0,6 M; retirar el sólido resultante, aclarar con alcohol y secar durante aproximadamente 2 a 5 días (incluyendo 3 días), secando opcionalmente con calor. El calor puede ser de aproximadamente 80°C.

Otro aspecto de la presente invención proporciona procedimientos de preparación de un cristal que incluye una sal hemifumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (por ejemplo forma cristalina Ib). La sal hemifumarato tiene un valor estequiométrico de 0,5 equivalentes por cada equivalente de base libre. En una realización, el procedimiento incluye disolver la base libre en isopropanol (IPA) aproximadamente a un 9% en peso calentando, por ejemplo pero sin limitación, aproximadamente a 70°C. Se prepara una solución separada de ácido fumárico en IPA (2,8% en peso) con aproximadamente (por ejemplo $\pm 10\%$) 0,5

equivalentes molares de ácido fumárico calentando aproximadamente a 70°C. La solución de IPA/base libre se añade después a la solución de IPA/ácido fumárico, o la solución de IPA/ácido fumárico se añade a la solución de IPA/base libre, manteniendo la temperatura. La precipitación comienza inmediatamente después de completar la adición. El sistema se mantiene aproximadamente a 70°C, antes de permitir que el sistema se enfríe a temperatura ambiente, a cuya temperatura se filtra la suspensión, se lava la torta con IPA, y después se seca en estufa aproximadamente a 45°C a 94,8 kPa.

La presente invención incluye también un procedimiento para tratar, o utilizar las sales fumarato para preparar un medicamento para tratar, un trastorno o afección en un mamífero necesitado de ello, en el que el mamífero recibiría alivio sintomático por la administración de una sal fumarato de fórmula I.

La presente invención incluye también un procedimiento para tratar, o utilizar las sales fumarato de fórmula I para preparar un medicamento para tratar, un trastorno o afección en un mamífero necesitado de ello que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal fumarato de fórmula I, en el que la enfermedad o afección es una cualquiera o varias o una combinación de las siguientes: síntomas de déficit cognitivo y de atención de la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada a enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (alteración cognitiva leve), demencia senil, esquizofrenia, psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, depresión, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada,

63
64

trastorno de estrés postraumático, trastornos del ánimo y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de la personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de comportamiento y cognitivos en general y asociados a tumores cerebrales, complejo de demencia por SIDA, demencia asociada a síndrome de Down, demencia asociada a cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, desregulación de la ingesta de alimento incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados al abandono del tabaco y al abandono de fármacos dependientes, síndrome de Gilles de la Tourette, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, neurodegeneración asociada a glaucoma, o síntomas asociados al dolor.

En otro aspecto, la invención incluye tratar un mamífero que padece esquizofrenia o psicosis mediante la administración de una sal fumarato de fórmula I junto con fármacos antipsicóticos (también denominados agentes antipsicóticos). Los compuestos de la presente invención y los fármacos antipsicóticos pueden administrarse simultáneamente o en intervalos separados. Cuando se administran simultáneamente, los compuestos de la presente invención y los fármacos antipsicóticos pueden incorporarse a una composición farmacéutica única. Como alternativa, pueden administrarse simultáneamente dos composiciones separadas, concretamente una que contiene compuestos de la presente invención y la otra que contiene fármacos antipsicóticos.

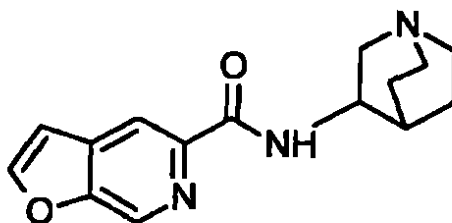
Numerosos factores afectan a las condiciones de cristalización, y son bien conocidos por el experto en la técnica. Dichos factores incluyen, por ejemplo pero no a modo de limitación; la concentración de la sal en la solución

de cristalización; la diferencia, si la hay, entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización; la velocidad de enfriamiento, si lo hay; la velocidad de vaporización del disolvente, si la hay; el sembrado; la relación de supersaturación; y la presencia de un precipitante. Guiándose por la descripción proporcionada en la presente memoria, un experto en la técnica puede, sin experimentación indebida, seleccionar y/o ajustar uno o más factores apropiados para alcanzar las condiciones de cristalización. Los disolventes útiles para la solución de cristalización incluyen, por ejemplo pero sin limitación, cualquiera de los siguientes metanol, isopropanol, n-butanol, acetato de etilo, éter, dimetilcetona y agua.

Pueden resultar evidentes aspectos y realizaciones adicionales de la invención para los expertos en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Aunque la invención es susceptible de realizaciones de diversas formas, las descritas a continuación en la presente memoria son realizaciones específicas de la invención, entendiendo que la presente descripción se pretende ilustrativa, y no se pretende que limite la invención a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que la sal fumarato de compuestos de fórmula I:



Fórmula I

o una composición farmacéutica, mezcla racémica o enantiómero puro de los mismos, a condición de que la sal sea la sal fumarato de los mismos, son cristalinas, son relativamente no higroscópicas y tienen mejores propiedades físicas que otras sales.

La presente invención incluye también los procesos para preparar sales fumarato y las sales fumarato de fórmula I, composiciones farmacéuticas que las contienen, y procedimientos para tratar las enfermedades identificadas utilizando las sales fumarato de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I tienen un centro ópticamente activo en el anillo quinuclidina. Aunque es deseable que la pureza estereoquímica sea tan alta como sea posible, no es necesaria la pureza absoluta. Esta invención implica mezclas racémicas y composiciones de diversos grados de pureza estereoquímica. Se prefiere llevar a cabo síntesis estereoselectivas y/o someter al producto de reacción a etapas de purificación apropiadas para producir materiales sustancialmente ópticamente puros. Los procedimientos sintéticos estereoselectivos adecuados para producir materiales ópticamente puros son bien conocidos en la técnica, como procedimientos para purificar mezclas racémicas en fracciones ópticamente puras.

Pueden utilizarse abreviaturas que son bien conocidas por un experto en la técnica (por ejemplo "Me" para metilo, "Et" para etilo, "h" para hora u horas,

min para minuto o minutos, y "ta" o "TA" para temperatura ambiente).

Todas las temperaturas están en grados centígrados.

La temperatura ambiente está en el intervalo de 15-25°C.

Demencia presenil es también conocida como alteración cognitiva leve.

AChR designa receptor de acetilcolina.

nAChR designa receptor nicotínico de acetilcolina.

5-HT₃R designa el receptor de serotonina de tipo 3.

α -btx designa la α -bungatoxina.

FLIPR designa un dispositivo comercializado por Molecular Devices Inc., diseñado para medir precisamente la fluorescencia celular en un ensayo de célula entera de alto rendimiento (Schroeder *et al.*, J. Biomolecular Screening, 1(2), pág. 75-80, 1996)

TLC designa cromatografía en capa fina.

HPLC designa cromatografía líquida de alta presión.

MeOH designa metanol.

EtOH designa etanol.

IPA designa alcohol isopropílico.

THF designa tetrahidrofurano.

DMSO designa dimetilsulfóxido.

DMF designa dimetilformamida.

AcOEt designa acetato de etilo.

TMS designa tetrametilsilano.

TEA designa trietilamina.

DIEA designa diisopropiletilamina.

MLA designa metil-licaconitina.

Éter designa dietiléter.

HATU designa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

DBU designa 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.

NaCl/NaHCO₃ 1:1 saturado al 50% significa una solución preparada haciendo una solución de NaCl/NaHCO₃ 1:1 saturada y añadiendo un volumen igual de agua.

Na₂SO₄ designa sulfato de sodio.

K₂CO₃ designa carbonato de potasio.

MgSO₄ designa sulfato de magnesio.

Cuando Na₂SO₄, K₂CO₃ o MgSO₄ se utilizan como agente secante, son anhidros.

NaHCO₃ designa bicarbonato de sodio.

KHCO₃ designa bicarbonato de potasio.

Ácido (2*E*)-but-2-endioico se utiliza intercambiabilmente con sal fumarato. Ambos significan la misma sal.

Mamífero designa un ser humano y otros mamíferos y animales, tales como animales para alimento (por ejemplo vacas, cerdos, ovejas, cabras, ciervos, aves de corral, etc.), animales de compañía (por ejemplo perros, gatos, caballos, pájaros y peces), u otros mamíferos.

Salmuera designa una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

Eq. significa equivalentes molares.

IR designa espectroscopía infrarroja.

KPa significa kilopascales.

RMN significa espectroscopía de resonancia magnética nuclear (de

protón), los desplazamientos químicos se reseñan en ppm (δ) campo abajo del TMS.

EM designa espectrometría de masas expresada como m/e o masa/unidad de carga. EMAR designa espectrometría de masas de alta resolución expresada como m/e o masa/unidad de carga. $[M+H]^+$ designa un ión compuesto por el original más un protón. $[M-H]^-$ designa un ión compuesto por el original menos un protón. $[M+Na]^+$ designa un ión compuesto por el original más un ión sodio. $[M+K]^+$ designa un ión compuesto por el original más un ión potasio. IE designa impacto electrónico. ISE designa ionización por electropulverización, IQ designa ionización química. BAR designa bombardeo de átomos rápidos.

Como se utiliza en la presente memoria, "relación de supersaturación" designa la relación de concentración del material en solución a concentración del material en una solución saturada a la temperatura de cristalización.

Como se utiliza en la presente memoria, "sembrado" designa la técnica de añadir un cristal de "siembra" a la solución de cristalización para promover la formación de cristales. Preferiblemente, la composición del cristal de siembra es la misma que la composición de los cristales que se están formando.

Como se utiliza en la presente memoria, "precipitante" significa una sustancia que tiende a inducir la cristalización cuando se añade a una solución de cristalización. Los precipitantes útiles incluyen, por ejemplo, no disolventes para la sal y soluciones que incluyen contraiones en exceso. Como se utiliza en la presente memoria, un no disolvente es un disolvente en el que la sal tiene preferiblemente una solubilidad de como máximo aproximadamente un 1% en peso, más preferiblemente como máximo aproximadamente un 0,1% en peso,

68
70

y lo más preferiblemente como máximo aproximadamente un 0,01% en peso.

Como se utiliza en la presente memoria, "cristal anhidro" significa un cristal en el que el agua no está unida específicamente. Los cristales anhidros no incluyen preferiblemente cantidades sustanciales de agua. El contenido de agua puede determinarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo por ejemplo valoraciones de Karl Fischer. Preferiblemente, un cristal anhidro incluye como máximo aproximadamente un 2% en peso de agua, más preferiblemente como máximo aproximadamente un 0,5% en peso de agua, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,3% en peso de agua.

Como se utiliza en la presente memoria, "cristalino" significa un material que tiene una estructura molecular ordenada a larga distancia. El grado de cristalinidad de un cristal puede determinarse mediante muchas técnicas, incluyendo por ejemplo difracción de rayos X, absorción de humedad, calorimetría de barrido diferencial, calorimetría en solución y propiedades de disolución.

Como se utiliza en la presente memoria, "más cristalino" significa que el material tiene un mayor grado de cristalinidad que el material con el que se compara. Los materiales con mayores grados de cristalinidad tienen generalmente una estructura molecular altamente ordenada a larga distancia con menos defectos en la estructura cristalina que materiales con menores grados de cristalinidad. El mayor grado de cristalinidad puede evaluarse respecto a la otra forma mediante técnicas que incluyen, por ejemplo, reflexiones más marcadas en el patrón de difracción de rayos X en polvo, menor absorción de humedad para partículas de tamaño similar a una humedad relativa especificada, menor calor de disolución, mayor calor de

fusión, velocidad de disolución más lenta y combinaciones de los mismos.

Como se utiliza en la presente memoria, "menos cristalino" significa que el material tiene un menor grado de cristalinidad que el material con el que se compara. Los materiales con menores grados de cristalinidad tienen generalmente menos orden a larga distancia y más defectos en la estructura cristalina que materiales con mayores grados de cristalinidad. El menor grado de cristalinidad puede evaluarse respecto a la otra forma mediante técnicas que incluyen, por ejemplo, reflexiones más anchas o menores en el patrón de difracción de rayos X en polvo, mayor absorción de humedad para partículas de tamaño similar a una humedad relativa especificada, mayor calor de disolución, menor calor de fusión, velocidad de disolución más rápida y combinaciones de los mismos.

Como se designa en la presente invención, "estable" en ensayos de estabilidad de fármacos en bruto significa que al menos aproximadamente un 97% en peso, preferiblemente al menos aproximadamente un 98% en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente un 99% en peso del fármaco en bruto permanece sin cambios después de almacenamiento en las condiciones indicadas durante el tiempo indicado.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO (PXRD)

Los compuestos orgánicos cristalinos constan de un gran número de átomos que están dispuestos en una formación periódica en el espacio tridimensional. La periodicidad estructural manifiesta normalmente propiedades físicas definidas, tales como rasgos espectrales marcados y explícitos para la mayoría de las pruebas espectroscópicas (por ejemplo difracción de rayos X,

infrarrojo y RMN en estado sólido). La difracción de rayos X (XRD) es reconocida como uno de los procedimientos más sensibles para determinar la cristalinidad de sólidos. Los cristales proporcionan máximos de difracción explícitos que surgen en ángulos específicos consistentes con los espaciados interplanares de la red, como predice la ley de Bragg. Por el contrario, los materiales amorfos no poseen orden a larga distancia. A menudo retienen un volumen adicional entre moléculas, como en el estado líquido. Los sólidos amorfos desvelan normalmente un patrón XRD sin rasgos con amplios halos difusos debido a la ausencia del orden a larga distancia de la red de cristal repetida.

La PXRD se ha utilizado según los informes para caracterizar diferentes formas cristalinas de compuestos orgánicos (por ejemplo compuestos útiles en composiciones farmacéuticas). Véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. nº 5.504.216 (Holohan *et al.*), 5.721.359 (Dunn *et al.*), 5.910.588 (Wangnick *et al.*), 6.066.647 (Douglas *et al.*), 6.225.474 (Matsumoto *et al.*), 6.239.141 (Allen *et al.*), 6.251.355 (Murata *et al.*), 6.288.057 (Harkness), 6.316.672 (Stowell *et al.*) y 6.329.364 (Groleau).

Se prefieren materiales cristalinos en muchas aplicaciones farmacéuticas. Las formas cristalinas son generalmente termodinámicamente más estables que las formas amorfas de la misma sustancia. Esta estabilidad termodinámica se refleja preferiblemente en la menor solubilidad y una estabilidad física mejorada de la forma cristalina. El empaquetado regular de las moléculas en el sólido cristalino niega preferiblemente la incorporación de impurezas químicas. Por tanto, los materiales cristalinos poseen generalmente una mayor pureza química que sus contrapartidas amorfas. El empaquetado en

el sólido cristalino limita generalmente las moléculas a posiciones de red bien definidas y reduce la movilidad molecular que es un prerrequisito para las reacciones químicas. Por tanto, los sólidos cristalinos, con muy notables excepciones, son químicamente más estables que los sólidos amorfos de la misma composición molecular. Preferiblemente, las formas cristalinas de las sales fumarato de *N*-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida descritas en la presente solicitud tienen preferiblemente perfiles de difracción de rayos X en polvo definidos. Los picos de difracción característicos como se utilizan en la presente memoria son picos seleccionados de los picos más intensos del patrón de difracción observado. Preferiblemente, los picos característicos se seleccionan de aproximadamente 20 de los picos más intensos, más preferiblemente de aproximadamente 10 de los picos más intensos, y lo más preferiblemente de aproximadamente 4 a 5 de los picos más intensos en el patrón de difracción.

La PXRD se realizó utilizando un sistema de difracción avanzado Scintag X1 o X2 funcionando con software Scintag DMS/NT™ y Microsoft Windows NT™ 4.0. El sistema utilizó una fuente de rayos X de cobre mantenida a 45 kV y 40 mA para proporcionar una emisión de KL3 ($K\alpha_1$) de Cu de 1,5406 Å y un detector enfriado Peltier en estado sólido. La apertura del haz se controló utilizando divergencia de tubo y ranuras antidispersión de 2 y 4 mm y un detector antidispersión y ranuras receptoras de 0,5 y 0,3 mm de anchura. Los datos se recogieron utilizando una etapa de barrido de 0,02° por punto con medio segundo por punto de tiempo de recuento para un intervalo de 2 a 35° dos-teta. Se utilizaron cubetas de muestra de acero inoxidable Top Loading Scintag Round (número de artículo IZEQ-20-0120-01) para todos los análisis.

Se utilizaron espaciadores de aluminio con una cavidad de 12 mm para acomodar las muestras de pequeño tamaño. Se procesaron las muestras según se recibieron o después de molido manual.

Las tablas 1 y 2 muestran los patrones de difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas Ia y Ib de las sales mono- y hemifumarato, respectivamente, de *N*-[(3*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida. La tabla 1 contiene el listado de los picos más intensos del patrón de PXRD entre 2 y 35 grados dos theta para la sal monofumarato. La tabla 2 contiene el listado de los picos más intensos del patrón de PXRD entre 2 y 35 grados dos theta para la sal hemifumarato. La base libre, forma cristalina Ia, y la forma cristalina Ib se distinguen todos claramente por sus patrones de PXRD únicos (no mostrados).

Preferiblemente, un cristal anhidro que incluye una sal monofumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (por ejemplo la forma cristalina Ia) tiene picos de difracción característicos aproximadamente a 18,90 y 24,97 grados dos theta, más preferiblemente aproximadamente a 18,21, 18,90, 21,74 y 24,97 grados dos theta, y lo más preferiblemente tiene los picos de difracción característicos listados en la tabla 1 para la forma cristalina Ia:

Se utilizaron espaciadores de aluminio con una cavidad de 12 mm para acomodar las muestras de pequeño tamaño. Se procesaron las muestras según se recibieron o después de molido manual.

Las tablas 1 y 2 muestran los patrones de difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas la y lb de las sales mono- y hemifumarato, respectivamente, de *N*-[(3*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida. La tabla 1 contiene el listado de los picos más intensos del patrón de PXRD entre 2 y 35 grados dos teta para la sal monofumarato. La tabla 2 contiene el listado de los picos más intensos del patrón de PXRD entre 2 y 35 grados dos teta para la sal hemifumarato. La base libre, forma cristalina la, y la forma cristalina lb se distinguen todos claramente por sus patrones de PXRD únicos (no mostrados).

Preferiblemente, un cristal anhidro que incluye una sal monofumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (por ejemplo la forma cristalina la) tiene picos de difracción característicos aproximadamente a 18,90 y 24,97 grados dos teta, más preferiblemente aproximadamente a 18,21, 18,90, 21,74 y 24,97 grados dos teta, y lo más preferiblemente tiene los picos de difracción característicos listados en la tabla 1 para la forma cristalina la:

76
75

Tabla I

Tabla de picos de difracción de rayos X en polvo para la forma cristalina Ia

Posición (grados dos teta)	Intensidad relativa	Posición (grados dos teta)	Intensidad relativa
13,20	22	21,96	23
15,47	14	24,32	12
18,21	39	24,97	100
18,90	76	26,52	27
19,87	20	28,36	15
20,81	21	28,82	20
21,15	16	29,49	14
21,74	30		

Preferiblemente, la forma cristalina Ib de una sal hemifumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida tiene los picos de difracción característicos aproximadamente a 19,84 y 24,83 grados dos teta, más preferiblemente aproximadamente a 17,59, 18,43, 19,84, 22,74 y 24,83 grados dos teta, y lo más preferiblemente tiene los picos de difracción característicos listados en la tabla 2 para la forma cristalina Ib:

45

76

Tabla 2

Tabla de picos de difracción de rayos X en polvo para la forma cristalina Ib

Posición (grados dos teta)	Intensidad relativa
5,00	12
12,59	23
14,58	17
16,23	24
17,59	60
18,43	60
18,96	23
19,50	18
19,84	67
20,31	18

Posición (grados dos teta)	Intensidad relativa
20,85	25
22,11	19
22,74	46
24,83	100
25,34	36
27,92	22
29,13	19
29,87	17
30,15	18

DATOS DE ABSORCIÓN DE HUMEDAD

Se midió la absorción de humedad por la retícula sólida a una humedad relativa (HR) dada mediante DMSG en un microbalance de atmósfera controlada. Se llevaron a cabo los barridos a 25°C de 36% a 0% de HR y después se aumentó a 90% de HR y se volvió a 0% de HR con un tamaño de etapa de 3% de HR. Se utilizó un tamaño de muestra de 8 a 14 mg. En cada etapa, el balance se consideró equilibrado cuando el cambio de masa era menor de 0,01 mg durante cinco barridos consecutivos. Hubo 120 segundos

entre cada barrido.

La tabla 3 proporciona los datos de absorción de humedad a 25°C para las formas cristalinas Ia y Ib de *N*-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida. El polimorfo más cristalino, la forma cristalina Ia, es menos higroscópico por encima de un 74% de humedad relativa (HR) que la forma cristalina Ib.

Tabla 3
Absorción de humedad de las formas cristalinas Ia y Ib
36-0%, 0-90% y 90-0% de humedad relativa (HR)

Forma cristalina Ia		Forma cristalina Ib	
HR (%)	% cambio masa	HR (%)	% cambio masa
31,62	0,08984726	36,54	0,461252998
29,02	0,08984726	33,94	0,43149474
25,92	0,085399376	31,08	0,400861239
23,18	0,077393184	28,16	0,377229681
19,94	0,070276569	25,1	0,34659618
17,1	0,062270378	21,88	0,319463651
13,96	0,055153763	18,8	0,293206365
10,8	0,048926726	15,78	0,267824321
7,98	0,042699688	12,78	0,245068006
4,74	0,033803919	9,74	0,219685963
1,6	0,022239421	6,36	0,189927705
0,36	0,011564499	3,16	0,162795176

77
78

-23-

0,1	0,012454076	0,24	0,122534003
0	0,008895768	0	0,116407303
0	0,006227038	2,62	0,147916047
1,3	0,015122806	5,84	0,176799062
4,3	0,025797728	8,98	0,204806834
7,1	0,037362227	12,2	0,229313635
10,1	0,044478841	15,34	0,254695678
13,14	0,052485033	18,46	0,280952964
16,18	0,057822494	21,42	0,303709279
19,28	0,062270378	24,66	0,333467537
22,56	0,0729453	27,74	0,360600067
25,72	0,078282761	30,82	0,39210881
28,68	0,083620222	33,92	0,424492797
31,96	0,093405567	36,96	0,458627269
35,18	0,100522182	39,9	0,491011256
38,16	0,107638796	43,18	0,5347734
41,24	0,113865834	46,14	0,576785058
44,36	0,116534565	49,16	0,630174874
47,56	0,123651179	52,12	0,687065661
50,7	0,133436524	55,1	0,750083148
53,86	0,142332293	58,08	0,821853064
56,98	0,153007214	61,08	0,906751624
60,24	0,164571713	64,04	1,002153097
63,9	0,184142403	67,02	1,123811858
66,66	0,202823517	70	1,281355576

69,48	0,225062938	72,9	1,505417753
72,76	0,256198127	75,9	1,924659093
75,68	0,293560353	79,2	26,9268472
78,42	0,337149618	82	27,40297933
81,9	0,416321956	85,04	28,18457122
85,3	0,621814203	87,82	30,2886551
88,38	0,964301282	90,7	38,77851104
88,42	0,972307473	90,7	38,79951687
85,94	0,692980349	87,9	32,20981322
83,48	0,556875095	85,12	30,2028813
80,84	0,470586142	82,5	27,99551876
77,96	0,407426187	79,88	27,35834194
75,26	0,362947346	77,1	26,91634429
72,34	0,319358081	74,3	26,57762529
69,18	0,233958706	71,48	26,27216553
66,22	0,204602671	68,62	26,01134315
63,18	0,18236325	65,6	1,008279798
60,44	0,169019597	62,72	0,907626866
57,24	0,155675945	59,94	0,821853064
54,06	0,141442716	57	0,729077319
51	0,132546947	54,12	0,660808374
47,94	0,120982449	51,08	0,594289915
44,74	0,112976257	48,12	0,541775343
41,42	0,104970066	45,12	0,496262713
38,08	0,096074297	42,04	0,448999597

34,84	0,088068106	39,06	0,410488911
31,6	0,084509799	35,96	0,371978224
28,4	0,076503607	32,76	0,333467537
25,16	0,070276569	29,66	0,299333065
21,92	0,064939108	26,5	0,266073835
18,42	0,058712071	23,26	0,23106412
15,18	0,054264187	20,06	0,195179162
12	0,045368418	16,86	0,161919933
8,84	0,040920534	13,58	0,130411189
5,66	0,031135189	10,28	0,099777688
2,02	0,013343652	7,04	0,066518459
0,58	0	3,88	0,035009715
0,44	0,00266873	1,24	0

DATOS TÉRMICOS

La DSC se realizó utilizando un módulo TA Instruments modelo 2920 con un controlador Thermal Analyst 5000. Los datos se recogieron y analizaron utilizando TA Instruments Thermal Solutions para NT ver. 1.3L y Universal Analysis para NT ver. 2.4F. Se pesaron exactamente muestras de aproximadamente 1 mg en cubetas de aluminio recubiertas con tapas (números de artículo TA 900779 y 900786) que se frunció para asegurar cubetas con tapas de buen contacto térmico (números de artículo PA 900796 y 900790). Las muestras se evaluaron utilizando un gradiente de calentamiento de entre 1°C/min y 10°C/min desde ta aproximadamente a 300°C. La célula se purgó con un flujo de nitrógeno seco de 50 cm³ estándar

por minuto (ccsm).

Se obtuvieron los datos de calorimetría de barrido diferencial para la forma cristalina anhidra de la sal monofumarato y la sal hemifumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida. La forma cristalina la tiene un punto de fusión de 195°C, mientras que la forma cristalina Ib tiene un punto de fusión de 238°C.

Por la expresión "cantidad eficaz" de un compuesto, como se proporciona en la presente memoria, se quiere indicar una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto o compuestos para proporcionar el efecto deseado. Como se indica a continuación, la cantidad exacta necesaria variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad que se está tratando, el compuesto o compuestos particulares utilizados, el modo de administración y similares. Por tanto, no es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, puede determinarse una cantidad eficaz apropiada por un experto en la técnica utilizando sólo experimentación de rutina.

La cantidad de compuesto o compuestos terapéuticamente eficaces que se administra y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad o afección con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de una serie de factores, incluyendo edad, peso, sexo y estado médico del sujeto, gravedad de la enfermedad, vía y frecuencia de administración y compuesto o compuestos particulares empleados, y por tanto puede variar ampliamente. Las composiciones contienen vehículos y excipientes bien conocidos además de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula I. Las

composiciones farmacéuticas pueden contener ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día para un adulto, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día para un adulto. Una dosis diaria total de aproximadamente 1 a 1000 mg de ingrediente activo puede ser apropiada para un adulto. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día.

Además de la sal o sales fumarato de fórmula I, la composición para uso terapéutico puede comprender también uno o más materiales vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. El término material "vehículo" o "excipiente" en la presente memoria significa cualquier sustancia, no un agente terapéutico por sí misma, utilizada como vehículo y/o diluyente y/o coadyuvante, o vehículo para liberación de un agente terapéutico a un sujeto o añadida a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manejo o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosificación de la composición en un artículo discreto tal como una cápsula o comprimido adecuado para administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, deslizantes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradables, aromas, tintes, fragancias y sustancias añadidas para mejorar la apariencia de la composición. Los excipientes adecuados incluyen lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa o ácidos alcanoicos, ésteres de alquilcelulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio,

poli(vinilpirrolidona) y/o poli(alcohol vinílico), y después se comprimen o encapsulan para administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa, u otros procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. Si se desea, pueden incluirse otros ingredientes activos en la composición.

Además de la dosificación oral, observada anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía parenteral, por ejemplo intravascular, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. Para administración parenteral, pueden utilizarse solución salina, solución de dextrosa o agua como vehículo adecuado. Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los vehículos o diluyentes citados para uso en las formulaciones para administración oral. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, EtOH, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diversos tampones. Otros coadyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica.

El receptor de serotonina de tipo 3 (5-HT₃R) es un miembro de una superfamilia de canales de iones controlados por ligando que incluye nAChR de músculo y neuronal, el receptor de glicina y el receptor de ácido γ -aminobutírico de tipo A. Como los demás miembros de esta superfamilia de receptores, el 5-HT₃R exhibe un alto grado de homología de secuencia con el nAChR $\alpha 7$, pero funcionalmente los dos canales de iones controlados por ligando son muy diferentes. Por ejemplo, el nAChR $\alpha 7$ se inactiva rápidamente, es altamente permeable al calcio y se activa con acetilcolina y nicotina. Por otro lado, el 5-HT₃R se inactiva lentamente, es relativamente impermeable al calcio y se activa con serotonina. Estos experimentos sugieren que las proteínas nAChR $\alpha 7$ y 5-HT₃R tienen cierto grado de homología, pero funcionan muy diferentemente. Asimismo la farmacología de los canales es muy diferente. Por ejemplo, el ondansetrón, un antagonista altamente selectivo de 5-HT₃R, tiene poca actividad en el nAChR $\alpha 7$. Lo contrario es también cierto. Por ejemplo, el GTS-21, un agonista altamente selectivo de nAChR $\alpha 7$ tiene poca actividad en el 5-HT₃R.

El nAChR $\alpha 7$ es un canal de Ca⁺⁺ controlado por ligando formado por un homopentámero de subunidades $\alpha 7$. Estudios previos han determinado que la α -bungarotoxina (α -btx) se une selectivamente a este subtipo homopentamérico de nAChR $\alpha 7$, y que el nAChR $\alpha 7$ tiene un sitio de alta afinidad tanto para α -btx como para metil-licaconitina (MLA). El nAChR $\alpha 7$ se expresa a altos niveles en hipocampo, área tegumental ventral y proyecciones colinérgicas ascendentes del núcleo basilar a las áreas talomocorticales. Los agonistas de nAChR $\alpha 7$ aumentan la liberación de neurotransmisor y aumentan la cognición, excitación, atención, aprendizaje y memoria.

Los datos de estudios farmacológicos humanos y animales establecen que las rutas neuronales colinérgicas nicotínicas controlan muchos aspectos importantes de la función cognitiva, incluyendo atención, aprendizaje y memoria (Levin, E.D., Psychopharmacology, 108: 417-431, 1992; Levin, E.D. y Simon B.B., Psychopharmacology, 138: 217-230, 1998). Por ejemplo, es bien sabido que la nicotina aumenta la cognición y la atención en seres humanos. El ABT-418, un compuesto que activa los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, mejora la cognición y atención en ensayos clínicos de enfermedad de Alzheimer y el conjunto de síntomas de desatención de ADHD (Potter *et al.*, Psychopharmacology (Berl.), 142(4): 334-342, marzo de 1999; Wilens, T.E. *et al.*, Am. J. Psychiatry, 156(12): 1931-1937, diciembre de 1999). Resulta también evidente que la nicotina y los agonistas selectivos pero débiles de nAChR $\alpha 7$ aumentan la cognición y atención en roedores y primates no humanos.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja multifactorial causada por factores de riesgo genéticos y no genéticos que produce una multitud de síntomas positivos y negativos. Los síntomas positivos incluyen ilusiones y alucinaciones y los síntomas negativos incluyen déficit de afecto, atención, cognición y procesamiento de información. No ha surgido un elemento biológico único como factor patogénico dominante en esta enfermedad. Es más, es probable que la esquizofrenia sea un síndrome que esté producido por la combinación de muchos factores de riesgo de baja penetración. Los estudios farmacológicos establecieron que los antagonistas de receptor de dopamina son eficaces para tratar los rasgos abiertamente psicóticos (síntomas positivos) de la esquizofrenia, tales como alucinaciones e ilusiones. La clozapina, un fármaco antipsicótico "atípico", es nuevo porque es eficaz en el tratamiento

tanto de los síntomas positivos como de algunos negativos de esta enfermedad. La utilidad de la clozapina como fármaco está limitada en gran medida porque el uso continuado conduce a un aumento del riesgo de agranulocitosis y convulsiones. Ningún otro fármaco antipsicótico es eficaz en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia. Esto es significativo porque la recuperación del funcionamiento cognitivo es la mejor predicción de un resultado clínico y funcional exitoso de pacientes esquizofrénicos (Green, M.F., Am. J. Psychiatry, 153: 321-330, 1996). Por extensión, resulta evidente que son necesarios fármacos mejores para tratar los trastornos cognitivos de esquizofrenia para recuperar un estado de salud mental mejor en pacientes con este trastorno.

Puede medirse un aspecto del déficit cognitivo de la esquizofrenia utilizando el ensayo de control sensorial del potencial relacionado con eventos auditivos (P50). En este ensayo, se utilizan registros electroencefalográficos (EEG) de actividad neuronal en el hipocampo para medir la respuesta del sujeto a una serie de "chasquidos" audibles (Adler, L.E. *et al.*, Biol. Psychiatry, 46: 8-18, 1999). Los individuos normales responden al primer chasquido en mayor grado que al segundo chasquido. En general, los pacientes esquizofrénicos y esquizoides responden a ambos chasquidos casi igual (Cullum C.M. *et al.*, Schizophr. Res., 10: 131-141, 1993). Estos datos reflejan la incapacidad esquizofrénica de "filtrar" o ignorar información sin importancia. El déficit de control sensorial parece ser uno de los rasgos patológicos clave de esta enfermedad (Cadenhead K.S. *et al.*, Am. J. Psychiatry, 157: 55-59, 2000). Múltiples estudios muestran que la nicotina normaliza el déficit sensorial de la esquizofrenia (Adler, L.E. *et al.*, Am. J. Psychiatry, 150: 1856-1861, 1993). Los

estudios farmacológicos indican que el efecto de la nicotina sobre el control sensorial es mediante el nAChR $\alpha 7$ (Adler, L.E. *et al.*, Schizophr. Bull., 24: 189-202, 1998). Es más, los datos bioquímicos indican que los esquizofrénicos tienen un 50% menos de receptores nAChR $\alpha 7$ en el hipocampo, proporcionand así un fundamento para la pérdida parcial de funcionalidad de nAChR $\alpha 7$ (Freedman, R., *et al.*, Biol.. Psychiatry, 38: 22-23). De forma interesante, los datos genéticos indican que un polimorfismo en la región promotora del gen de nAChR $\alpha 7$ está fuertemente asociado al déficit de control sensorial en la esquizofrenia (Freedman, R., *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 94(2): 587-592, 1997; Myles-Worsley, M. *et al.*, Am. J. Med. Genet., 88(5): 544-550, 1999). Hasta la fecha, no se ha identificado ninguna mutación en la región codificadora de nAChR $\alpha 7$. Por tanto, los esquizofrénicos expresan el mismo nAChR $\alpha 7$ que los no esquizofrénicos.

Pueden encontrarse agonistas selectivos de nAChR $\alpha 7$ utilizando un ensayo funcional FLIPR (véase el documento WO 00/73431 A2). El FLIPR está diseñado para leer la señal fluorescente de cada pocillo de una placa de cultivo de 96 ó 384 pocillos tan rápido como dos veces por segundo durante hasta 30 minutos. Este ensayo puede utilizarse para medir exactamente la farmacología funcional de nAChR $\alpha 7$ y 5-HT₃R. Para realizar dicho ensayo, se utilizan líneas celulares que expresaban formas funcionales de nAChR $\alpha 7$ utilizando el canal $\alpha 7/5$ -HT₃ como diana del fármaco y líneas celulares que expresaban 5-HT₃R. En ambos casos, el canal de iones controlado por ligando se expresó en células SH-EP1. Ambos canales de iones pueden producir una señal robusta en el ensayo FLIPR.

Los compuestos de la presente invención son agonistas de nAChR $\alpha 7$ y

pueden utilizarse para tratar una amplia variedad de enfermedades. Por ejemplo, pueden utilizarse en el tratamiento de esquizofrenia o psicosis.

La esquizofrenia es una enfermedad que tiene múltiples aspectos. Los fármacos actualmente disponibles están dirigidos generalmente a controlar los aspectos positivos de la esquizofrenia, tales como las ilusiones. Un fármaco, la clozapina, está dirigido a un espectro más amplio de síntomas asociados a la esquizofrenia. Este fármaco tiene muchos efectos secundarios y no es por tanto adecuado para muchos pacientes. Por tanto, existe la necesidad de un fármaco para tratar los déficits cognitivo y de atención asociados a la esquizofrenia. De forma similar, existe la necesidad de un fármaco para tratar los déficits cognitivo y de atención asociados a trastornos esquizoafectivos, o síntomas similares encontrados en los parientes de pacientes esquizofrénicos.

La psicosis es un trastorno mental caracterizado por una gran alteración de la percepción de la realidad por el paciente. El paciente puede padecer ilusiones y alucinaciones, y puede tener un habla incoherente. Su comportamiento puede ser agitado y es a menudo incomprensible para los que le rodean. En el pasado, el término psicosis se ha aplicado a muchas afecciones que no satisfacen la definición más estricta dada anteriormente. Por ejemplo, los trastornos del ánimo se denominaban psicosis.

Existe una serie de fármacos antipsicóticos. Los fármacos antipsicóticos convencionales incluyen clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, tioridazina, tiotixeno y trifluorperazina. Estos fármacos tienen todos afinidad por el receptor de dopamina 2.

Estos fármacos antipsicóticos convencionales tienen diversos efectos

secundarios, incluyendo sedación, ganancia de peso, temblores, niveles elevados de prolactina, acatisia (agitación motora), distonía y rigidez muscular. Estos fármacos pueden causar también discinesia tardía. Desgraciadamente, sólo aproximadamente un 70% de los pacientes con esquizofrenia responden a los fármacos antipsicóticos convencionales. Para estos pacientes, están disponibles fármacos antipsicóticos atípicos.

Los fármacos antipsicóticos atípicos pueden aliviar los síntomas positivos de la psicosis, mejorando también los síntomas negativos de la psicosis en un mayor grado que los antipsicóticos convencionales. Estos fármacos pueden mejorar los déficits neurocognitivos. Los efectos secundarios extrapiramidales (motores) no es tan probable que aparezcan con los fármacos antipsicóticos atípicos, y por tanto estos fármacos antipsicóticos tienen un menor riesgo de producir discinesia tardía. Finalmente, estos fármacos antipsicóticos atípicos causan poca o ninguna elevación de la prolactina. Desgraciadamente, estos fármacos no están exentos de efectos secundarios. Aunque estos fármacos producen cada uno diferentes efectos secundarios, en conjunto los efectos secundarios incluyen: agranulocitosis, riesgo aumentado de convulsiones, ganancia de peso, somnolencia, mareos, taquicardia, volumen eyaculatorio reducido y prolongación leve del Intervalo de QTc.

En una terapia de combinación para tratar múltiples síntomas de enfermedades tales como esquizofrenia, los compuestos de fórmula I y los fármacos antipsicóticos pueden administrarse simultáneamente o en intervalos separados. Cuando se administran simultáneamente, los compuestos de fórmula I y los fármacos antipsicóticos pueden incorporarse a una composición farmacéutica única, por ejemplo una composición farmacéutica de terapia de

combinación. Como alternativa, pueden administrarse simultáneamente dos composiciones separadas, concretamente una que contiene compuestos de fórmula I y otra que contiene fármacos antipsicóticos. Los ejemplos de fármacos antipsicóticos, además de los enumerados anteriormente, incluyen pero sin limitación: torazina, mellaril, trilafón, navano, estelazina, permitil, prolixina, risperdal, zyprexa, seroquel, ZELDOX, acetofenazina, carfenazina, clorprotixeno, droperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, ondansetrón, pimozida, proclorperazina y promazina.

Una composición farmacéutica de terapia de combinación puede incluir cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula I observados anteriormente y una cantidad terapéuticamente eficaz de fármacos antipsicóticos. Estas composiciones pueden formularse con excipientes, diluyentes o vehículos habituales, y comprimirse en comprimidos o formularse elixires o soluciones para administración oral conveniente o administrarse mediante vía intramuscular o intravenosa. Los compuestos pueden administrarse por vía rectal, tópica, oral, sublingual o parenteral, y pueden formularse como formas de dosificación de alivio sostenido y similares.

Cuando se administran separadamente, las cantidades terapéuticamente eficaces de composiciones que contienen compuestos de fórmula I y fármacos antipsicóticos se administran con un programa diferente. Una puede administrarse antes de la otra siempre que el tiempo entre las dos administraciones entre dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz. Un intervalo terapéuticamente eficaz es un periodo de tiempo que empieza cuando uno de (a) los compuestos de fórmula I, o (b) los fármacos antipsicóticos, se administra a un ser humano y termina al límite del efecto beneficioso en el

tratamiento de esquizofrenia o psicosis de la combinación de (a) y (b). Los procedimientos de administración de los compuestos de fórmula I y los fármacos antipsicóticos pueden variar. Por tanto, puede administrarse cualquier agente o ambos agentes por vía rectal, tópica, oral, sublingual o parenteral.

Como se ha discutido, los compuestos de la presente invención son agonistas de nAChR $\alpha 7$. Por lo tanto, como otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar una serie de enfermedades, incluyendo síntomas de déficit cognitivo y de atención de la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada a enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (también conocida como alteración cognitiva leve), y demencia senil.

La enfermedad de Alzheimer tiene muchos aspectos, incluyendo déficits cognitivos y de atención. Actualmente, estos déficits se tratan con inhibidores de colinesterasa. Estos inhibidores retardan la degradación de acetilcolina, proporcionando así un aumento no específico general de la actividad del sistema nervioso colinérgico. Puesto que los fármacos son no específicos, tienen una amplia variedad de efectos secundarios. Por tanto, existe la necesidad de un fármaco que estimule una parte de las rutas colinérgicas y proporcione así la mejora de los déficits cognitivo y de atención asociados a la enfermedad de Alzheimer sin los efectos secundarios creados por la estimulación no específica de las rutas colinérgicas.

La neurodegeneración es un problema habitual asociado a enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer. Aunque los fármacos actuales tratan algunos de los síntomas de esta enfermedad, no controlan la

patología subyacente de la enfermedad. En consecuencia, sería deseable proporcionar un fármaco que pueda retardar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

La demencia presenil (alteración cognitiva leve) se refiere a una alteración de memoria en lugar de a problemas de déficit de atención y funcionamiento cognitivo alterado de otro modo. La alteración cognitiva leve se distingue de la demencia senil en que la alteración cognitiva leve implica un problema más persistente y problemático de pérdida de memoria para la edad del paciente. No existe actualmente medicación identificada específicamente para el tratamiento de la alteración cognitiva leve, debido en parte a la novedad de la identificación de la enfermedad. Por lo tanto, existe la necesidad de un fármaco para tratar los problemas de memoria asociados a la alteración cognitiva leve.

La demencia senil no es un estado patológico único. Sin embargo, las afecciones clasificadas con este nombre incluyen frecuentemente déficit cognitivo y de atención. Generalmente, estos déficits no se tratan. En consecuencia, existe la necesidad de un fármaco que proporcione una mejora de los déficits cognitivo y de atención asociados a la demencia senil.

Como se ha discutido, los compuestos de la presente invención son agonistas de nAChR $\alpha 7$. Por lo tanto, aún otras enfermedades a tratar con compuestos de la presente invención incluyen tratar los déficits cognitivo y de atención así como la neurodegeneración asociada a uno cualquiera o más o una combinación de los siguientes: trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, depresión, ansiedad, trastorno de ansiedad

generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastornos del ánimo y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de la personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de comportamiento y cognitivos en general y asociados a tumores cerebrales, complejo de demencia por SIDA, demencia asociada a síndrome de Down, demencia asociada a cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, desregulación de la ingesta de alimento incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados al abandono del tabaco y al abandono de fármacos dependientes, síndrome de Gilles de la Tourette, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, neurodegeneración asociada a glaucoma, o síntomas asociados al dolor.

El trastorno de déficit de atención se trata generalmente con metilfenidato, una molécula de tipo anfetamina que tiene cierto potencial para el abuso. En consecuencia, sería deseable proporcionar un fármaco que trate el trastorno de déficit de atención que tenga menos efectos secundarios que el fármaco utilizado actualmente.

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad, conocido por otro lado como TDAH, es un trastorno del neurocomportamiento que afecta a 3-5% de todos los niños estadounidenses. El TDAH se refiere a acciones sólo cognitivas o tanto cognitivas como de comportamiento mediante la interferencia con la capacidad de una persona de continuar una tarea y ejercitar una inhibición apropiada para la edad. Existen varios tipos de TDAH: un subtipo predominantemente desatento, un subtipo predominantemente hiperactivo-impulsivo y un subtipo combinado. El tratamiento puede incluir medicaciones tales como metilfenidato, dextroanfetamina o pemolina, que actúan reduciendo

la impulsividad e hiperactividad y aumentando la atención. No existe actualmente "cura" para el TDAH. Los niños con el trastorno apenas lo superan; por lo tanto existe la necesidad de medicamentos apropiados.

La depresión es un trastorno del ánimo de longitudes variables de normalmente varios meses a más de dos años y de grados variables de sentimientos que implican tristeza, desesperación y desesperanza. Los antidepresivos heterocíclicos (AHC) son actualmente la clase más grandes de antidepresivos, pero se utilizan inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO) en tipos particulares de depresión. Los efectos secundarios habituales de los AHC son sedación y ganancia de peso. En pacientes ancianos con enfermedad cerebral orgánica, los efectos secundarios de los AHC pueden incluir convulsiones y síntomas de comportamiento. Los efectos secundarios principales de utilizar IMAO aparecen por interacciones ente la dieta y el fármaco. Por lo tanto, serían útiles agentes con menos efectos secundarios.

Los trastornos de ansiedad (trastornos con ansiedad prominente o evitación fóbica) representan un área de necesidades médicas insatisfechas en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. Véase "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders IV" (1994), pág. 394-395, para las diversas formas patológicas de ansiedad.

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) aparece cuando una persona se preocupa por cosas tales como familia, salud o trabajo cuando no hay razón para preocuparse, y es incapaz de no preocuparse. Aproximadamente un 3 a 4% de la población de EE.UU. tiene TAG durante el transcurso de un año. El TAG afecta a menudo a personas en la niñez o adolescencia, pero puede empezar también en la edad adulta. Afecta a

mujeres más a menudo que a hombres. Actualmente, el tratamiento implica terapia cognitiva-de comportamiento, técnicas de relajación y biofeedback para controlar la tensión muscular y medicaciones tales como benzodiazepinas, imipramina y buspirona. Estos fármacos son eficaces pero todos tienen tendencia a efectos secundarios. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente farmacéutico para dirigirse a los síntomas con menos efectos secundarios.

La ansiedad incluye también el trastorno del estrés postraumático (TEPT), que es una forma de ansiedad desencadenada por los recuerdos de un evento traumático que afectó directamente al paciente o que del que el paciente puede haber sido testigo. El trastorno afecta habitualmente a supervivientes de eventos traumáticos, incluyendo agresión sexual, agresión física, guerra, tortura, desastres naturales, un accidente de automóvil, un accidente de avión, una situación de rehenes o un campo de exterminio. La afección puede afectar también a los trabajadores de rescate en un accidente de avión o tiroteo masivo, a alguien que haya sido testigo de un accidente trágico o a alguien que haya perdido inesperadamente un ser amado. El tratamiento para TEPT incluye terapia cognitiva-de comportamiento, psicoterapia y medicaciones tales como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y fluvoxamina. Estas medicaciones ayudan a controlar la ansiedad así como la depresión. Se han utilizado diversas formas de terapia de exposición (tales como desensibilización sistémica y sobrecarga de imágenes) con pacientes de TEPT. El tratamiento de exposición para TEPT implica la revisitación repetida del trauma, en condiciones controladas, con el objeto de facilitar el procesamiento del trauma. Por lo tanto, existe la necesidad de

mejores agentes farmacéuticos para tratar el trastorno del estrés postraumático.

Los trastornos del ánimo y afectivos entran dentro de un gran grupo de enfermedades que incluyen depresión monopolar y trastorno del ánimo bipolar. Estas enfermedades se tratan con tres clases principales de compuestos. El primer grupo es el de antidepresivos heterocíclicos (AHC). Este grupo incluye los bien conocidos antidepresivos tricíclicos. El segundo grupo de compuestos utilizados para tratar trastornos del ánimo es el de inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), que se utilizan en tipos particulares de enfermedades. El tercer fármaco es el litio. Los efectos secundarios habituales de los AHC son sedación y ganancia de peso. En pacientes ancianos con enfermedad cerebral orgánica, los efectos secundarios de los AHC pueden incluir también convulsiones y síntomas de comportamiento. Los efectos secundarios principales del uso de IMAO aparecen por interacciones entre la dieta y el fármaco. Los efectos secundarios benignos del uso del litio incluyen, pero sin limitación, ganancia de peso, náusea, diarrea, poliuria, polidipsia y temblor. Los efectos secundarios tóxicos del litio pueden incluir dolor de cabeza persistente, confusión mental y pueden alcanzar convulsiones y arritmias cardíacas. Por lo tanto, serían útiles agentes con menos efectos secundarios o interacciones con alimentos u otras medicaciones.

El trastorno de la personalidad límite, aunque no tan bien conocido como el trastorno bipolar, es más habitual. La gente que tiene trastorno de la personalidad límite padece un trastorno de regulación emocional. Se utilizan agentes farmacéuticos para tratar síntomas específicos, tales como depresión o distorsiones mentales.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el resultado de una infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este virus ataca a células seleccionadas y altera el funcionamiento apropiado del sistema inmune, nervioso y otros sistemas. La infección por VIH puede causar otros problemas tales como, pero sin limitación, dificultades de pensamiento, conocidas por otro lado como complejo de demencia por SIDA. Por lo tanto, existe la necesidad de fármacos para aliviar la confusión y declive mental de personas con SIDA.

La esclerosis lateral amiotrófica, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, pertenece a una clase de trastornos conocida como enfermedades neuronales motoras, en las que células nerviosas específicas en el cerebro y la médula espinal degeneran gradualmente, afectando negativamente al control del movimiento voluntario. Actualmente, no hay cura para la esclerosis lateral amiotrófica, aunque los pacientes pueden recibir tratamiento para algunos de los síntomas, y aunque se ha mostrado que el riluzol prolonga la supervivencia de los pacientes. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente farmacéutico para tratar esta enfermedad.

La lesión cerebral traumática aparece cuando el cerebro se daña por una agresión física repentina en la cabeza. Los síntomas de lesión cerebral traumática incluyen confusión y otros problemas cognitivos. Por lo tanto, existe la necesidad de dirigirse a los síntomas de confusión y otros problemas cognitivos.

Los tumores cerebrales son crecimientos anormales del tejido que se encuentra dentro del cráneo. Los síntomas de tumores cerebrales incluyen problemas de comportamiento y cognitivos. Se utilizan cirugía, radiación y

quimioterapia para tratar el tumor, pero son necesarios otros agentes para dirigirse a los síntomas asociados. Por lo tanto, existe la necesidad de dirigirse a los síntomas de problemas cognitivos o de comportamiento.

Las personas con síndrome de Down tienen en todas o al menos en algunas de sus células una parte extra crítica del cromosoma número 21. Los adultos que tienen síndrome de Down son conocidos por tener riesgo de demencia de tipo Alzheimer. Actualmente, no existe un tratamiento probado para el síndrome de Down. Por lo tanto, existe la necesidad de dirigirse a la demencia asociada a síndrome de Down.

La degeneración genéticamente programada de neuronas en ciertas áreas del cerebro causa la enfermedad de Huntington. Los síntomas tempranos de enfermedad de Huntington incluyen cambios de ánimo o problemas para aprender cosas nuevas o recordar un hecho. La mayoría de los fármacos utilizados para tratar los síntomas de la enfermedad de Huntington tienen efectos secundarios tales como fatiga, agitación o hiperexcitabilidad. Actualmente, no existe tratamiento para detener o prevenir la progresión de la enfermedad de Huntington. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente farmacéutico para dirigirse a los síntomas con menos efectos secundarios.

La demencia con cuerpos de Lewy es un trastorno neurodegenerativo que implica estructuras anormales conocidas como cuerpos de Lewy que se encuentran en ciertas áreas del cerebro. Los síntomas de demencia con cuerpos de Lewy incluyen, pero sin limitación, alteración cognitiva fluctuante con episodios de delirio. Actualmente, el tratamiento se refiere a dirigirse a los síntomas parkinsonianos y psiquiátricos. Sin embargo, la medicina para controlar los temblores o movimientos musculares puede acentuar de hecho la

enfermedad subyacente de demencia con cuerpos de Lewy. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente farmacéutico para tratar la demencia con cuerpos de Lewy.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico caracterizado por temblor, hipoquinesia y rigidez muscular. Actualmente, no existe tratamiento para detener la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente farmacéutico para dirigirse a la enfermedad de Parkinson.

La discinesia tardía está asociada al uso de fármacos antipsicóticos convencionales. La enfermedad se caracteriza por movimientos involuntarios manifestados lo más a menudo por fruncidos de labios y lengua y/o retorcimientos de brazos o piernas. La incidencia de la discinesia tardía es de aproximadamente un 5% por año de exposición a fármaco entre pacientes que toman fármacos antipsicóticos convencionales. En aproximadamente un 2% de las personas con la enfermedad, la discinesia tardía es gravemente desfigurante. Actualmente, no existe un tratamiento generalizado para la discinesia tardía. Además, la retirada de los fármacos que causan el efecto no es siempre una opción debido a los problemas subyacentes. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente farmacéutico para dirigirse a los síntomas de discinesia tardía.

La enfermedad de Pick da como resultado un deterioro lento y progresivo de las habilidades sociales y cambios en la personalidad, siendo los síntomas resultantes alteración del intelecto, memoria y lenguaje. Los síntomas habituales incluyen pérdida de memoria, falta de espontaneidad, dificultad para pensar o concentrarse y alteraciones del habla. Actualmente, no existe un

tratamiento específico o cura para la enfermedad de Pick, pero varios síntomas pueden tratarse con antidepresivos colinérgicos y activados por serotonina. Además, las medicaciones antipsicóticas pueden aliviar los síntomas de pacientes con FTD que experimentan ilusiones o alucinaciones. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente farmacéutico para tratar el deterioro progresivo de las habilidades sociales y cambios en la personalidad y para dirigirse a los síntomas con menos efectos secundarios.

La desregulación de la ingesta de alimento asociada a enfermedades alimentarias, incluyendo bulimia nerviosa y anorexia nerviosa, implica rutas neurofisiológicas. La anorexia nerviosa es difícil de tratar debido a que los pacientes no entran o no permanecen después de entrar en los programas. Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para personas que padecen anorexia nerviosa grave. La terapia cognitiva de comportamiento ha ayudado a pacientes que padecen bulimia nerviosa; sin embargo, la tasa de respuesta es sólo de aproximadamente un 50% y el tratamiento actual no se dirige adecuadamente a la regulación emocional. Por lo tanto, existe la necesidad de agentes farmacéuticos para dirigirse a los problemas neurofisiológicos subyacentes en las enfermedades de desregulación de la ingesta de alimento.

Fumar se ha reconocido como un importante problema de salud pública durante mucho tiempo. Sin embargo, a pesar de la conciencia pública de los riesgos para la salud, el hábito de fumar continúa siendo extraordinariamente persistente y difícil de romper. Existen muchos procedimientos de tratamiento disponibles, y sin embargo la gente sigue fumando. La administración transdérmica de nicotina, o en una base de goma de mascar, son tratamientos habituales. Sin embargo, la nicotina tiene un gran número de acciones en el

cuerpo, y por tanto puede tener muchos efectos secundarios. Resulta evidente que existe tanto una necesidad como una demanda de largo alcance de un procedimiento conveniente y relativamente fácil para ayudar a los fumadores a reducir o eliminar el consumo de cigarrillos. Un fármaco que pudiera estimular selectivamente sólo ciertos receptores nicotínicos sería útil en programas de abandono del tabaco.

Los programas de abandono del tabaco pueden implicar la dosificación oral del fármaco de elección. El fármaco puede estar en forma de comprimidos. Sin embargo, se prefiere administrar la dosis diaria en las horas diurnas, mediante la administración de una serie de dosis progresivas durante el día. El procedimiento preferido de dicha administración es una pastilla masticable de disolución lenta, trocisco o goma de mascar, en el que se dispersa el fármaco. Otro fármaco para tratar la adicción a nicotina es Zyban. Éste no es una sustitución de nicotina, como la goma y el parche. En lugar de ello, éste funciona en otras áreas del cerebro, y su eficacia es ayudar a controlar el deseo de nicotina o los pensamientos sobre cigarrillos en gente que intenta dejarlos. Zyban no es muy eficaz, y se necesitan fármacos eficaces para ayudar a los fumadores en su deseo de dejar de fumar. Estos fármacos pueden administrarse por vía transdérmica mediante el uso de parches dérmicos. En ciertos casos, los fármacos pueden administrarse mediante inyección subcutánea, especialmente si se utilizan formulaciones de liberación sostenida.

El uso y dependencia de fármacos es un fenómeno complejo, que no puede encasillarse en una definición única. Diferentes fármacos tienen efectos diferentes, y por lo tanto diferentes tipos de dependencia. La dependencia de fármacos tiene dos causas básicas, a saber, la tolerancia y la dependencia

física. La tolerancia existe cuando el usuario debe tomar dosis progresivamente mayores para producir el efecto conseguido originalmente con dosis menores. La dependencia física existe cuando el usuario ha desarrollado un estado de adaptación fisiológica a un fármaco, y existe un síndrome de abstinencia cuando el fármaco ya no se toma. Puede aparecer un síndrome de abstinencia cuando el fármaco se retira o cuando un antagonista desplaza al fármaco de su sitio de unión en los receptores celulares, contrarrestando así su efecto. La dependencia de fármaco no requiere siempre dependencia física.

Además, la dependencia de fármacos implica a menudo dependencia psicológica, es decir, un sentimiento de placer o satisfacción cuando se toma el fármaco. Estos sentimientos conducen al usuario a repetir la experiencia del fármaco o a evitar el desagrado de ser privado del fármaco. Se abusa a menudo de fármacos que producen una fuerte dependencia física, tales como nicotina, heroína y alcohol, y el patrón de dependencia es difícil de romper. Los fármacos que producen dependencia actúan sobre el SNC y reducen generalmente la ansiedad y la tensión; producen euforia, euforia u otros cambios del ánimo placenteros; proporcionan al usuario sentimientos de capacidad mental y física aumentada; o alteran la percepción sensorial de manera placentera. Entre los fármacos de los que se abusa habitualmente están alcohol etílico, opioides, ansiolíticos, hipnóticos, cannabis (marihuana), cocaína, anfetaminas y alucinógenos. El tratamiento actual para gente adicta a fármacos implica a menudo una combinación de terapias de comportamiento y medicaciones. Las medicaciones, tales como metadona o LAAM (levo-alfa-acetilmetadol) son eficaces para suprimir los síntomas de abstinencia y el deseo de fármaco asociado a la adicción a narcóticos, reduciendo así el uso

ilícito de fármacos y mejorando las posibilidades del individuo que permanece en tratamiento. El procedimiento primario de abstinencia asistida médicamente para la adicción a narcóticos es cambiar al paciente a un fármaco comparable que produzca síntomas de abstinencia más leves, y después eliminar gradualmente la medicación sustitutoria. La medicación utilizada más a menudo es metadona, tomada por vía oral una vez al día. Los pacientes empiezan a la dosis menor que evita los signos más graves de abstinencia y después la dosis se reduce gradualmente. Pueden utilizarse también sustitutos para la abstinencia de sedantes. Los pacientes pueden cambiarse a sedantes de larga acción, tales como diazepam o fenobarbital, que después se reducen gradualmente.

El síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno neurológico heredado. El trastorno se caracteriza por sonidos vocales incontrolados denominados tics y movimientos involuntarios. Los síntomas se manifiestan generalmente en un individuo antes de que la persona cumpla 18 años de edad. El trastorno del movimiento puede empezar con simples tics que progresan a tics complejos múltiples, incluyendo respiratorios y vocales. Los tics vocales pueden empezar como gruñidos y aullidos y evolucionar a exclamaciones compulsivas. La coprolalia (exclamaciones escatológicas involuntarias) aparecen en un 50% de los pacientes. Los tics graves y la coprolalia pueden ser física y socialmente incapacitantes. Los tics tienden a ser más complejos que la mioclonía, pero menos fluidos que los movimientos corales, de los que deben diferenciarse. El paciente puede suprimirlos voluntariamente durante segundos o minutos.

Los tics simples se tratan actualmente a menudo con benzodiazepinas.

Para tics simples y complejos, puede utilizarse clonidina. El uso a largo plazo de la clonidina no causa discinesia tardía; su efecto adverso limitante es la hipotensión. En los casos más graves, pueden ser necesarios ansiolíticos tales como haloperidol, pero los efectos secundarios de disforia, parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía pueden limitar el uso de dichos antipsicóticos. Existe la necesidad de procedimientos seguros y eficaces para tratar este síndrome.

La degeneración macular relacionada con la edad (DME) es una enfermedad ocular habitual de la mácula, que es una pequeña área en la retina que ayuda a producir la visión central aguda necesaria para actividades "de frente" que incluyen leer y conducir. Las personas con DME pierden su visión central clara. La DME toma dos formas: húmeda y seca. En la DME seca, existe una lenta degradación de las células sensibles a la luz en la mácula. No existe actualmente ninguna cura para la DME seca. En la DME húmeda, empeoran vasos sanguíneos frágiles nuevos que crecen detrás de la mácula como en la DME seca, y estos vasos pierden a menudo a sangre y fluido que causan una rápida lesión en la mácula, conduciendo rápidamente a la pérdida de la visión central. La cirugía con láser puede tratar algunos casos de DME húmeda. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente farmacéutico para dirigirse a DME.

El glaucoma está dentro de un grupo de enfermedades que aparecen por un aumento de la presión intraocular que causa cambios patológicos en el disco óptico y afecta negativamente al campo de visión. Los medicamentos para tratar glaucoma reducen la cantidad de fluido que entra en el ojo o bien aumentan el drenaje de fluidos del ojo para reducir la presión intraocular. Sin embargo, los fármacos actuales tienen inconvenientes tales como no funcionar

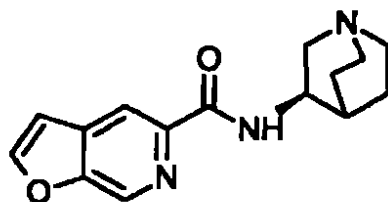
a lo largo del tiempo o causar efectos secundarios, de modo que el profesional de la oftalmología tiene que prescribir otros fármacos o bien modificar la prescripción del fármaco que se está utilizando. Existe la necesidad de procedimientos seguros y eficaces para tratar los problemas que se manifiestan con glaucoma.

Los periodos isquémicos en glaucoma causan la liberación de aminoácidos excitotóxicos y estimulan la forma inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS), que conduce a la neurodegeneración. Los agonistas nicotínicos de α -7 pueden estimular la liberación de aminoácidos inhibidores tales como GABA, que amortiguaran la hiperexcitabilidad. Los agonistas nicotínicos de α -7 son también directamente neuroprotectores en cuerpos celulares neuronales. Por tanto, los agonistas nicotínicos de α -7 tienen el potencial de ser neuroprotectores en glaucoma.

Las personas afectadas de dolor a menudo tienen lo que se designa como "la triada terrible", o padecen dolor, dando como resultado falta de sueño y tristeza, todo lo cual es duro para el individuo afectado y la familia del individuo. El dolor puede manifestarse en diversas formas, incluyendo pero sin limitación, dolores de cabeza de cualquier gravedad, dolor de espalda, neurogénico y dolor de otras dolencias tales como artritis y cáncer por su existencia o por la terapia para erradicarlo. El dolor puede ser crónico (dolor persistente durante meses o años) o agudo (corto, dolor inmediato para informar a la persona de una posible lesión y necesidad de tratamiento). Las personas que padecen dolor responden diferentemente a terapias individuales con grados variables de éxito. Existe la necesidad de procedimientos seguros y eficaces para tratar el dolor.

Finalmente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en terapia de combinación con fármacos antipsicóticos típicos y atípicos (también llamado un agente antipsicótico). Todos los compuestos en la presente invención son útiles y pueden utilizarse también en combinación entre sí para preparar composiciones farmacéuticas. Dicha terapia de combinación reduce la dosis eficaz de fármaco antipsicótico y reduce así los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos. Algunos fármacos antipsicóticos típicos que pueden utilizarse en la práctica de la invención incluyen haldol. Algunos fármacos antipsicóticos atípicos incluyen ziprasidona, olanzapina, resperidona y quetiapina.

Ejemplo 1: *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida:



El ejemplo 1 se obtiene acoplando ácido furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxílico con (*R*)-(+)-3-aminoquinuclidina. Existen muchas rutas para obtener el ácido carboxílico, incluyendo la preparación de ácido discutida en la presente memoria, y también hidrolizando el éster cuya preparación se discute en el documento US 6.265.580. Se hidroliza furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxilato de *n*-butilo a la correspondiente sal carboxilato por tratamiento con hidróxido de sodio o potasio en metanol acuoso o mezclas de acetonitrilo-metanol. La acidificación a pH 2,5-3,5 genera el ácido carboxílico, que se aísla en forma de un sólido. La base libre puede prepararse también directamente a partir de furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxilato de *n*-butilo mediante condensación directa

utilizando al menos 1,5 equivalentes molares de (*R*)-3-aminoquinuclidina y calentando en etanol o alcohol n-butílico.

Se disponen 2-cloro-3-piridinol (20,0 g, 0,154 mol), NaHCO₃ (19,5 g, 0,232 mol, 1,5 eq.) y 150 ml en un matraz. El matraz se dispone en un baño de aceite a 90°C y, después de 5 min, se añade formaldehído acuoso al 37% (40,5 ml, 0,541 mol, 3,5 eq.) en seis dosis desiguales en el siguiente orden: 12 ml, 3 x 8 ml, después de 2,2 ml, todo a intervalos de 90 minutos, y después los 2,3 ml finales después de agitar la reacción durante 15 h a 90°C. La reacción se agita a 90°C durante otras 4 h y después se enfría disponiendo el matraz en un baño de hielo. El pH de la reacción se ajusta después a 1 utilizando HCl 6 N. La reacción se agita durante 1,5 h en un baño de hielo, permitiendo que se forme un sólido indeseado. El sólido indeseado se retira mediante filtración, y el filtrado se extrae siete veces con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se concentran a vacío, se añade tolueno al matraz y se retira a vacío por destilación azeotrópica con agua, y después se añade CH₂Cl₂ y se retira a vacío, obteniéndose 2-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinol (C1) en forma de un sólido amarillo pálido (81% de rendimiento) suficientemente puro para la reacción posterior. EM (IE) para C₆H₈ClNO₂, *m/z* 159 (M)⁺.

Se añaden C1 (11,6 g, 72,7 mmol) y NaHCO₃ (18,3 g, 218 mmol) a 200 ml de agua. La mezcla se agita hasta homogeneidad, el matraz se dispone en un baño de hielo, se añade yodo (19,4 g, 76,3 mmol) y la reacción se agita durante el fin de semana a ta. El pH de la mezcla se ajusta a 3 con NaHCO₄ 2 N y la mezcla se extrae con 4 x 50 ml de AcOEt. La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y el filtrado se concentra a vacío hasta un sólido amarillo. El sólido bruto se lava con AcOEt, proporcionando 2-cloro-6-

(hidroximetil)-4-yodo-3-piridinol (C2) en forma de un sólido blanquecino (62% de rendimiento), y el filtrado se concentra a un pequeño volumen y se cromatografía con 250 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂/hexano/ácido acético 2,5:4,5:4:0,1. Las fracciones con el compuesto deseado se combinan y se concentran, proporcionando C2 puro adicional (12% de rendimiento). EM (IE) para C₆H₅ClINO₂, *m/z*: 285 (M)⁺.

Se combina C2 (13,9 g, 48,6 mmol) con trimetilsililacetileno (9,6 ml, 68 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (1,02 g, 1,46 mmol) y yoduro cuproso (139 mg, 0,73 mmol) en 80 ml de CH₂Cl₂/50 ml de THF en atmósfera de N₂. Se añade TEA (21 ml, 151 mmol) y la reacción se agita durante 3 h a ta y se diluye con 200 ml de CHCl₃. La mezcla se lava con 2 x 150 ml de HCl al 5% y las fases orgánicas combinadas se extraen con 2 x 50 ml de CHCl₃. La fase orgánica combinada se lava con 100 ml de NaCl saturado al 50%, se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío hasta un aceite ámbar. El material bruto se cromatografía con 350 g de gel de sílice (malla 230-400), eluyendo con 35% de AcOEt/hexano. Las fracciones con el compuesto deseado se combinan y se concentran, proporcionando 2-cloro-6-(hidroximetil)-4-[(trimetilsilil)etini]-3-piridinol (C3) en forma de un sólido dorado (92% de rendimiento). EM (IE) para C₁₁H₁₄ClNO₂Si, *m/z*: 255 (M)⁺.

Se añaden C3 (7,9 g, 31,2 mmol) y yoduro cuproso (297 mg, 1,6 mmol) en 60 ml de EtOH/60 ml de TEA a un matraz. La reacción se dispone en un baño de aceite a 70°C durante 3,5 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a vacío. El residuo se reparte entre 100 ml de HCl al 5% y CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío, proporcionando 6,5 g de un sólido ámbar bruto. El material bruto se

cromatografía con 300 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con 30-40% de AcOEt/hexano. Se identifican dos conjuntos de fracciones con dos compuestos deseados diferentes mediante TLC/UV. Los dos compuestos eluyeron separadamente. Se combina la mezcla combinada de fracciones de elución anterior y se concentra, proporcionando [7-cloro-2-(trimetilsilil)furo[2,3-c]piridin-5-il]metanol (C5) en forma de un sólido blanco (46% de rendimiento). Se combina la mezcla combinada de fracciones de elución posterior y se concentra, proporcionando (7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-il)metanol (C4) en forma de un sólido blanco (27% de rendimiento). EM (IE) para $C_8H_6ClNO_2$, m/z : 183 (M)⁺ para C4. EMAR (BAR) calculado para $C_{11}H_{14}ClNO_2Si$ m/z : 255,0482, encontrado: 255,0481 para C5.

Se disponen C5 (1,05 g, 4,1 mmol) y catalizador Pd/C al 10% (1,05 g) en 20 ml de EtOH absoluto. Se añade ciclohexeno (4 ml, 40,1 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante 2,5 h, y después se filtra a través de celite. La torta de filtro se lava con EtOH/CH₂Cl₂ 1:1 y el filtrado se concentra hasta un sólido amarillo pálido. El residuo se reparte entre 40 ml de NaHCO₃ saturado y se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). La fase orgánica combinada se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío hasta un aceite pálido (1,04 g). El aceite pálido se cromatografía con 50 g de gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con 50-70% de AcOEt/hexano. Las fracciones con el compuesto deseado se combinan y se concentran, proporcionando 5-hidroximetil-2-trimetilsililfuro[2,3-c]piridina (C6) en forma de un sólido blanco (90% de rendimiento). EM (IE) para $C_{11}H_{15}NO_2Si$, m/z : 221 (M)⁺.

Se disuelve C6 (770 mg, 3,48 mmol) en 10 ml de MeOH. Se añade NaOH 2 N (3 ml, 6 mmol) y la reacción se agita durante 1,5 h a ta. La solución

se concentra a vacío hasta un residuo. Se añade agua (20 ml) al residuo y se extrae con 4 x 10 ml de CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se seca (K_2CO_3), se filtra y después se concentra a vacío, proporcionando furo[2,3-c]piridin-5-ilmetanol (C7) en forma de un sólido blanco (90% de rendimiento). Análisis calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$: C 64,42, H 4,73, N 9,39. Encontrado: C 64,60, H 4,56, N 9,44.

Como alternativa, se utiliza C3 para obtener C7 con menos etapas: se combina C3 (44,6 g, 174,4 mmol) con yoduro cuproso (1,66 g, 8,72 mmol) y diisopropilamina (44 ml, 300 mmol) en 300 ml de metanol en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta a 45-50°C durante 6 h, se enfría a ta y se trata con 100 ml de NaHCO_3 saturado, seguido de 100 ml de NaOH 2 N. La mezcla oscura se agita durante una noche, se filtra a través de celite, los compuestos volátiles se retiran a vacío y el residuo se reparte entre 1 x 500 ml de agua y 4 x 200 ml de CH_2Cl_2 (se requieren algunas filtraciones para efectuar una buena separación). La fase orgánica combinada se seca (MgSO_4) y se concentra a vacío, proporcionando C4 (25,25 g, 79%) en forma de un sólido naranja pálido. Anal. calc. para $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_2$: C 52,34, H 3,29, N 7,63. Encontrado: C 52,27, H 3,23, N 7,57.

Se combina C4 (32,0 g, 174 mmol) con zinc en polvo (34,2 g, 523 mmol) en EtOH absoluto (900 ml) utilizando un agitador suspendido. La mezcla se calienta a 70°C, se añade lentamente gota a gota HCl (87,2 ml, 1,05 mol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfría ligeramente, se filtra para retirar el zinc metálico y se concentra hasta casi sequedad. El aceite amarillo se diluye con H_2O (150 ml) y AcOEt (950 ml), y se trata lentamente gota a gota con NaCO_3 al 20% (310 ml) a medida que la mezcla se calienta a

reflujo. La mezcla vigorosamente agitada (utilizando un agitador suspendido) se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría ligeramente y los compuestos orgánicos se retiran mediante cánula a presión reducida. Se añade AcOEt adicional (600 ml), la mezcla se calienta a reflujo durante 1 h, se enfría ligeramente y los compuestos orgánicos se retiran como anteriormente. Se añade más AcOEt (600 ml), la mezcla se agita a ta durante una noche y después se calienta a reflujo durante 1 h, se enfría ligeramente y se retira la mayoría de los compuestos orgánicos como anteriormente. La mezcla restante se filtra a través de celite, se aclara con AcOEt hasta que no eluye producto adicional, y se separan las fases. La fase acuosa se extrae adicionalmente con AcOEt (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y se concentran hasta un sólido amarillo oscuro (23,6 g). El material bruto se cromatografía con 900 g de gel de sílice empaquetado en suspensión, eluyendo con 60% de AcOEt/hexano (3 l), 70% de AcOEt/hexano (2 l), y finalmente 100% de AcOEt. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran a vacío, proporcionando C7 (19,5 g, 75%) en forma de un sólido blanco. Anal. calc. para $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$: C 64,42, H 4,73, N 9,39; encontrado: C 64,60, H 4,56, N 9,44.

Se disuelve cloruro de oxalilo (685 μl , 7,8 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 en un matraz seco en atmósfera de N_2 . El matraz se dispone en un baño de hielo seco/acetona, se añade gota a gota DMSO (1,11 ml, 15,6 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se agita durante 20 min. Se añade C7 (1,0 g, 6,7 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 y la reacción se agita durante 30 min a -78°C . Se añade TEA (4,7 ml, 33,5 mmol), la reacción se permite calentar a ta, se agita durante 1 h y se lava con 25 ml de NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se seca (K_2CO_3), se

filtra y se concentra a vacío hasta un sólido naranja. El material bruto se cromatografía con 50 g de gel de sílice (trama 230-400) eluyendo con 33% de AcOEt/hexano. Las fracciones con el compuesto deseado se combinan y se concentran proporcionando furo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (C8) en forma de un sólido blanco (86% de rendimiento). EM (IE) para $C_8H_5NO_2$, m/z : 147 (M)⁺.

Se disuelve C8 (850 mg, 5,8 mmol) en 10 ml de DMSO. Se añade KH_2PO_4 (221 mg, 1,6 mmol) en 3 ml de agua y después se añade $NaClO_2$ (920 mg, 8,2 mmol) en 7 ml de agua. La reacción se diluye con 25 ml de agua, se ajusta el pH a 10 con NaOH 2 N y la mezcla se extrae con 3 x 20 ml de éter. La fase combinada de éter se desecha. El pH de la fase acuosa se ajusta a 3,5 con HCl acuoso al 10% y se extrae con 13 x 10 ml de 10% de MeOH/ CH_2Cl_2 . La fase orgánica de MeOH/ CH_2Cl_2 se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a vacío hasta un aceite pálido. El DMSO residual se retira en corriente de N_2 a *ta*, proporcionando una pasta blanca. La pasta se disuelve en MeOH y se concentra hasta sequedad. El sólido blanco se lava con éter y se seca, proporcionando ácido furo[2,3-c]piridin-5-carboxílico (C9) (94% de rendimiento). EM (ISE) para $C_8H_5NO_3$, 162,8 (M-H)⁻.

Se añaden ácido C9 (1,96 g, 12,0 mmol), DIEA (6,27 ml, 36,0 mmol) y diclohidrato de *R*-(+)-3-aminoquinuclidina (2,42 g, 12,1 mmol) a DMF (60 ml), y la reacción se enfría en un baño de hielo. Se añade HATU (4,57 g, 12,0 mmol), la solución se permite calentar a *ta* durante 2,5 h y después se concentra a vacío. El residuo se agita con $NaHCO_3$ saturado (30 ml) durante 30 minutos, después se extrae con $CHCl_3$ (10 x 50 ml). La fase orgánica combinada se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. El material bruto se cromatografía con 130 g de gel de sílice empaquetado en suspensión, eluyendo con 0,5% de

hidróxido de amonio en 10% de MeOH/CHCl₃. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran hasta un residuo.

Formación de sal:

Sal monofumarato:

Ejemplo 1(a)(i):

Se disuelve la base libre (556 mg, 2,05 mmol) en 4 ml de isopropanol. Se disuelve ácido fumárico (238 mg, 2,05 mmol) en 0,5 ml de MeOH, la solución se diluye con 5 ml de acetona y la mezcla se añade en una adición a la solución de base libre. La reacción se agita durante 2 h, la suspensión densa se diluye con 10 ml de acetona y la mezcla se agita durante una noche. Se recoge el sólido, se lava con acetona fresca y se seca, proporcionando 680 mg (86%) del ejemplo 1(a)(i). RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,64, 1,85, 2,00, 2,22, 3,07, 3,25, 3,50, 4,32, 6,48, 7,21, 8,35, 8,41, 9,05 ppm. Anal. calc. para C₁₉H₂₁N₃O₆: C 58,91, H 5,46, N 10,85. Encontrado: C 58,78, H 5,50, N 10,79.

Ejemplo 1(a)(ii):

Se combinan la base libre (20,5 g) y ácido fumárico (8,93 g) con alcohol n-butilico (540 ml) y agua (22 ml). La mezcla se agita y se calienta a entre 70-80°C, produciendo una solución que se clarifica mediante filtración. La solución clarificada se enfría a entre 25-30°C y después se concentra mediante destilación a vacío hasta aproximadamente 330 ml de volumen, precipitando el ejemplo 1(a)(ii). La suspensión se agita a 70-80°C durante 14 horas y después se enfría a 23°C. Después de 1 hora de agitación adicional, se recoge el

ejemplo 1(a)(ii) mediante filtración y se lava con dos porciones de 50 ml de alcohol n-butílico. El ejemplo 1(a)(ii) se seca con un flujo de nitrógeno ambiental y después a vacío a 60°C, proporcionando 25,4 g del ejemplo 1(a)(ii) (87%).

Sal hemifumarato:

Ejemplo 1(b):

Se disuelve ácido fumárico (437 mg) en 15 g de IPA calentando a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C (temperatura de reactor de aproximadamente 72°C) en un reactor de 100 ml con camisa. En un reactor separado, se calienta la solución de base libre (19,98 g al 10% en peso/peso en IPA) a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C. Se fija la agitación aproximadamente a 145 rpm en ambos reactores. Una vez se disuelve todo el ácido fumárico, esta solución se transfiere a la solución de base libre mediante una pipeta de transferencia, manteniendo la temperatura a 72°C. La transferencia se completa en 10 minutos. Los sólidos empiezan a precipitar hacia el final de la transferencia. La suspensión se mantiene a 75°C durante 1 hora y se enfría a 20°C en 10 horas utilizando un gradiente de enfriamiento lineal. Se mantiene a 20°C durante 7 horas y después se descarga en un embudo de fritada de vidrio sinterizada de 60 ml de medio. La torta se lava con IPA (5 ml) y se seca con aire durante 15 minutos. Los sólidos se disponen en una estufa de vacío a 45°C y 94,8 kPa de vacío durante 24 horas.

El análisis HPLC del filtrado indica que el rendimiento molar del proceso es de aproximadamente un 87%. El análisis de las muestras sólidas extraídas justo después de la terminación de la transferencia de la solución ácida y

después de mantener 1 hora a 75°C muestra la sal hemifumarato. Los sólidos secados en estufa finales son también satisfactorios. La densidad bruta aproximada de los sólidos finales es de 0,28 g/cm³.

Ejemplo 1(b)(i)

Se disuelve ácido fumárico (437 mg) en 15 g de IPA calentando a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C (temperatura de reactor de aproximadamente 72°C) en un reactor de 100 ml con camisa. En un reactor separado, se calienta la solución de base libre (19,97 g al 10% en peso/peso en IPA) a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C. La agitación se fija aproximadamente a 145 rpm en ambos reactores. Una vez se disuelve todo el ácido fumárico en el primer reactor, esta solución se transfiere a la solución de base libre mediante una pipeta de transferencia, manteniendo la temperatura a 72°C. La transferencia se completa en 10 minutos. Los sólidos empiezan a precipitar hacia el final de la transferencia. La suspensión se mantiene aproximadamente a 75°C durante 1 hora y se enfría aproximadamente a 20°C durante aproximadamente 20 horas utilizando un gradiente de enfriamiento lineal. La temperatura se mantiene a 20°C durante aproximadamente 1 hora y después se descarga en un embudo de frita de vidrio sinterizada de 150 ml de medio. La torta se lava con 10 ml de IPA y se seca con aire durante aproximadamente 2 horas. Los sólidos se disponen en una estufa de vacío a 45°C y 94,8 kPa de vacío durante aproximadamente 24 horas.

El análisis HPLC del filtrado indica que el rendimiento molar del proceso es de aproximadamente un 87%. El análisis de las muestras sólidas extraídas

justo después de la terminación de la transferencia de la solución ácida y después de mantener 1 hora a 75°C mostró que eran la sal hemifumarato. Los sólidos secados en estufa finales satisfacen también todos los atributos de la sal hemifumarato. La densidad bruta aproximada de los sólidos finales es de 0,256 g/cm³.

Ejemplo 1(b)(ii)

Se disuelve ácido fumárico (437 mg) en 15 g de IPA calentando a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C (temperatura de reactor de aproximadamente 72°C) en un reactor de 100 ml con camisa. En un reactor separado, se disuelven 2,0 g de base libre cristalina en 20 g de IPA calentando a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C. La agitación se fija aproximadamente a 145 rpm en ambos reactores. Una vez se disuelve todo el ácido fumárico, la solución de base libre se transfiere a la solución ácida mediante una pipeta de transferencia, manteniendo la temperatura del reactor a 72°C. La transferencia se completa en 10 minutos. Los sólidos empiezan a precipitar antes de completarse la transferencia. La suspensión se mantiene aproximadamente a 75°C durante aproximadamente 1 hora y se enfría aproximadamente a 20°C durante aproximadamente 1 hora utilizando un gradiente de enfriamiento lineal. La temperatura de reactor se mantiene aproximadamente a 20°C durante aproximadamente 1 hora y después se descarga en un embudo de frita de vidrio sinterizada de 150 ml de medio. La torta se lava con 10 ml de IPA y se seca con aire durante aproximadamente 2 horas. Los sólidos se disponen en una estufa de vacío a 45°C y 94,8 kPa de vacío durante 24 horas.

El análisis HPLC del filtrado indica que el rendimiento molar del proceso es de aproximadamente un 95%. El análisis de las muestras sólidas extraídas justo después de la terminación de la transferencia de la solución ácida y después de mantener 1 hora a 75°C muestra que son la sal hemifumarato. Los sólidos secados en estufa finales satisfacen también todos los atributos de la sal hemifumarato.

Ejemplo 1(b)(iii)

Se disuelve ácido fumárico (339 mg) en 15 g de IPA calentando a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C (temperatura de reactor de aproximadamente 72°C) en un reactor de 100 ml con camisa. En un reactor separado, se disuelven 2,0 g de base libre cristalina en 20 g de IPA calentando a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C. La agitación se fija aproximadamente a 145 rpm en ambos reactores. Una vez se disuelve todo el ácido fumárico, la solución de base libre se transfiere a la solución ácida mediante una pipeta de transferencia, manteniendo la temperatura del reactor aproximadamente a 72°C. Los sólidos empiezan a precipitar antes de completar la transferencia. La suspensión se mantiene aproximadamente a 75°C durante aproximadamente 1 hora y se enfría aproximadamente a 20°C durante aproximadamente 5 horas utilizando un gradiente de enfriamiento lineal. La temperatura del reactor se mantiene aproximadamente a 20°C durante una noche y la mezcla de reacción se descarga en un embudo de frita de vidrio sinterizada de 150 ml de medio. La torta se lava con 10 ml de IPA y se seca con aire durante aproximadamente 2 horas. Los sólidos se disponen en una estufa de vacío a 45°C y 94,8 kPa de vacío durante 24 horas.

El análisis HPLC del filtrado indica que el rendimiento molar del proceso es de aproximadamente un 89%. El análisis de las muestras sólidas extraídas justo después de la terminación de la transferencia de la solución ácida y después de mantener 1 hora a 75°C mostró que eran la sal hemifumarato. Los sólidos secados en estufa finales satisfacen también todos los atributos de la sal hemifumarato.

Ejemplo 1(b)(iv)

Se disuelve ácido fumárico (485 mg) en 15 g de IPA calentando a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C (temperatura de reactor de aproximadamente 72°C) en un reactor de 100 ml con camisa. En un reactor separado, se disuelven 2,0 g de base libre cristalina en 20 g de IPA calentando a una temperatura de camisa de aproximadamente 75°C. La agitación se fija aproximadamente a 145 rpm en ambos reactores. Una vez se disuelve todo el ácido fumárico, la solución de base libre se transfiere a la solución ácida mediante una pipeta de transferencia durante aproximadamente 10 minutos, manteniendo la temperatura del reactor aproximadamente a 72°C. Los sólidos empezaron a precipitar antes de completarse la transferencia. La suspensión se mantiene aproximadamente a 75°C durante aproximadamente 1 hora y se enfría aproximadamente a 20°C durante aproximadamente 5 horas utilizando un gradiente de enfriamiento lineal. La temperatura del reactor se mantiene aproximadamente a 20°C durante aproximadamente 1 hora y la mezcla de reacción se descarga en un embudo de fritas de vidrio sinterizado de 150 ml de medio. La torta se lava con 10 ml de IPA y se seca con aire durante aproximadamente 2 horas. Los sólidos se disponen en una estufa de vacío a

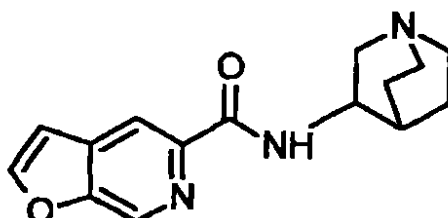
45°C y 94,8 kPa de vacío durante 24 horas.

El análisis HPLC del filtrado indica que el rendimiento molar del proceso es de aproximadamente un 91,5%. El análisis de las muestras sólidas extraídas justo después de la terminación de la transferencia de la solución ácida y después de mantener 1 hora a 75°C mostró que eran la sal hemifumarato. Los sólidos secados en estufa finales satisfacen también todos los atributos de la sal hemifumarato.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una sal de fumarato de un compuesto de fórmula I:



o composición farmacéutica, mezcla racémica o enantiómero puro del mismo, a condición de que la sal sea la sal fumarato del mismo.

2. La sal de la reivindicación 1, en la que el compuesto es una sal monofumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida.

3. La sal de la reivindicación 2, en la que la sal es cristalina y tiene además picos de difracción característicos a 18,90 y 24,97 grados dos theta en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

4. La sal de la reivindicación 3, en la que los cristales tienen picos de difracción característicos a 18,21, 18,90 y 24,97 grados dos theta.

5. La sal de la reivindicación 1, en la que el compuesto es una sal hemifumarato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-*c*]piridin-5-

carboxamida.

6. La sal de la reivindicación 5, en la que la sal es cristalina y tiene además picos de difracción característicos a 19,84 y 24,83 grados dos teta en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

7. La sal de la reivindicación 5, en la que los cristales tienen picos de difracción de rayos X en polvo característicos a 17,59, 18,43, 19,84, 22,74 y 24,83 grados dos teta en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

8. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la sal tiene menos de un 0,3% de agua.

9. La sal de la reivindicación 8, en la que la sal tiene menos de un 0,2% de agua.

10. La sal de la reivindicación 8, en la que la sal tiene menos de un 0,1% de agua.

11. Una composición farmacéutica que comprende la sal fumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y opcionalmente un agente antipsicótico.

12. Uso de la sal fumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para preparar un medicamento para tratar una enfermedad o afección en

14. Una preparación de sal monofumarato, que comprende disolver la base libre en un alcohol calentando;
añadir al menos 1 eq. de ácido fumárico;
precipitar la sal de la solución; y

carboxamida.

6. La sal de la reivindicación 5, en la que la sal es cristalina y tiene además picos de difracción característicos a 19,84 y 24,83 grados dos teta en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

7. La sal de la reivindicación 5, en la que los cristales tienen picos de difracción de rayos X en polvo característicos a 17,59, 18,43, 19,84, 22,74 y 24,83 grados dos teta en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

8. La sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la sal tiene menos de un 0,3% de agua.

9. La sal de la reivindicación 8, en la que la sal tiene menos de un 0,2% de agua.

10. La sal de la reivindicación 8, en la que la sal tiene menos de un 0,1% de agua.

11. Una composición farmacéutica que comprende la sal fumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y opcionalmente un agente antipsicótico.

12. Uso de la sal fumarato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para preparar un medicamento para tratar una enfermedad o afección en

un mamífero necesitado de ello, en el que el mamífero recibiría alivio sintomático por la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal fumarato.

13. El uso de la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección es síntomas de déficit cognitivo y de atención de la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada a enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (alteración cognitiva leve), demencia senil, esquizofrenia, psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, depresión, trastornos del ánimo y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de la personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de comportamiento y cognitivos en general y asociados a tumores cerebrales, complejo de demencia por SIDA, demencia asociada a síndrome de Down, demencia asociada a cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno de estrés postraumático, desregulación de la ingesta de alimento incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados al abandono del tabaco y al abandono de fármacos dependientes, síndrome de Gilles de la Tourette, glaucoma, neurodegeneración asociada a glaucoma, o síntomas asociados al dolor.

14. Una preparación de sal monofumarato, que comprende disolver la base libre en un alcohol calentando;

añadir al menos 1 eq. de ácido fumárico;

precipitar la sal de la solución; y

recoger, opcionalmente lavar la sal, y secar la sal.

15. Una preparación de sal hemifumarato, que comprende disolver la base libre en un alcohol calentando;

añadir al menos 1 eq. de ácido fumárico;

precipitar la sal de la solución; y

recoger, opcionalmente lavar la sal, y secar la sal.

Resumen

La invención proporciona sales fumarato de *N*-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida, composiciones, mezclas racémicas o enantiómeros puros de las mismas, y la preparación de las mismas. Las sales fumarato son útiles para tratar enfermedades o afecciones en los que se sabe que está implicado $\alpha 7$.

129
125

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: Lumb, Trevor J.
URQUHART-DYKES & LORD
c/o SIMPSON, Allen J.
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRAN BRETAÑA

Sello de Recibido URQUHART-DYKES & LORD de fecha 22 de Marzo de 2005, London

Fecha de envío: 17/03/2005

Referencia del solicitante o representante: 1126/700114

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05607

Fecha de presentación internacional: 01/12/2003

Fecha de prioridad: 06/12/2002

Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC et al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: + 31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Lafitte-de Jong, S.
Tel: +31 70 340-4827

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: 1127/700114
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05607
Fecha de presentación internacional: 01/12/2003
Fecha de prioridad: 06/12/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
C07D519/00
Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 4 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

____ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de ____ hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. ☒ Base para la opinión
- II. ☐ Prioridad
- III. ☐ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 28/01/2004

Fecha de elaboración de este reporte: 17/03/2005

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas

Tel: +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl

Fax: + 31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Diederren, J.

Tel: +31 70 340-1097

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05607

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-40 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-15 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: ,el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2c):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunta a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-13
No: Reivindicaciones 14,15

Nivel Inventivo (NI) Si: Reivindicaciones 1-13
No: Reivindicaciones 14,15

Aplicación Industrial (AI) Si: Reivindicaciones 1-15
No: Reivindicaciones

2. Anterioridades y aclaraciones
ver hoja anexa

**REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA**

Solicitud Internacional No. PCT/IB 03/05607

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: EP-A-0 285 671 (ASAHI CHEMICAL IND) 12 October 1988 (1988-10-12)

Re Sección V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) PCT, debido a que la materia de las reivindicaciones 14, 15 no es novedosa en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

Las Reivindicaciones 14 y 15 de la presente solicitud tratan de preparaciones de sales mono-fumarato y hemifumarato. Estas reivindicaciones no pueden considerarse novedosas debido a que existen diversas preparaciones que conducen tanto al hemi como al mono fumaratos. En el caso de que estas reivindicaciones fueran dependientes de los compuestos de fórmula 1 (reivindicación 1), estas reivindicaciones se podrían considerar novedosas e inventivas sobre el estado de la técnica.

La reivindicación 1 se considera novedosa e inventiva sobre el estado de la técnica. El estado de la técnica más cercano es el documento D1, el cual divulga compuestos de piridina condensados, los cuales son utilizados en drogas psicotrópicas. La diferencia de los compuestos de D1 con los compuestos de la presente solicitud es que los compuestos en D1 tienen un benceno adicional condensado al grupo tiofeno o furano. El estado de la técnica más cercano está citado en la Tabla 15-1, no. 4. El grupo azabíciclo [2.2.2] oct-3-il está presente en el grupo amida.

El problema a ser resuelto por el solicitante consistía en proveer una solución alternativa para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y otras enfermedades "neuro". Una persona medianamente versada en el arte no llegaría a la solución de la presente solicitud tomando como base el documento D1, ya que no tendría el incentivo de tratar compuestos que no fueran benceno-condensados y sustituir el grupo amida con el grupo específico 1-azabíciclo [2.2.2] oct-3-il.

Por lo tanto se considera que la reivindicación 1 es inventiva con respecto al Artículo 33(3) PCT.

Las reivindicaciones 11-13 se relacionan con composiciones farmacéuticas y usos de compuestos inventivos de fórmula 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones se consideran inventivas con respecto al Artículo 33(3) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

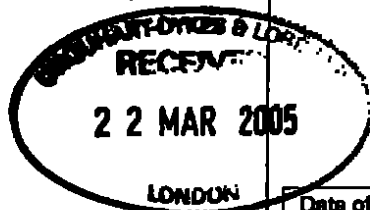
131 128

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LUMB J. Trevor
URQUHART-DYKES & LORD
c/o SIMPSON, Allen J.
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

17.03.2005

Applicant's or agent's file reference
1126/700114

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/05607

International filing date (day/month/year)
01.12.2003

Priority date (day/month/year)
06.12.2002

Applicant
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Lafitte-de Jong, S
Tel. +31 70 340-4627



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1126/700114		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/IB 03/05607		International filing date (day/month/year) 01.12.2003	Priority date (day/month/year) 06.12.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D519/00			
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC et al.			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains Indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the International application			
Date of submission of the demand 28.01.2004		Date of completion of this report 17.03.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016		Authorized Officer Diederien, J Telephone No. +31 70 340-1097 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB 03/05607

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-40 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B 03/05607**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	14,15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	14,15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/05607

Reference is made to the following document:

D1: EP-A-0 285 671 (ASAHI CHEMICAL IND) 12 October 1988 (1988-10-12)

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 14, 15 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Claims 14 and 15 of the present application deal with preparations of mono-fumarate and hemifumarate salts. These claims can never be considered novel as there are many preparations leading to hemi as well as mono fumarates. In the case that these claims are dependent on the compounds of formula 1 (claim 1), these claims are considered novel and inventive over the prior art.

Claim 1 is considered novel and inventive over the prior art. The closest prior art is document D1 which discloses condensed pyridine compounds which are used as psychotropic drugs. The difference of the compounds of D1 with the compounds of the present application is that the compounds in D1 have an extra benzene condensed to the thiophene or furan group. The closest prior art is cited in Table 15-1, no. 4. The difference of this compound (apart from the condensed ring) is that no 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl group is present on the amide group.

The problem to be solved by the applicant was to provide an alternative solution for the treatment of neurodegenerative diseases like Alzheimer and other "neuro" diseases. A skilled person would not come to the solution of the present application, starting from the document D1 as he would not have an incentive to try non-benzene-condensed compounds and to substitute the amide with a specific 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl group.

It is therefore considered that claim 1 is inventive with respect to Article 33(3) PCT.

Claims 11-13 are related to pharmaceutical compositions and uses of inventive compounds of formula 1. These claims are therefore also considered inventive with respect to Article 33(3) PCT.

Copy for the Elected Office (EO/EP)
PATENT COOPERATION TREATY

1 CT/IB2003/005807

30

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE
(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUMB, J., Trevor
c/o Simpson, Alison
Unquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
United Kingdom

Date of filing (day/month/year) 14 December 2004 (14.12.2004)		
Applicant's or agent's file reference 1128/700114	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/IB2003/005807	International filing date (day/month/year) 01 December 2003 (01.12.2003)	
1. The following indicators appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address PHARMACIA & UPJOHN COMPANY 301 Henrietta Kalamazoo, MI 49001 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 616-833-7748	
	Facsimile No. 616-833-8897	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC 301 Henrietta Kalamazoo, MI 49001 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
EPD - C3 1	Telephone No. 616-833-7748	
27.12.2004	Facsimile No. 616-833-8897	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 28, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.00		Authorized officer V. BLANC Telephone No. (41-22) 338.8888

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 03/05607

134

137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D519/00 A61K31/4545 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)

IPC 7 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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 285 671 A (ASAHI CHEMICAL IND) 12 October 1988 (1988-10-12) page 83	1,11,12, 14,15.
P,X	WO 02/100857 A (GROPPI VINCENT E JR ; UPJOHN CO (US); WISHKA DONN G (US); REITZ STEVEN) 19 December 2002 (2002-12-19) example 4	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

12 March 2004

Date of mailing of the International search report

24/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenthuis 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 03/05607

138

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0285671	A	12-10-1988	JP 1936078 C	26-05-1995
			JP 6067942 B	31-08-1994
			JP 63096188 A	27-04-1988
			JP 1936079 C	26-05-1995
			JP 6067943 B	31-08-1994
			JP 63096189 A	27-04-1988
			DE 3752373 D1	09-10-2003
			EP 0285671 A1	12-10-1988
			WO 8802751 A1	21-04-1988
			US 5126448 A	30-06-1992
WO 02100857	A	19-12-2002	CA 2445467 A1	19-12-2002
			WO 02100857 A1	19-12-2002
			US 2003045540 A1	06-03-2003

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

[Handwritten signature]
JUNIO 02 DE 2005

137 140

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

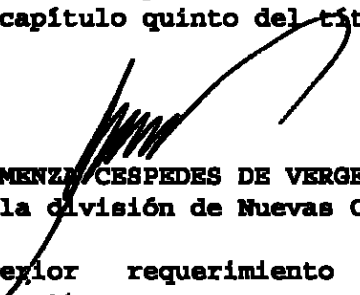
REFERENCIA	Radicación No.	5 53846
	Solicitud internacional	IB2003/005607
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	7104

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 AGO. 2005
adpal