



No. 12-111727- -00000-0000

Fecha: 2012-07-04 15:13:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO 3,6-DIAZABICICLO[3.1.1]HEPTANOS COMO LIGANDOS
DE RECEPTORES NICOTÍNICOS NEURONALES DE
ACETILCOLINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TARGACEPT, INC

DOMICILIO Winston-Salem, North Carolina 27101-4165, USA

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTA, D.C. 03 de julio de 2012



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-111727- -00000-0000

Fecha: 2012-07-04 15:13:32
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

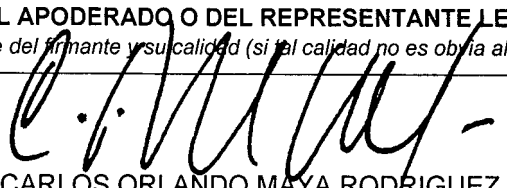
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 271

Radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/058836	Fecha 2010/12/03
Publicación Internacional No.		WO 2011/071758 A1	Fecha 2011/06/16
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
3,6-DIAZABICICLO[3.1.1]HEPTANOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS NEURONALES DE ACETILCOLINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. TARGACEPT, INC			EXTRANJERA
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101-4165,	
CIUDAD		Winston-Salem	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Carolina del Norte	
PAÍS DE RESIDENCIA		USA	
No. TELÉFONO			
CORREO ELECTRÓNICO			
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1 AKIREDDY		Srinivasa Rao	US
2.BHATTI		Balwinder Singh	US
3. HEEMSTRA		Ronald Joseph	US
4.MURTHY		Srinivasa V	US
5.STRACHAN		Jon-Paul	GB
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1 US	North Carolina 27104	Winston-Salem	5829 Fox Point Circle, Winston-Salem,
2.US	North Carolina 27106	Winston-Salem	2536 Polo Road, Winston-Salem
3 US	North Carolina 27023	Lewisville	1145 Norwood Lane, Lewisville
4.US	North Carolina 27023	Lewisville	5337 Hidden Stream Drive, Lewisville
5.US	North Carolina 27215	Burlington	1871 Dunbar Place, Burlington.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
MAYA RODRIGUEZ		Carlos Orlando	C.C.17117818 T.P.17.402
DIRECCIÓN		Cra. 13 A No. 28-38 Ofc. 230 MZ 2 PARQUE BAVARIA	
CIUDAD		BOGOTÁ D.C.	
PAÍS		COLOMBIA	
No. TELÉFONO		3 419841	
CORREO ELECTRÓNICO		consultas@tmtamayo.net	
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT				
1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6 XIAO		Yunde	US	
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6 2079 Waterford Village Drive		Clemmons	North Carolina	USA
7.				
8.				
9.				
10.				
11				
12				
8	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. USA		US	61/267.218	2009-12-07
2.				
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		N° 12-0061076	Fecha 20-06-2012
	COMPROBANTE POR REIVINDICACIÓN ADICIONAL A 10		No. 12-0061078	Fecha: 20-06-2012
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
				
CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ (Apoderado)				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 94		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 18		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 06		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0061076	
				Bogotá D.C., Junio 20 de 2012 - 10:50:52	
RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS				NI 830.091.650	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455196582	20/06/2012	2.060.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO		Vr CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00		590.000.00
					\$590.000.00
			=====		
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
--					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-111727 - -00000-0000					
Fecha: 2012-07-04 15:13:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Junio 20 de 2012 - 10:50:52					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0061078	
				Bogotá D.C., Junio 20 de 2012 - 10:50:52	
RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS				NI 830.091.650	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455196582	20/06/2012	2.060.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
8 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	240.000.00	
				\$240.000.00	
=====					
SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-111727- -00000-0000					
Fecha: 2012-07-04 15:13:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Junio 20 de 2012 - 10:50:52					

Peder



N 014024347

FOLIO 1.479.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO SETECIENTOS TREINTA

Y DOS.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a cuatro de agosto de dos mil once, ante mi, Escribano Autorizante, **COMPARECE** don **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, Libreta de Enrolamiento número 4.526.965, domiciliado en Bartolomé Mitre 226, 4º piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona de mi conocimiento, doy fe, así como que **DICE**: I.- Que por escritura del día de la fecha, pasada ante mí al folio 1.477 del Protocolo de este Registro, se protocolizó un **Poder** otorgado por **TARGACEPT, INC.**, con domicilio en 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, NC 27101, USA, a su favor, el que transcripto en sus partes pertinentes **DICE**: " ... Los abajo firmantes - **TARGACEPT, INC.** - domiciliados en - 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, NC 27101, USA - por el presente otorgan a **DANIEL GOYTIA** domiciliado en Buenos Aires, Argentina, poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean estas administrativas y/o judiciales, la obtención de **"MARCAS, PATENTES, MODELOS Y DISEÑOS EN PAISES LATINOAMERICANOS Y DEL SUDESTE ASIATICO"** y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facul-



N 014024347

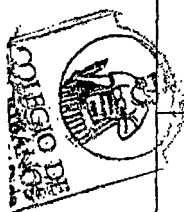
de la Ciudad de Buenos Aires

tad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que
las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no
limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan
autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la
ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presen-
te poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente o que en el futuro se pro-
mulgue. Este poder ratifica todo acto anterior de nuestros apoderados referido a
derechos de propiedad industrial.- Este documento tiene validez a partir del 27 de
abril de 2011 ... "- LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes perti-
nentes del mandato relacionado.- II.- El compareciente continúa diciendo que viene
por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las faculta-
des, a favor de "**CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS**" y/o Carlos Orlando Maya
Rodriguez y/o Jonathan Velásquez Sepúlveda, identificado con la Cédula de
Ciudadanía No. 1116238813 y la Tarjeta Profesional No. 199.083 y/o Luis Fer-
nando Pinzon Galindo y/o Gustavo Calderon Rosero, con domicilio en Carrera
13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, COLOM-
BIA, para actuar exclusivamente en COLOMBIA, con todas y cada una de las facul-
tades enumeradas precedentemente.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, aceptó y
firmó, por ante mi, doy fe.- "**SIGUE UNA FIRMA**".- Esta mi sello.- Ante mi: **ALEJAN-**
DRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al
folio 1.479 del Protocolo del Registro 1331 a mi cargo.- **PARA LOS APODERADOS**
expido esta **PRIMERA COPIA** en UNA FOJA de Actuación Notarial números N°
014024347 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3637
ESCRIBANO PUBLICO



L 010295840



EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **110810422849/C** La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Miércoles 10 de Agosto de 2011

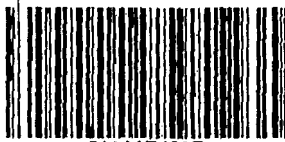
16
ESC. HUGO DANIEL HADIS
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



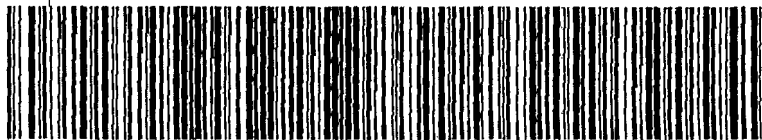
MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

MARTA SUSANA LIOY
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y CITA

LA PRESENTE LEGALIZACIÓN TIENE
COMO UNICO EFECTO AUTENTICAR
LA FIRMA Y CARÁCTER DEL OTORGANTE
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



2011154817



9B22B3473A782479FD594FD0209D4990



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 June 2011 (16.06.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/071758 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 487/08 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/058836

(22) International Filing Date:

3 December 2010 (03.12.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/267,218 7 December 2009 (07.12.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TARGACEPT, INC.** [US/US]; 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101-4165 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **AKIREDDY, Srinivasa Rao** [US/US]; 5829 Fox Point Circle, Winston-Salem, North Carolina 27104 (US). **BHATTI, Balwinder Singh** [US/US]; 2536 Polo Road, Winston-Salem, North Carolina 27106 (US). **HEEMSTRA, Ronald Joseph** [US/US]; 1145 Norwood Lane, Lewisville, North Carolina 27023 (US). **MURTHY, Srinivasa V.** [US/US]; 5337 Hidden Stream Drive, Lewisville, North Carolina 27023 (US). **STRACHAN, Jon-Paul** [GB/US]; 1871 Dunbar Place, Burlington, North Carolina 27215 (US). **XIAO, Yunde** [US/US]; 2079 Waterford Village Drive, Clemmons, North Carolina 27012 (US).(74) Agent: **FIX, Amy H.**; Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC, Attn: Patent Docketing, P.O. Box 7037, Atlanta, Georgia 30357 (US).

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

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

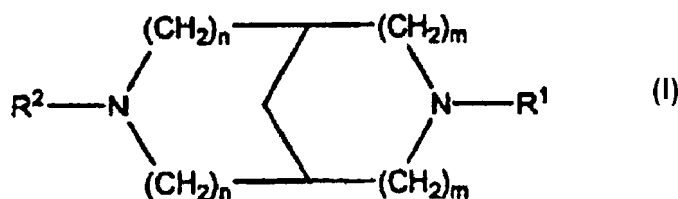
Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

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

(54) Title: 3,6-DIAZABICYCLO[3.1.1]HEPTANES AS NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds that bind to and modulate the activity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors (NNRs), to processes for preparing these compounds, to pharmaceutical compositions containing these compounds, and to methods of using these compounds for treating a wide variety of conditions and disorders, including those associated with dysfunction of the central nervous system (CNS). The present invention includes compounds which bind with high affinity to NNRs of either the $\alpha 4 \beta 2$ subtype, or the $\alpha 6$ -containing subtype, or both NNR subtypes. Formula (I), wherein: each m is identical and is 0 or 1; each n is identical and is 0 or 1; when each m is 0, then each n is 1; when each m is 1, then each n is 0; R¹ is -C(O)-R³, -C(O)O-R³, -C(O)NH-R³, -C(O)-(CH₂)_q-X-R³, -C(O)O-(CH₂)_q-X-R³, or -C(O)NH-(CH₂)_q-X-R³; q is 1, 2, 3, 4, 5, or 6; X is -O-, -S-, -NH-, or -NHC(O)-; R² is H or alkyl; R³ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic.

3,6-DIAZABICYCLO[3.1.1]HEPTANES AS NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

Field of the Invention

5 The present invention relates to compounds that bind to and modulate
the activity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors, to processes for
preparing these compounds, to pharmaceutical compositions containing
these compounds, and to methods of using these compounds for treating a
wide variety of conditions and disorders, including those associated with
10 dysfunction of the central nervous system (CNS).

Background of the Invention

The therapeutic potential of compounds that target neuronal nicotinic
receptors (NNRs), also known as nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs),
has been the subject of several reviews. See, for example, Arneric et al.,
15 *Biochem. Pharmacol.* **74**: 1092 (2007), Breining et al., *Ann. Rep. Med. Chem.*
40: 3 (2005), Hogg and Bertrand, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **3**:
123 (2004), Suto and Zacharias, *Expert Opin. Ther. Targets* **8**: 61 (2004),
Dani et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**: 1837 (2004), Bencherif and Schmitt,
Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord. **1**: 349 (2002), Yang et al., *Acta*
20 *Pharmacol. Sin.* **30**(6): 740-751 (2009). Among the kinds of indications for
which NNR ligands have been proposed as therapies are cognitive disorders,
including Alzheimer's disease, attention deficit disorder, and schizophrenia
(Biton et al., *Neuropsychopharm.* **32**: 1 (2007), Boess et al., *J. Pharmacol.*
Exp. Ther. **321**: 716 (2007), Hajos et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**: 1213
25 (2005), Newhouse et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* **4**: 36 (2004), Levin and
Rezvani, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 423 (2002), Graham et
al., *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 387 (2002), Ripoll et al., *Curr.*
Med. Res. Opin. **20**(7): 1057 (2004), and McEvoy and Allen, *Curr. Drug*
Targets: CNS Neurol. Disord. **1**: 433 (2002)); pain and inflammation (Decker
30 et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **4**(3): 369 (2004), Vincler, *Expert Opin. Invest.*
Drugs **14**(10): 1191 (2005), Jain, *Curr. Opin. Inv. Drugs* **5**: 76 (2004), Miao et
al., *Neuroscience* **123**: 777 (2004)); depression and anxiety (Shytle et al.,
Mol. Psychiatry **7**: 525 (2002), Damaj et al., *Mol. Pharmacol.* **66**: 675 (2004),
Shytle et al., *Depress. Anxiety* **16**: 89 (2002)); neurodegeneration (O'Neill et
35 al., *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 399 (2002), Takata et al., *J.*
Pharmacol. Exp. Ther. **306**: 772 (2003), Marrero et al., *J. Pharmacol. Exp.*
Ther. **309**: 16 (2004)); Parkinson's disease (Bordia et al., *J. Pharmacol. Exp.*

Ther. **327**: 239 (2008), Jonnala and Buccafusco, *J. Neurosci. Res.* **66**: 565 (2001)); addiction (Dwoskin and Crooks, *Biochem. Pharmacol.* **63**: 89 (2002), Coe et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15(22)**: 4889 (2005)); obesity (Li et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **3**: 899 (2003)); and Tourette's syndrome (Sacco et al., *J. Psychopharmacol.* **18(4)**: 457 (2004), Young et al., *Clin. Ther.* **23(4)**: 532 (2001)).

There exists a heterogeneous distribution of nAChR subtypes in both the central and peripheral nervous systems. For instance, the $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6$ containing, $\alpha 7$, and $\alpha 3\beta 2$ subtypes are predominant in vertebrate brain, whereas the $\alpha 3\beta 4$ subtype is predominate at the autonomic ganglia, and the $\alpha 1\beta 1\delta \gamma$ and $\alpha 1\beta 1\delta \epsilon$ subtypes are predominant at the neuromuscular junction (see Dwoskin et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* **10**: 1561 (2000) and Holliday et al. *J. Med. Chem.* **40(26)**, 4169 (1997)). Compounds which selectively target the CNS predominant subtypes have potential utility in treating various CNS disorders. However, a limitation of some nicotinic compounds is that they lack the selectivity required to preferentially target CNS receptors over receptor located in the muscle and ganglion. Such drugs are often associated with various undesirable side effects. Therefore, there is a need to have compounds, compositions, and methods for preventing or treating various conditions or disorders where the compounds exhibit a high enough degree of nAChR subtype specificity to elicit a beneficial effect, without significantly affecting those receptor subtypes which have the potential to induce undesirable side effects, including, for example, appreciable activity at cardiovascular and skeletal muscle sites.

Summary of the Invention

The present invention includes compounds which bind with high affinity to NNRs of either the $\alpha 4\beta 2$ subtype, or the $\alpha 6$ -containing subtype, or both NNR subtypes. The present invention also relates to pharmaceutically acceptable salts prepared from these compounds.

The present invention includes pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The pharmaceutical compositions of the present invention can be used for treating or preventing a wide variety of conditions or disorders, particularly those disorders mediated by nicotinic acetylcholine receptors.

The present invention includes a method for treating, preventing, delaying the onset of, or slowing the progression of disorders mediated by nicotinic acetylcholine receptors, in mammals in need of such treatment. The methods involve administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, including a salt thereof, or a pharmaceutical composition that includes such compounds.

Brief Description of the Figures

Figure 1 illustrates a dose effect curve of Compound A (3-cyclopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1], as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salt) and nicotine on TH positive neurons after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

Figure 2 illustrates a dose effect curve of Compound A (3-cyclopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1], as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salt) and nicotine on total TH neurite length after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

Figure 3 illustrates a dose effect curve of Compound B (3-ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1], as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salt) and nicotine on TH positive neurons after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

Figure 4 illustrates a dose effect curve of Compound B (3-ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1], as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salt) and nicotine on total TH neurite length after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

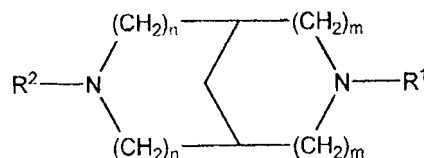
Figure 5 illustrates a dose effect curve of BDNF (50 ng/ml) and nicotine (10nM) on TH positive neurons after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

Figure 6 illustrates a dose effect curve of BDNF (50 ng/ml) and nicotine (10nM) on total TH neurite length after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

Detailed Description of the Invention

I. Compounds

The present invention includes compounds of Formula I:



Formula I

wherein:

each m is identical and is 0 or 1;

5 each n is identical and is 0 or 1;

when each m is 0, then each n is 1;

when each m is 1, then each n is 0;

R¹ is

10 -C(O)-R³,
-C(O)O-R³,
-C(O)NH-R³,
-C(O)-(CH₂)ₑ-X-R³,
-C(O)O-(CH₂)ₑ-X-R³, or
-C(O)NH-(CH₂)ₑ-X-R³;

15 q is 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

X is -O-, -S-, -NH-, or -NHC(O)-;

R² is H or alkyl;

R³ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;

20 each R³ individually may be optionally substituted with one or more alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryloxy, amino, amido, heteroaryl, halogen, hydroxyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, heterocyclic, or alkylamido substituents;

25 with the proviso that Formula I does not include the following compounds:

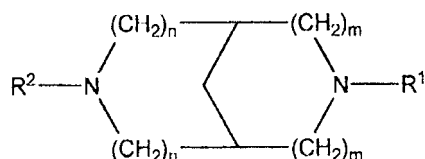
3-ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane,

6-ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane,

6-tert-butoxycarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 The present invention includes compounds of Formula I:



Formula I

wherein:

each m is identical and is 0 or 1;

5 each n is identical and is 0 or 1;

when each m is 0, then each n is 1;

when each m is 1, then each n is 0;

R¹ is

- 10
- C(O)-R^{3A},
 - C(O)O-R^{3B},
 - C(O)NH-R^{3C},
 - C(O)-(CH₂)_q-X-R^{3C},
 - C(O)O-(CH₂)_q-X-R^{3C}, or
 - C(O)NH-(CH₂)_q-X-R^{3C};

15 q is 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

X is -O-, -S-, -NH-, or -NHC(O)-;

R² is H or alkyl;

when R² is H, then R^{3A} is methyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;

20 when R² is alkyl, then R^{3A} is methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;

when R² is H and each m is 0 and each n is 1, then R^{3B} is methyl, ethyl, propyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, pentyl, hexyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;

25 when R² is H and each m is 1 and each n is 0, or when R² is alkyl, then R^{3B} is methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;

30 each R^{3C} individually is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;

each R³ individually may be optionally substituted with one or more alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryloxy, amino, amido, heteroaryl, halogen,

hydroxyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, heterocyclic, or alkylamido substituents;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, a compound is selected from the group consisting

5 of:

3-methylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-isopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-cyclopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-propoxycarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

10 3-isopropoxycarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-methoxyethoxycarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-(2-fluoroethoxy)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-(2-bromofuran-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-(3-bromofuran-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

15 3-(3-chlorofuran-2-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-(isoxazol-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-(2-methoxyethyl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-(2,2,2-trifluoroethyl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

3-(tetrahydrofuran-3-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

20 6-(2-chlorofuran-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

6-(2-bromofuran-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

6-cyclobutylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

6-(2-methoxyethyl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

cis-3-(2-fluorocycloprop-1-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

25 trans-3-(2-fluorocycloprop-1-yl)carbonyl-3,6-

diazabicyclo[3.1.1]heptane;

cis-6-(2-fluorocycloprop-1-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

and

trans-6-(2-fluorocycloprop-1-yl)carbonyl-3,6-

30 diazabicyclo[3.1.1]heptane;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the present invention is compound, 3-cyclopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane, Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35 One aspect of the present invention includes a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

One aspect of the present invention includes a method for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors comprising the administration of a compound of the present invention. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 4\beta 2$ subtype. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 6$ -containing subtype. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are a combination of the $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 6$ -containing subtypes.

One aspect of the present invention includes use of a compound of the present invention for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors comprising the administration of a compound of the present invention. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 4\beta 2$ subtype. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 6$ -containing subtype. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are a combination of the $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 6$ -containing subtypes.

One aspect of the present invention includes a compound of the present invention for use as an active therapeutic substance. One aspect, thus, includes a compound of the present invention for use in the treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors comprising the administration of a compound of the present invention. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 4\beta 2$ subtype. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 6$ -containing subtype. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are a combination of the $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 6$ -containing subtypes.

The scope of the present invention includes all combinations of aspects and embodiments.

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

As used throughout this specification, the preferred number of atoms, such as carbon atoms, will be represented by, for example, the phrase " C_{x-y} alkyl," which refers to an alkyl group, as herein defined, containing the specified number of carbon atoms. Similar terminology will apply for other preferred terms and ranges as well. Thus, for example, C_{1-6} alkyl represents a straight or branched chain hydrocarbon containing one to six carbon atoms.

As used herein the term "alkyl" refers to a straight or branched chain hydrocarbon, which may be optionally substituted, with multiple degrees of substitution being allowed. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, n-butyl, tert-butyl, isopentyl, and n-pentyl.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a fully saturated optionally substituted monocyclic, bicyclic, or bridged hydrocarbon ring, with multiple degrees of substitution being allowed. Exemplary "cycloalkyl" groups as used herein include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl.

As used herein, the term "heterocycle" or "heterocyclyl" refers to an optionally substituted mono- or polycyclic ring system, optionally containing one or more degrees of unsaturation, and also containing one or more heteroatoms, which may be optionally substituted, with multiple degrees of substitution being allowed. Exemplary heteroatoms include nitrogen, oxygen, or sulfur atoms, including N-oxides, sulfur oxides, and dioxides. Preferably, the ring is three to twelve-membered, preferably three- to eight-membered and is either fully saturated or has one or more degrees of unsaturation. Such rings may be optionally fused to one or more of another heterocyclic ring(s) or cycloalkyl ring(s). Examples of "heterocyclic" groups as used herein include, but are not limited to, tetrahydrofuran, pyran, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, piperidine, pyrrolidine, morpholine, tetrahydrothiopyran, and tetrahydrothiophene.

As used herein, the term "aryl" refers to a single benzene ring or fused benzene ring system which may be optionally substituted, with multiple degrees of substitution being allowed. Examples of "aryl" groups as used include, but are not limited to, phenyl, 2-naphthyl, 1-naphthyl, anthracene, and phenanthrene. Preferable aryl rings have five- to ten-members.

As used herein, a fused benzene ring system encompassed within the term "aryl" includes fused polycyclic hydrocarbons, namely where a cyclic hydrocarbon with less than maximum number of noncumulative double bonds, for example where a saturated hydrocarbon ring (cycloalkyl, such as a cyclopentyl ring) is fused with an aromatic ring (aryl, such as a benzene ring) to form, for example, groups such as indanyl and acenaphthalenyl, and also includes such groups as, for non-limiting examples, dihydronaphthalene and tetrahydronaphthalene.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to a monocyclic five to seven membered aromatic ring, or to a fused bicyclic aromatic ring system comprising two of such aromatic rings, which may be optionally substituted, with multiple degrees of substitution being allowed. Preferably, such rings contain five- to ten-members. These heteroaryl rings contain one or more nitrogen, sulfur, and/or oxygen atoms, where N-oxides, sulfur oxides, and dioxides are permissible heteroatom substitutions. Examples of "heteroaryl" groups as used herein include, but are not limited to, furan, thiophene, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, thiazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiadiazole, isothiazole, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, benzofuran, benzoxazole, benzothiophene, indole, indazole, benzimidazole, imidazopyridine, pyrazolopyridine, and pyrazolopyrimidine.

As used herein, multiple degrees of substitution includes substitution with one or more alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_1C(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_dNR^bC(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_{1-6}NR^bSO_2R^a$, $-OC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, or $-NR^2SO_2R^3$; where each R^a and R^b individually is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, or arylalkyl, or R^a and R^b can combine with the atoms to which they are attached to form a 3- to 10- membered ring. Thus, as one example, Cy may be pyridinyl which may be substituted first by a halogen, such as F, and second by an alkoxy, such as $-OCH_3$.

As used herein the term "halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine, or iodine.

As used herein the term "haloalkyl" refers to an alkyl group, as defined herein, which is substituted with at least one halogen. Examples of branched or straight chained "haloalkyl" groups as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, and t-butyl substituted independently with one or more halogens, for example, fluoro, chloro, bromo, and iodo. The term "haloalkyl" should be interpreted to include such substituents as perfluoroalkyl groups such as $-CF_3$.

As used herein the term "alkoxy" refers to a group $-OR^a$, where R^a is alkyl as herein defined. Likewise, the term "alkylthio" refers to a group $-SR^a$, where R^a is alkyl as herein defined.

As used herein the term "aryloxy" refers to a group $-OR^a$, where R^a is aryl as herein defined. Likewise, the term "arylthio" refers to a group $-SR^a$, where R^a is aryl as herein defined.

As used herein "amino" refers to a group $-NR^aR^b$, where each of R^a and R^b is hydrogen. Additionally, "substituted amino" refers to a group $-NR^aR^b$ wherein each of R^a and R^b individually is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, or heteroaryl. As used herein, when either R^a or R^b is other than hydrogen, such a group may be referred to as a "substituted amino" or, for example if R^a is H and R^b is alkyl, as an "alkylamino."

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

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

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

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

typically represent that amount that may be administered as a single dose, or as one or more doses that may be administered over a 24 hours period.

The compounds of this invention may be made by a variety of methods, including well-established synthetic methods. Illustrative general
5 synthetic methods are set out below and then specific compounds of the invention are prepared in the working Examples.

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

The present invention also provides a method for the synthesis of compounds useful as intermediates in the preparation of compounds of the
20 present invention along with methods for their preparation.

The compounds can be prepared according to the methods described below using readily available starting materials and reagents. In these reactions, variants may be employed which are themselves known to those of ordinary skill in this art but are not described in detail here.

25 Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. Compounds having the present structure except for the replacement of a hydrogen atom by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon atom by a ¹³C- or ¹⁴C-enriched carbon are within the
30 scope of the invention. For example, deuterium has been widely used to examine the pharmacokinetics and metabolism of biologically active compounds. Although deuterium behaves similarly to hydrogen from a chemical perspective, there are significant differences in bond energies and bond lengths between a deuterium-carbon bond and a hydrogen-carbon
35 bond. Consequently, replacement of hydrogen by deuterium in a biologically active compound may result in a compound that generally retains its biochemical potency and selectivity but manifests significantly different

absorption, distribution, metabolism, and/or excretion (ADME) properties compared to its isotope-free counterpart. Thus, deuterium substitution may result in improved drug efficacy, safety, and/or tolerability for some biologically active compounds.

- 5 The compounds of the present invention may crystallize in more than one form, a characteristic known as polymorphism, and such polymorphic forms ("polymorphs") are within the scope of the present invention. Polymorphism generally can occur as a response to changes in temperature, pressure, or both. Polymorphism can also result from variations in the
- 10 crystallization process. Polymorphs can be distinguished by various physical characteristics known in the art such as x-ray diffraction patterns, solubility, and melting point.

Certain of the compounds described herein contain one or more chiral centers, or may otherwise be capable of existing as multiple stereoisomers.

- 15 The scope of the present invention includes mixtures of stereoisomers as well as purified enantiomers or enantiomerically/diastereomerically enriched mixtures. Also included within the scope of the invention are the individual isomers of the compounds represented by the formulae of the present invention, as well as any wholly or partially equilibrated mixtures thereof. The
- 20 present invention also includes the individual isomers of the compounds represented by the formulas above as mixtures with isomers thereof in which one or more chiral centers are inverted.

- When a compound is desired as a single enantiomer, such may be obtained by stereospecific synthesis, by resolution of the final product or any
- 25 convenient intermediate, or by chiral chromatographic methods as are known in the art. Resolution of the final product, an intermediate, or a starting material may be effected by any suitable method known in the art. See, for example, *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley-Interscience, 1994).

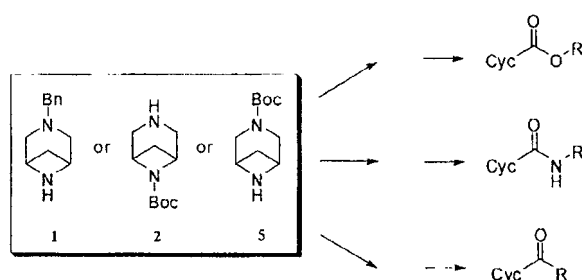
- The present invention includes a salt or solvate of the compounds
- 30 herein described, including combinations thereof such as a solvate of a salt. The compounds of the present invention may exist in solvated, for example hydrated, as well as unsolvated forms, and the present invention encompasses all such forms.

- Typically, but not absolutely, the salts of the present invention are
- 35 pharmaceutically acceptable salts. Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention.

Examples of suitable pharmaceutically acceptable salts include inorganic acid addition salts such as chloride, bromide, sulfate, phosphate, and nitrate; organic acid addition salts such as acetate, galactarate, propionate, succinate, lactate, glycolate, malate, tartrate, citrate, maleate, fumarate, methanesulfonate, p-toluenesulfonate, and ascorbate; salts with acidic amino acid such as aspartate and glutamate; alkali metal salts such as sodium salt and potassium salt; alkaline earth metal salts such as magnesium salt and calcium salt; ammonium salt; organic basic salts such as trimethylamine salt, triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt, dicyclohexylamine salt, and N,N'-dibenzylethylenediamine salt; and salts with basic amino acid such as lysine salt and arginine salt. The salts may be in some cases hydrates or ethanol solvates.

II. General Synthetic Methods

The compounds of the present invention can be prepared via the coupling of a mono-protected [3.1.1]heptyl-diazabicyclic, namely one in which one of the two amine functional groups is rendered un-reactive by suitable derivatization, with a suitably activated carboxylic acid, chloroformate, or isothionate derivative (Scheme 1).



20

Scheme 1

Methods for the preparation of several mono-protected diazabicyclics which can be used to prepare the compounds of the present invention (specifically, compounds 1 and 2, Scheme 1) are disclosed in WO 2005/108402 to Pinna, et al. (incorporated by reference with regard to such synthetic teachings). Those skilled in the art of organic synthesis will recognize that other suitably mono-protected diazabicyclics (such as compound 5, Scheme 1) can also be used to prepare compound of the present invention (see, for example, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New

York (1999).

One means of making amides of the present invention is to couple a suitable mono N-protected-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane with a suitably functionalized carboxylic acid, followed by removal of any protecting groups.

- 5 A wide variety of carboxylic acids are commercially available. The condensation of an amine and a carboxylic acid, to produce an amide, typically requires the use of a suitable activating agent, such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP),
 10 (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylene)uronium hexafluorophosphate (HBPYU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), or (1-ethyl-3-(3-
 15 dimethylaminopropyl)carbodiimide) (EDCI) with 1-hydroxybenzotriazole (HOBt). Other activating agents are well known to those skilled in the art, for example, see Kiso and Yajima, Peptides, pp 39-91, Academic Press, San Diego, CA (1995).

- Alternatively, amides of the present invention can be prepared by
 20 coupling a mono-protected diazabicyclo with a suitably functionalized acid chloride, which may be available commercially or may be prepared by conversion of the suitably functionalized carboxylic acid. The acid chloride may be prepared by treatment of the appropriate carboxylic acid with, among other reagents, thionyl chloride or oxalyl chloride.

- 25 A similar strategy as described above can be used for the preparation of carbamates and ureas of the present invention. Briefly, carbamates of the present invention can be prepared by coupling a suitable functionalized alkyl-, aryl-, or heteroaryl-chloroformate with a suitable mono N-protected-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane, followed by removal of any protecting groups.
 30 Similarly, a suitable mono N-protected-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane can be coupled with a suitable functionalized alkyl-, aryl-, or heteroaryl-isocyanate, followed by removal of any protecting groups, to prepare ureas of the present invention.

- As will be appreciated by those skilled in the art, the use of certain
 35 starting materials containing ancillary reactive functional groups may require additional protection/deprotection steps to prevent interference with the coupling reaction. Such protection/deprotection steps are well known in the

art (for example, see T. W. Green and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)).

As will be appreciated by those skilled in the art throughout the present specification, the number and nature of substituents on rings in the compounds of the present invention will be selected so as to avoid sterically undesirable combinations.

Those skilled in the art of organic synthesis will appreciate that there exist multiple means of producing compounds of the present invention, as well as means for producing compounds of the present invention which are labeled with a radioisotope appropriate to various uses. For example, coupling of a ¹¹C- or ¹⁸F-labeled acid, chloroformate, or isocyanate with compound a suitable mono N-protected-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane followed by removal of any protecting groups as described above will produce a compound suitable for use in positron emission tomography. Likewise, coupling of a ³H- or ¹⁴C-labeled acid, chloroformate, or isocyanate with a suitable mono N-protected-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane followed by removal of any protecting groups as described above will produce an isotopically modified compound suitable for use in receptor binding and metabolism studies or as an alternative therapeutic compound.

III. Pharmaceutical Compositions

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

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

capsule formulations.

The pharmaceutical compositions can also be administered via injection, namely, intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intraperitoneally, intraarterially, intrathecally, and intracerebroventricularly.

- 5 Intravenous administration is a preferred method of injection. Suitable carriers for injection are well known to those of skill in the art and include 5% dextrose solutions, saline, and phosphate buffered saline.

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

- The term "intranasal delivery" or "nasal delivery" as used herein means a method for drug absorption through and within the nose. The term "buccal delivery" as used herein means a method for presenting the drug for absorption through the buccal, including inner cheek, tissue. The term "sublingual delivery" means delivery of the active agent under the tongue. Collectively, these are transmucosal delivery methods.

- Drugs can be absorbed through mucosal surfaces, such as those in the nasal passage and in the oral cavity. Drug delivery via mucosal surfaces can be efficient because they lack the stratum corneum of the epidermis, a major barrier to absorption across the skin. Mucosal surfaces are also typically rich in blood supply, which can rapidly transport drugs systemically while avoiding significant degradation by first-pass hepatic metabolism.

- There are three routes of absorption for drugs sprayed onto the olfactory mucosa, including by the olfactory neurons, by the supporting cells and surrounding capillary bed, and into the cerebro-spinal fluid. Absorption of drugs through the nasal mucosa tends to be rapid.

- Like intranasal administration, oral transmucosal absorption is generally rapid because of the rich vascular supply to the mucosa and the lack of a stratum corneum in the epidermis. Such drug transport typically provides a rapid rise in blood concentrations, and similarly avoids the enterohepatic circulation and immediate destruction by gastric acid or partial first-pass effects of gut wall and hepatic metabolism.

Drugs typically need to have prolonged exposure to an oral mucosal surface for significant drug absorption to occur. Factors affecting drug delivery include taste, which can affect contact time, and drug ionization. Drug absorption is generally greater from the buccal or oral mucosa than from the tongue and gingiva. One limitation associated with buccal drug delivery is low flux, which often results in low drug bioavailability. Low flux may be somewhat offset by using buccal penetration enhancers, as are known in the art, to increase the flux of drugs through the mucosa.

In either of the intranasal or buccal routes, drug absorption can be delayed or prolonged, or uptake may be almost as rapid as if an intravenous bolus were administered. Because of the high permeability of the rich blood supply, the sublingual route can provide a rapid onset of action.

The intranasal, buccal, and sublingual routes can be preferred for use in treating patients who have difficulty in swallowing tablets, capsules, or other oral solids, or those who have disease-compromised intestinal absorption.

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

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

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

analgesics, anesthetics (such as used in surgery), acetylcholinesterase inhibitors (such as donepezil and galantamine), antipsychotics (such as haloperidol, clozapine, olanzapine, and quetiapine), immuno-suppressants (such as cyclosporin and methotrexate), neuroprotective agents, steroids (such as steroid hormones), corticosteroids (such as dexamethasone, prednisone, and hydrocortisone), vitamins, minerals, nutraceuticals, anti-depressants (such as imipramine, fluoxetine, paroxetine, escitalopram, sertraline, venlafaxine, and duloxetine), anxiolytics (such as alprazolam and buspirone), anticonvulsants (such as phenytoin and gabapentin), vasodilators (such as prazosin and sildenafil), mood stabilizers (such as valproate and aripiprazole), anti-cancer drugs (such as anti-proliferatives), antihypertensive agents (such as atenolol, clonidine, amlodipine, verapamil, and olmesartan), laxatives, stool softeners, diuretics (such as furosemide), anti-spasmodics (such as dicyclomine), anti-dyskinetic agents, and anti-ulcer medications (such as esomeprazole). Such a combination of pharmaceutically active agents may be administered together or separately and, when administered separately, administration may occur simultaneously or sequentially, in any order. The amounts of the compounds or agents and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired therapeutic effect. The administration in combination of a compound of the present invention with other treatment agents may be in combination by administration concomitantly in: (1) a unitary pharmaceutical composition including both compounds; or (2) separate pharmaceutical compositions each including one of the compounds. Alternatively, the combination may be administered separately in a sequential manner wherein one treatment agent is administered first and the other second. Such sequential administration may be close in time or remote in time.

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

IV. Methods of Using

The compounds of the present invention can be used for the prevention or treatment of various conditions or disorders for which other types of nicotinic compounds have been proposed or are shown to be useful as therapeutics, such as CNS disorders, inflammation, inflammatory response,

associated with bacterial and/or viral infection, pain, diabetes, metabolic syndrome, autoimmune disorders, dermatological conditions, addictions, obesity or other disorders described in further detail herein. This compound can also be used as a diagnostic agent in receptor binding studies (in vitro and in vivo). Such therapeutic and other teachings are described, for example, in references previously listed herein, including Williams et al., *Drug News Perspec.* **7(4)**: 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1)**: 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1)**: 79-100 (1996), Yang et al., *Acta Pharmacol. Sin.* **30(6)**: 740-751 (2009), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291**: 390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91**: 1447 (1999), Lavand'homme and Eisenbach, *Anesthesiology* **91**: 1455 (1999), Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40(28)**: 4169-94 (1997), Bannon et al., *Science* **279**: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, and U.S. Patent Nos. 5,583,140 to Bencherif et al., 5,597,919 to Dull et al., 5,604,231 to Smith et al. and 5,852,041 to Cosford et al.

CNS Disorders

The compounds and their pharmaceutical compositions are useful in the treatment or prevention of a variety of CNS disorders, including neurodegenerative disorders, neuropsychiatric disorders, neurologic disorders, and addictions. The compounds and their pharmaceutical compositions can be used to treat or prevent cognitive deficits and dysfunctions, age-related and otherwise; attentional disorders and dementias, including those due to infectious agents or metabolic disturbances; to provide neuroprotection; to treat convulsions and multiple cerebral infarcts; to treat mood disorders, compulsions and addictive behaviors; to provide analgesia; to control inflammation, such as mediated by cytokines and nuclear factor kappa B; to treat inflammatory disorders; to provide pain relief; and to treat infections, as anti-infectious agents for treating bacterial, fungal, and viral infections. Among the disorders, diseases and conditions that the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention can be used to treat or prevent are: age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex,

vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, central ischemia, peripheral ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, 5 schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism including Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, 10 dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, spastic dystonia, hyperkinesia, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome 15 (GBS), and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, conduct 20 disorder, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, compulsive overeating and sexual dysfunction.

Cognitive impairments or dysfunctions may be associated with psychiatric disorders or conditions, such as schizophrenia and other psychotic 25 disorders, including but not limited to psychotic disorder, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, and psychotic disorders due to a general medical conditions, dementias and other cognitive disorders, including but not limited to mild cognitive impairment, pre-senile dementia, Alzheimer's 30 disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, age-related memory impairment, Lewy body dementia, vascular dementia, AIDS dementia complex, dyslexia, Parkinsonism including Parkinson's disease, cognitive impairment and dementia of Parkinson's Disease, cognitive impairment of multiple sclerosis, cognitive impairment caused by traumatic 35 brain injury, dementias due to other general medical conditions, anxiety disorders, including but not limited to panic disorder without agoraphobia, panic disorder with agoraphobia, agoraphobia without history of panic

disorder, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder and generalized anxiety disorder due to a general medical condition, mood disorders, including but not limited to major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar depression, bipolar mania, bipolar I disorder, depression associated with manic, depressive or mixed episodes, bipolar II disorder, cyclothymic disorder, and mood disorders due to general medical conditions, sleep disorders, including but not limited to dyssomnia disorders, primary insomnia, primary hypersomnia, narcolepsy, parasomnia disorders, nightmare disorder, sleep terror disorder and sleepwalking disorder, mental retardation, learning disorders, motor skills disorders, communication disorders, pervasive developmental disorders, attention-deficit and disruptive behavior disorders, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, feeding and eating disorders of infancy, childhood, or adults, tic disorders, elimination disorders, substance-related disorders, including but not limited to substance dependence, substance abuse, substance intoxication, substance withdrawal, alcohol-related disorders, amphetamine or amphetamine-like-related disorders, caffeine-related disorders, cannabis-related disorders, cocaine-related disorders, hallucinogen-related disorders, inhalant-related disorders, nicotine-related disorders, opioid-related disorders, phencyclidine or phencyclidine-like-related disorders, and sedative-, hypnotic- or anxiolytic-related disorders, personality disorders, including but not limited to obsessive-compulsive personality disorder and impulse-control disorders. Cognitive performance may be assessed with a validated cognitive scale, such as, for example, the cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog). One measure of the effectiveness of the compounds of the present invention in improving cognition may include measuring a patient's degree of change according to such a scale.

Regarding compulsions and addictive behaviors, the compounds of the present invention may be used as a therapy for nicotine addiction and for other brain-reward disorders, such as substance abuse including alcohol addiction, illicit and prescription drug addiction, eating disorders, including obesity, and behavioral addictions, such as gambling, or other similar behavioral manifestations of addiction.

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

American Psychiatric Association, 2000. This Manual may also be referred to for greater detail on the symptoms and diagnostic features associated with substance use, abuse, and dependence.

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

10 The compounds of the present invention, when employed in effective amounts, are believed to modulate the activity of the $\alpha 4\beta 2$ and/or $\alpha 6$ -containing NNRs without appreciable interaction with the nicotinic subtypes that characterize the human ganglia, as demonstrated by a lack of the ability to elicit nicotinic function in adrenal chromaffin tissue, or skeletal muscle, further demonstrated by a lack of the ability to elicit nicotinic function in cell
15 preparations expressing muscle-type nicotinic receptors. Thus, these compounds are believed capable of treating or preventing diseases, disorders and conditions without eliciting significant side effects associated activity at ganglionic and neuromuscular sites. Thus, administration of the compounds is believed to provide a therapeutic window in which treatment of certain
20 diseases, disorders and conditions is provided, and certain side effects are avoided. That is, an effective dose of the compound is believed sufficient to provide the desired effects upon the disease, disorder or condition, but is believed insufficient, namely is not at a high enough level, to provide undesirable side effects.

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

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

Inflammation

35 The nervous system, primarily through the vagus nerve, is known to regulate the magnitude of the innate immune response by inhibiting the release of macrophage tumor necrosis factor (TNF). This physiological mechanism is known as the "cholinergic anti-inflammatory pathway" (see, for

example, Tracey, "The Inflammatory Reflex," *Nature* **420**: 853-9 (2002)).

Excessive inflammation and tumor necrosis factor synthesis cause morbidity and even mortality in a variety of diseases. These diseases include, but are not limited to, endotoxemia, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma, atherosclerosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and inflammatory bowel disease.

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

Inflammatory Response Associated with Bacterial and/or Viral Infection

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

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

These compounds can also be used as adjunct therapy in combination with existing therapies to manage bacterial, viral and fungal infections, such as antibiotics, antivirals and antifungals. Antitoxins can also be used to bind to toxins produced by the infectious agents and allow the bound toxins to pass through the body without generating an inflammatory

response. Examples of antitoxins are disclosed, for example, in U.S. Patent No. 6,310,043 to Bundle *et al.* Other agents effective against bacterial and other toxins can be effective and their therapeutic effect can be complemented by co-administration with the compounds described herein.

5 Pain

The compounds can be administered to treat and/or prevent pain, including acute, neurologic, inflammatory, neuropathic and chronic pain. The compounds can be used in conjunction with opiates to minimize the likelihood of opiate addiction (e.g., morphine sparing therapy). The analgesic activity of
10 compounds described herein can be demonstrated in models of persistent inflammatory pain and of neuropathic pain, performed as described in U.S. Published Patent Application No. 20010056084 A1 (Allgeier *et al.*) (e.g., mechanical hyperalgesia in the complete Freund's adjuvant rat model of inflammatory pain and mechanical hyperalgesia in the mouse partial sciatic
15 nerve ligation model of neuropathic pain).

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

Other Disorders

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

indications set forth in published PCT application WO 98/25619. The compounds of this invention can also be administered to treat convulsions such as those that are symptomatic of epilepsy, and to treat conditions such as syphilis and Creutzfeld-Jakob disease. Lastly, the compounds of this invention may be used to treat a variety of dermatological disorders, including but not limited to psoriasis, dermatitis, acne, pustulosis, vitilago, and the like.

Diagnostic Uses

The compounds can be used in diagnostic compositions, such as probes, particularly when they are modified to include appropriate labels. The probes can be used, for example, to determine the relative number and/or function of specific receptors, particularly the $\alpha 4 \beta 2$ and/or $\alpha 6$ -containing receptor subtypes. For this purpose the compounds of the present invention most preferably are labeled with a radioactive isotopic moiety such as ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I or ^{125}I .

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

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

After the compounds are administered to a subject (e.g., a human subject), the presence of that compound within the subject can be imaged and quantified by appropriate techniques in order to indicate the presence,

quantity, and functionality of selected NNR subtypes. In addition to humans, the compounds can also be administered to animals, such as mice, rats, dogs, and monkeys. SPECT and PET imaging can be carried out using any appropriate technique and apparatus. See Villemagne *et al.*, In: Arneric *et al.*

5 (Eds.) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) and U.S. Patent No. 5,853,696 to Elmalch *et al.*, each herein incorporated by reference, for a disclosure of representative imaging techniques.

The radiolabeled compounds bind with high affinity to selective NNR
10 subtypes (e.g., $\alpha 4\beta 2$ and/or $\alpha 6$ -containing) and preferably exhibit negligible non-specific binding to other nicotinic cholinergic receptor subtypes (e.g., those receptor subtypes associated with muscle and ganglia). As such, the compounds can be used as agents for noninvasive imaging of nicotinic cholinergic receptor subtypes within the body of a subject, particularly within
15 the brain for diagnosis associated with a variety of CNS diseases and disorders.

In one aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to diagnose disease in a subject, such as a human patient. The method involves administering to that patient a detectably labeled compound as
20 described herein, and detecting the binding of that compound to selected NNR subtypes (e.g., $\alpha 4\beta 2$ and/or $\alpha 6$ -containing receptor subtypes). Those skilled in the art of using diagnostic tools, such as PET and SPECT, can use the radiolabeled compounds described herein to diagnose a wide variety of conditions and disorders, including conditions and disorders associated with
25 dysfunction of the central and autonomic nervous systems. Such disorders include a wide variety of CNS diseases and disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia. These and other representative diseases and disorders that can be evaluated include those that are set forth in U.S. Patent No. 5,952,339 to Bencherif *et al.*

30 In another aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to monitor selective nicotinic receptor subtypes of a subject, such as a human patient. The method involves administering a detectably labeled compound as described herein to that patient and detecting the binding of that compound to selected nicotinic receptor subtypes namely, the $\alpha 4\beta 2$
35 and/or $\alpha 6$ -containing receptor subtypes.

Receptor Binding

The compounds of this invention can be used as reference ligands in binding assays for compounds which bind to NNR subtypes, particularly the and/or $\alpha 6$ -containing receptor subtypes. For this purpose the compounds of this invention are preferably labeled with a radioactive isotopic moiety such as ^3H , or ^{14}C . Examples of such binding assays are described in detail below.

V. Synthetic Examples

Example 1: 3-benzyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (1)

3-benzyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (1) was prepared according to the procedure of WO 2005/108402 to Pinna, et al.

10 Example 2: 6-(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (2)

6-(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (2) was prepared according to the procedure of WO 2005/108402 to Pinna, et al

Example 3: 3-benzyl-6-(trifluoromethylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (3)

15 To a solution of 3-benzyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (1) (7.5 g, 39.8 mmol), methanol (300 mL), and triethylamine (6.70 mL, 1.2 eq, 47.8 mmol) at 0 °C was added trifluoroacetic anhydride (6.7 mL, 1.2 eq, 47.80 mmol). The solution was stirred at ambient temperature for 4h and the solvent was removed under vacuum. The solids were filtered off and washed
20 with methylene chloride. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by column chromatography using a 0-100% ethyl acetate in hexanes gradient. The appropriate fractions were collected, pooled, and evaporated to give 3-benzyl-6-(trifluoromethylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (3) (7.0 g, 62% yield) as a yellow solid.

25 Example 4: 3-(tert-butoxycarbonyl)-6-(trifluoromethylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (4)

A solution of 3-benzyl-6-(trifluoromethylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (3) (8.3 g, 29.2 mmol), ethanol (60 mL), di-*t*-butyldicarbonate (6.4 g, 29.2 mmol) and 10% palladium on carbon (3.2 g, 30.1 mmol) in a Parr reactor was shaken at 60 °C under 3 atm of hydrogen
30 for 16 h. The solution was cooled, filtered through diatomaceous earth, and washed with methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining residue washed with methylene chloride and saturated ammonium chloride solution. The organic layer was passed through a phase
35 separator and purified by column chromatography eluting with a 0-50% ethyl acetate in hexanes gradient. The appropriate fractions were collected,

pooled, and evaporated to give 3-(tert-butoxycarbonyl)-6-(trifluoromethylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (**4**) (8.5 g, 99% yield).

Example 5: 3-(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (5)

5 A solution of 3-(tert-butoxycarbonyl)-6-(trifluoromethylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (**4**) (8.5 g, 28.9 mmol) and potassium carbonate (30.7 g, 2 eq, 57.8 mmol) in methanol (150 mL) was heated at 70 °C for 3 h. The solution was cooled to ambient temperature and the solvent was removed in vacuo. The crude material was dissolved in a 1:1 solution of methylene chloride:methanol and filtered to give 3-(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (**5**) (4.5 g, 79% yield) as an off-white solid.

Example 6: 3-(cyclopropylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (6)

15 A solution of 6-(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (**2**) (2.50 g, 12.6 mmol), cyclopropanecarboxylic acid (1.2 mL, 1.2 eq, 15 mmol), triethylamine (3.50 mL, 25.2 mmol), dichloromethane (100 mL) and O-benzotriazol-1-yl-tetramethyluronium hexafluorophosphate (9.6 g, 2 eq, 25 mmol) was stirred at ambient temperature for 2 h. Saturated ammonium chloride (50 mL) was added and the reaction mixture was left to stir for 30 min. The mixture was then passed through a phase extractor (Isolute from Biotage) and the solvent was removed *in vacuo*.

20 The crude mixture was dissolved in 20 mL of methylene chloride. Trifluoroacetic acid (5 mL) was added and the reaction was stirred for 16 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in 1 mL of 1:1 methylene chloride:methanol and passed through a SCX-2 column (Biotage) (eluting with 3 mL 1:1 methylene chloride:methanol, then 7N methanolic ammonia). The crude product was purified on a silica gel column eluting with a chloroform to 90:9:1 Chloroform:methanol:ammonium hydroxide gradient over 12 column volumes. Appropriate fractions were collected and solvent was removed *in vacuo* to yield 3-(cyclopropylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (**6**) (750 mg; 36% yield) as a yellow oil.

30 **Example 7: 3-(propoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (7)**

To a solution of 6-(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (**2**) (50 mg, 0.25 mmol) in 5 mL of methylene chloride was added triethylamine (67 µL, 0.5 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Propyl chloroformate (31 µL, 27.5 mmol) was added and the solution was stirred for 35 1h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was washed with 50 mM sodium acetate in methylene chloride solution. The solution was stirred

10 min and passed through a phase separator. The solvent was removed *in vacuo* to give crude 3-(propoxycarbonyl)-6-(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane.

The crude mixture was dissolved in 3 mL of methylene chloride.

5 Trifluoroacetic acid (3 mL) was added and the reaction was stirred for 2 h.

The solvent was removed *in vacuo* at 40 °C and the residue was dissolved in

1:1 methylene chloride:methanol and passed through a SCX-2 column

(Biotage) (eluting with 2 mL 1:1 methylene chloride:methanol, then 7N

methanolic ammonia). The crude product was purified on a silica gel column

10 eluting with a chloroform to 90:9:1 Chloroform:methanol:ammonium hydroxide

gradient. Appropriate fractions were collected and solvent was removed *in*

vacuo to yield 3-(propoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (7) (12 mg, 26%) as a clear oil.

Example 8: 3-(methoxyethoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane

15 (8)

To a solution of 6-(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane

(2) (50 mg, 0.25 mmol) in 5 mL of methylene chloride was added

triethylamine (67 µL, 0.5 mmol) and the solution was cooled to 0 °C.

Methoxyethyl chloroformate (32 µL, 27.5 mmol) was added and the solution

20 was stirred for 1h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was

washed with 50 mM sodium acetate in methylene chloride solution. The

solution was stirred 10 min and passed through a phase separator. The

solvent was removed *in vacuo* to give crude 3-(methoxyethoxycarbonyl)-6-

(tert-butoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane.

25 The crude mixture was dissolved in 3 mL of methylene chloride.

Trifluoroacetic acid (3 mL) was added and the reaction was stirred for 2 h.

The solvent was removed *in vacuo* at 40 °C and the residue was dissolved in

1:1 methylene chloride:methanol and passed through a SCX-2 column

(Biotage) (eluting with 2 mL 1:1 methylene chloride:methanol, then 7N

30 methanolic ammonia). The crude product was purified on a silica gel column

eluting with a chloroform to 90:9:1 Chloroform:methanol:ammonium hydroxide

gradient. Appropriate fractions were collected and solvent was removed *in*

vacuo to yield 3-(methoxyethoxycarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (8)

(15 mg, 27%) as a clear oil.

35 **VI. Biological Assays**

Example 9: Characterization of interactions at Nicotinic Acetylcholine Receptors

Cell lines

SH-EP1/human $\alpha 4 \beta 2$ (Eaton et al., 2003), SH-EP1/human $\alpha 4 \beta 4$ (Gentry et al., 2003), SH-EP1/ $\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ (Grinevich et al., 2005), TE671/RD and SH-SY5Y cell lines (obtained from Dr. Ron Lukas, Barrow Neurological Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona) were maintained in proliferative growth phase in Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco/BRL) with 10% horse serum (Gibco BRL), 5% fetal bovine serum (HyClone, Logan UT), 1mM sodium pyruvate, 4 mM L-glutamine. For maintenance of stable transfectants, the $\alpha 4 \beta 2$ and $\alpha 4 \beta 4$ cell media was supplemented with 0.25 mg/mL zeocin and 0.13 mg/mL hygromycin B. Selection was maintained for the $\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ cells with 0.25 mg/mL of zeocin, 0.13 mg/mL of hygromycin B, 0.4 mg/mL of geneticin, and 0.2 mg/mL of blasticidin. HEK/human $\alpha 7$ /RIC3 cells (obtained from J. Lindstrom, U. Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania) were maintained in proliferative growth phase in Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco/BRL) with 10% fetal bovine serum (HyClone, Logan UT), 1mM sodium pyruvate, 4 mM L-glutamine, 0.4 mg/mL geneticin; 0.2 mg/ml hygromycin B.

Receptor Binding Assays

Preparation of membranes from rat tissues. Rat cortices were obtained from Analytical Biological Services, Incorporated (ABS, Wilmington, Delaware). Tissues were dissected from female Sprague-Dawley rats, frozen and shipped on dry ice. Tissues were stored at -20°C until needed for membrane preparation. Cortices from 10 rats were pooled and homogenized by Polytron (Kinematica GmbH, Switzerland) in 10 volumes (weight:volume) of ice-cold preparative buffer (KCl, 11 mM; KH_2PO_4 , 6mM; NaCl 137 mM; Na_2HPO_4 8 mM; HEPES (free acid), 20 mM; iodoacetamide, 5 mM; EDTA, 1.5 mM; 0.1 mM PMSF pH 7.4). The resulting homogenate was centrifuged at 40,000 g for 20 minutes at 4°C and the resulting pellet was resuspended in 20 volumes of ice-cold water. After 60-minute incubation at 4°C , a new pellet was collected by centrifugation at 40,000 g for 20 minutes at 4°C . The final pellet was resuspended in preparative buffer and stored at -20°C . On the day of the assay, tissue was thawed, centrifuged at 40,000 g for 20 minutes and then resuspended in PBS (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, Life Technologies, pH 7.4) to a final concentration of 2-3 mg protein/mL. Protein

concentrations were determined using the Pierce BCA Protein Assay kit (Pierce Biotechnology, Rockford, IL), with bovine serum albumin as the standard.

5 *Preparation of membranes from clonal cell lines.* Cells were harvested in ice-cold PBS, pH 7.4, then homogenized with a polytron (Brinkmann Instruments, Westbury, NY). Homogenates were centrifuged at 40,000g for 20 minutes (4 °C). The pellet was resuspended in PBS and protein concentration determined using the Pierce BCA Protein Assay kit (Pierce Biotechnology, Rockford, IL).

10 *Competition binding to receptors in membrane preparations.* Binding to nicotinic receptors was assayed on membranes using standard methods adapted from published procedures (Lippiello and Fernandes, 1986; Davies et al., 1999). In brief, membranes were reconstituted from frozen stocks (approximately 0.2 mg protein) and incubated for 2 h on ice in 150 ml assay
15 buffer (PBS) in the presence of competitor compound (0.001 nM to 100 mM) and radioligand. [³H]-nicotine (L-(-)-[N-methyl-³H]-nicotine, 69.5 Ci/mmol, Perkin-Elmer Life Sciences) was used for human $\alpha 4\beta 2$ binding studies. [³H]-epibatidine (52 Ci/mmol, Perkin-Elmer Life Sciences) was used for binding studies at the other receptor subtypes. Incubation was terminated by rapid
20 filtration on a multimanifold tissue harvester (Brandel, Gaithersburg, MD) using GF/B filters presoaked in 0.33% polyethyleneimine (w/v) to reduce non-specific binding. Filters were washed 3 times and the radioactivity retained was determined by liquid scintillation counting.

Binding data analysis. Binding data were expressed as percent total control
25 binding. Replicates for each point were averaged and plotted against the log of drug concentration. The IC₅₀ (concentration of the compound that produces 50% inhibition of binding) was determined by least squares non-linear regression using GraphPad Prism software (GraphPAD, San Diego, CA). K_i was calculated using the Cheng-Prusoff equation (Cheng and Prusoff, 1973).

30 **Example 10: Tabular Spectral and Receptor Binding Data**

The above illustrated amide coupling procedures were used as a basis to make the compounds shown in Table 1. Reagents and conditions will be readily apparent to those skilled in the art. In some cases, compounds were characterized by nuclear magnetic resonance (NMR) data (included in
35 Table 1). In other cases, compounds were structurally characterized by LCMS (included in Table 2).

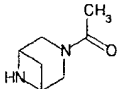
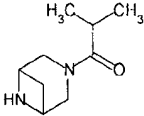
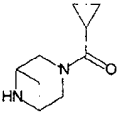
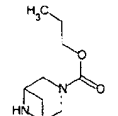
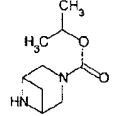
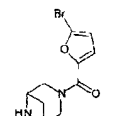
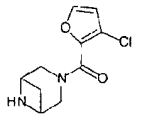
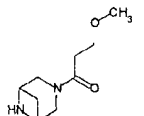
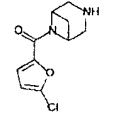
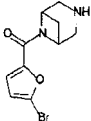
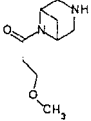
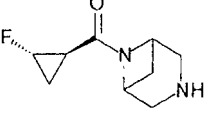
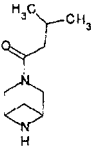
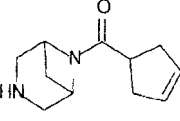
TABLE 1		
STRUCTURE	LCMS (m/z)	¹ H NMR
	141	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.81-3.58 (m, 6H), 2.76 (m, 1H), 2.12 (2, 3H), 1.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H)
	169	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.82 (m, 6H), 2.82 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.20 (s, 6H)
 Compound A	167	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.82 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 4.20 (m, 2H), 3.84-3.62 (m, 6H), 2.70 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 0.98 (d, 3H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 5.00 (m, 1H), 3.80-58 (m, 6H), 2.70 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.25 (m, 6H)
	273	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.12 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.97-3.78 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 1.61 (m, 1H)
	260	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.48 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.12-3.82 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 1.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.80-3.76 (m, 8H), 3.36(s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 1.48 (d, J = 9.2Hz, 1H)
	227	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.16 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.02 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 1.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H)

TABLE 1		
STRUCTURE	LCMS (m/z)	¹ H NMR
	273	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.10 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.98-3.78 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 1.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3.92-3.72 (m, 8H), 2.74 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.85 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.38 (m, 1H)
	183	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4.43 (d, 2H), 4.1 (d, 2H), 4.0 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.15-2.40 (m, 3H), 1.86 (d, 1H), 1.0 (d, 6H)
	193	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5.65 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.48-3.78 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.45-2.75 (m, 4H), 1.83 (d, 1H)

5

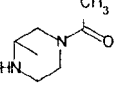
TABLE 2				
STRUCTURE	α6β3β4α5 K _i	Human α4β2 K _i	Rat α4β2 K _i	LCMS (m/z)
		170		141

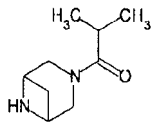
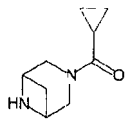
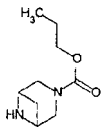
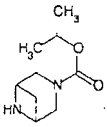
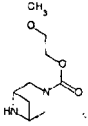
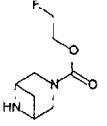
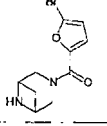
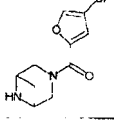
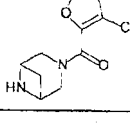
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ K_i	Human $\alpha 4 \beta 2$ K_i	Rat $\alpha 4 \beta 2$ K_i	LCMS (m/z)
	830	220	23	169
 Compound A	140	3.0	2.3	167
		24		185
		130		185
		120		201
		5.9	52	189
	1800	25	83	273
	2700	35	80	273
	2400	7.9	56	260

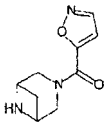
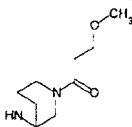
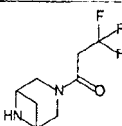
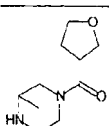
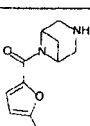
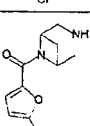
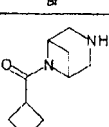
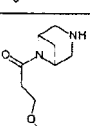
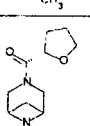
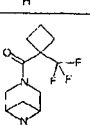
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4 \beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4 \beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
		150		194
		72		185
	1700	11	25	209
		270		197
		38	44	227
		66	260	273
		14	26	181
		370		185
		370		197
		6300		249

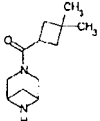
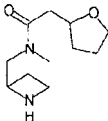
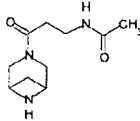
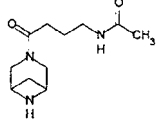
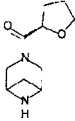
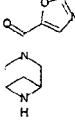
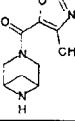
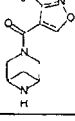
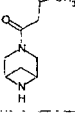
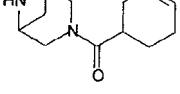
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4\beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4\beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
		69	520	209
		2900		211
		3400		212
		1900		226
		400		197
	17000	28	0.18	194
	11000	19	38	208
		53	60	208
		34	70	183
		120	390	207

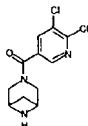
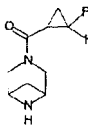
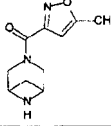
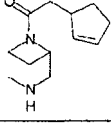
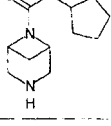
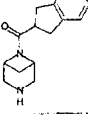
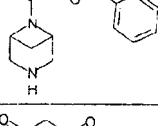
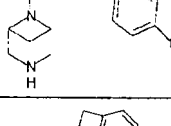
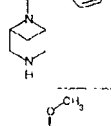
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4 \beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4 \beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
		1500		272
	510	6.1	8.8	203
		1100		208
		150	71	207
	360	220	100	209
		3000		243
		1400		247
		1200		265
		9400		229
		7100		247

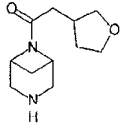
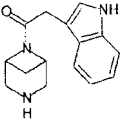
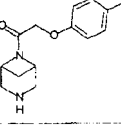
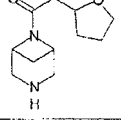
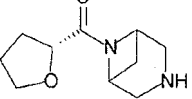
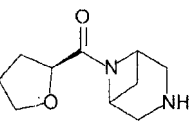
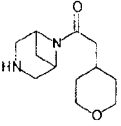
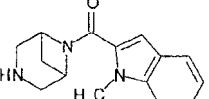
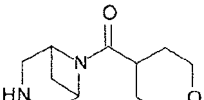
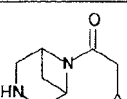
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4\beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4\beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
	1600	330	130	211
		2200		256
		1300		251
		2000		211
	1100	390		197
		750		197
		3300		225
		2900		256
		2000		211
	310	43	27	181

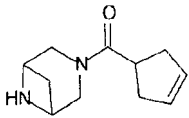
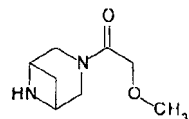
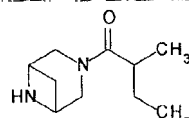
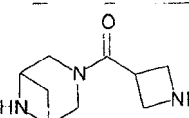
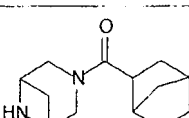
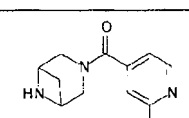
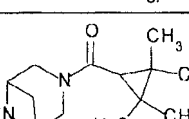
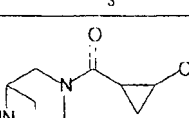
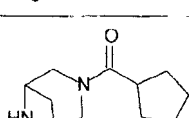
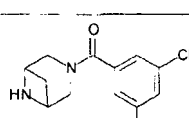
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4 \beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4 \beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
		37	260	193
		79	50	171
		150	240	183
		430		182
		60	220	221
		450		238
	480	140	710	223
	120	5.0	1.8	181
		170	77	195
		3300		271

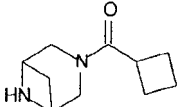
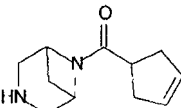
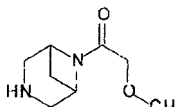
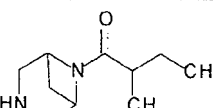
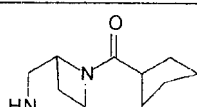
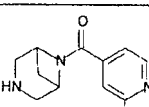
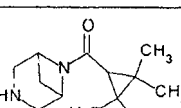
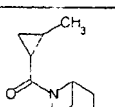
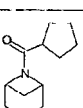
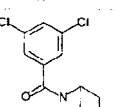
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4 \beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4 \beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
		28	6.8	181
		810		193
		410		171
		290		183
		1700		221
		970		238
		11000		223
		46	34	181
		420		195
	14000	1200		271

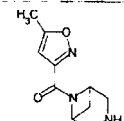
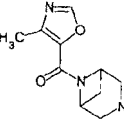
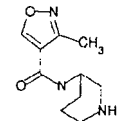
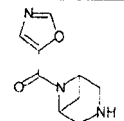
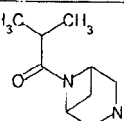
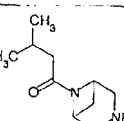
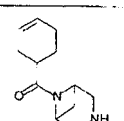
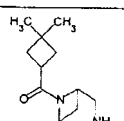
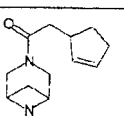
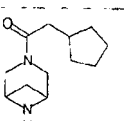
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4\beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4\beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
		100	50	208
		140	250	208
		1100		208
		72	17	194
		260		169
		120	59	183
		1200		207
		760		209
		11	34	207
		440		209

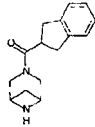
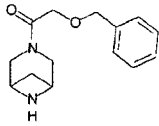
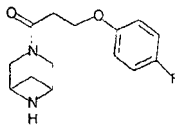
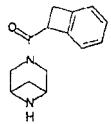
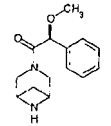
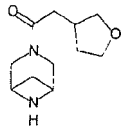
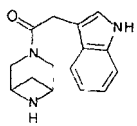
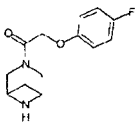
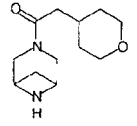
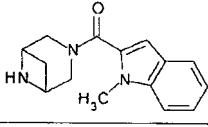
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4 \beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4 \beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
		800		243
		1000		247
		660		265
		2000		229
		950		247
		240		211
		750		256
		360		251
		2800		225
		420		256

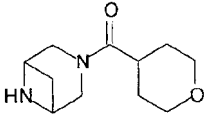
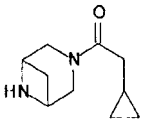
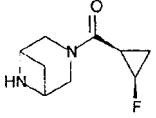
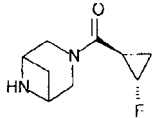
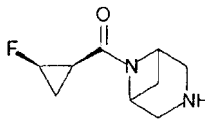
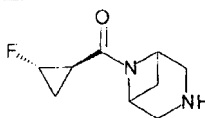
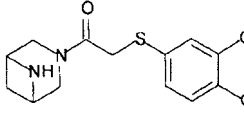
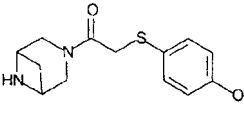
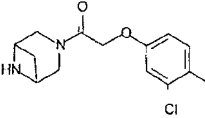
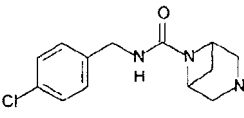
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha\beta\beta 3\beta 4\alpha 5 K_i$	Human $\alpha 4\beta 2 K_i$	Rat $\alpha 4\beta 2 K_i$	LCMS (m/z)
		320		211
		64	17	181
	530	5.2	1.1	185
	120	4.5	0.81	185
		3.7	0.89	185
		2.2	1.0	185
	100	2.3	16	318
	120	11	8.6	265
	700	330		302
	3400	6500		267

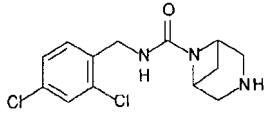
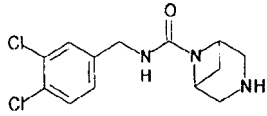
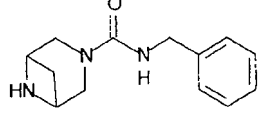
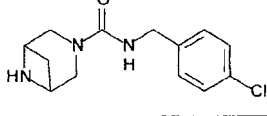
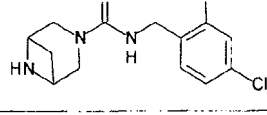
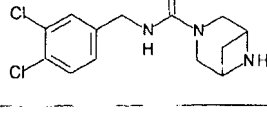
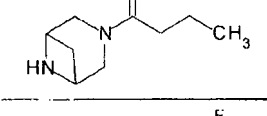
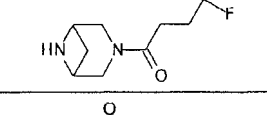
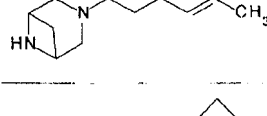
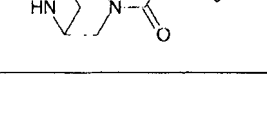
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4\beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4\beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
	21000	1100		301
	5900	3100		301
	400	270	200	232
	210	110	4.0	267
	38	48	24	301
	120	90	71	301
	290	12	4.1	169
	980	74	63	223
	540	37	25	195
	440	49	34	195

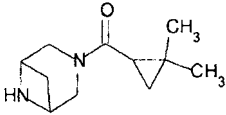
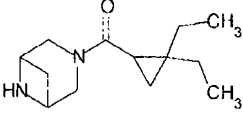
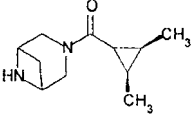
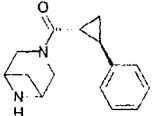
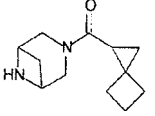
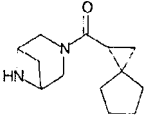
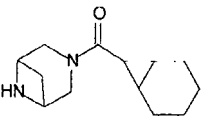
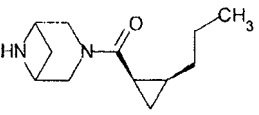
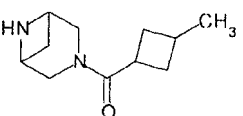
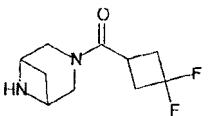
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4\beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4\beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
	120	5.3	6.7	195
	470	71	69	223
	170	44	30	195
	64	4.7	4.4	243
	50	2.6	1.2	207
	96	26	31	221
	280	78	30	221
	220	44	130	209
	380	23	22	195
	370	16	19	217

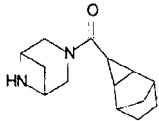
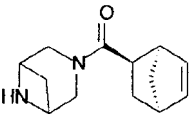
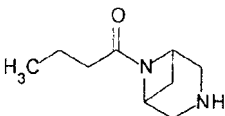
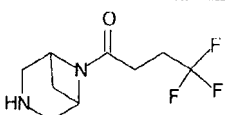
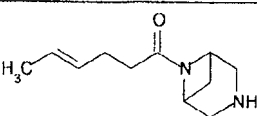
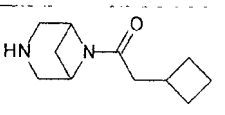
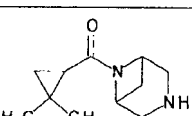
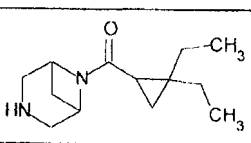
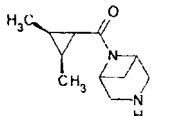
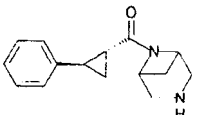
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4\beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4\beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
	22000	1300		233
	1300	160	210	219
	230	9.9	5.1	169
	1500	180	72	223
	400	53	15	195
	360	53	30	195
	800	75	45	195
	4400	850		223
	2400	610		195
	350	30	51	243

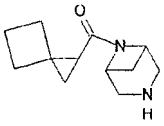
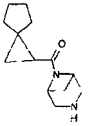
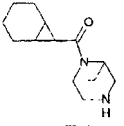
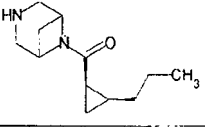
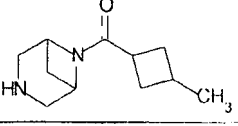
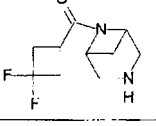
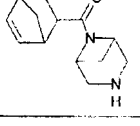
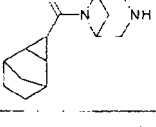
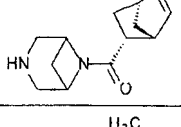
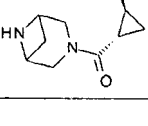
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ K _i	Human $\alpha 4\beta 2$ K _i	Rat $\alpha 4\beta 2$ K _i	LCMS (m/z)
	340	38	32	207
	610	280		221
	6400	310		221
	1100	570		209
	770	49	58	195
	510	54	16	217
	900	200	380	219
	100000	1900		233
	1300	300		219
	2600	7.6	100	181

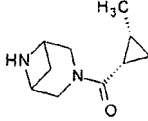
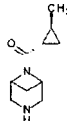
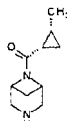
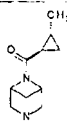
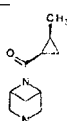
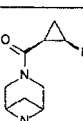
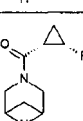
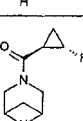
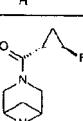
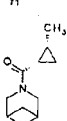
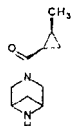
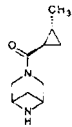
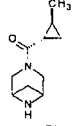
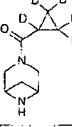
TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5 K_i$	Human $\alpha 4\beta 2 K_i$	Rat $\alpha 4\beta 2 K_i$	LCMS (m/z)
	1100	22	200	181
	31000	210		181
	30000	820		181
	1700	9.2	50	181
	1800	9.6	180	181
	150	1.1	0.53	185
	280	1.8	0.86	185
	780	4.6	1.6	185
	91	1	0.54	185
	830	22	4	181

TABLE 2				
STRUCTURE	$\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ K_i	Human $\alpha 4 \beta 2$ K_i	Rat $\alpha 4 \beta 2$ K_i	LCMS (m/z)
	58	1.8	0.39	181
	95	1	0.08	181
	1700	13	4.8	181
	120	0.49	0.24	143

Compounds of Table 2, representative of the present invention, exhibited inhibition constants (K_i values) at the human $\alpha 4 \beta 2$ subtype in the ranges of 2 nM to 11,000 nM, with a number of compound exhibiting $K_i < 100$ nM, indicating high affinity for the $\alpha 4 \beta 2$ subtype. K_i values at the $\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ subtype vary within the range of 38 nM to 100,000 nM, indicating variable affinity for the $\alpha 6 \beta 3 \beta 4 \alpha 5$ subtype.

Example 11: Neuroprotective effect of 48h pre-treatment of dopaminergic neurons with test compounds on MPP⁺ injuries (4 μ M).

EXPERIMENTAL PROTOCOL

Primary cultures of dopaminergic neurons

Rat dopaminergic neurons were cultured as described by Schinelli et al., 1988. Briefly pregnant female rats of 15 days gestation were killed by cervical dislocation (Rats Wistar; Janvier) and the fetuses removed from the uterus. The embryonic midbrains were removed and placed in ice-cold medium of Leibovitz (L15; Invitrogen) containing 1% of Penicillin-Streptomycin (PS; Invitrogen) and 1% of bovine serum albumin (BSA; Sigma). Only the ventral portions of the mesencephalic flexure were used for

the cell preparations as this is the region of the developing brain rich in dopaminergic neurons. The midbrains were dissociated by trypsinisation for 20 min at 37 °C (Trypsin EDTA 1X; Invitrogen) diluted in PBS without calcium and magnesium. The reaction was stopped by the addition of Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Invitrogen) containing DNAase I grade II (0.1 mg/ml; Roche Diagnostic) and 10% of foetal calf serum (FCS; Invitrogen). Cells were then mechanically dissociated by 3 passages through a 10 ml pipette. Cells were then centrifuged at 180 x g for 10 min at room temperature on a layer of BSA (3.5%) in L15 medium. The supernatant was discarded and the cells of pellet were re-suspended in a defined culture medium consisting of Neurobasal (Invitrogen) supplemented with B27 (2%; Invitrogen), L-glutamine (0.2 mM; Invitrogen) and 1% of PS solution. Viable cells were counted in a Neubauer cytometer using the trypan blue exclusion test. The cells were seeded at a density of 35000 cells/well in 96 well-plates (wells were pre-coated with poly-L-lysine (greiner)) and were cultured at 37 °C in a humidified air (95%)/CO₂ (5%) atmosphere. Half of the medium was changed every 2 days with fresh medium. In these conditions, after 5 days of culture, astrocytes were present in the culture and release growth factor allowing neurons differentiation. Five to six percents of the neuronal cell population were dopaminergic neurons.

Drug treatments and Dopaminergic neuron immunostaining methods

Briefly, on day 3 of culture, the medium was removed and fresh medium with or without test compounds, nicotine (10 nM) or BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor, 50 ng/ml) was added for a 48h pre-incubation. On day 5 MPP⁺ at 4 µM was added (in presence of test compounds, nicotine or BDNF), 6 wells per condition were done.

After 48h of MPP⁺ intoxication with or without test compounds, nicotine (10 nM) or BDNF (50 ng/ml), cells were fixed (all conditions) by paraformaldehyde 4 % solution

Test compounds (compound A and compound B, as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salts) were assayed at seven concentrations (0.001; 0.01; 0.1; 1; 10; 100 and 1000 nM).

Nicotine (10 nM) and BDNF (50 ng/ml) were used as reference test compounds.

After permeabilization with 0.1% saponin (Sigma), cells were incubated with mouse monoclonal primary against tyrosine hydroxylase antibody (TH, Sigma) for dopaminergic neurons

The total neurite were measured in parallel on same wells.

This antibody was revealed with Alexa Fluor 488 goat anti-mouse IgG (Molecular probe).

Analysis and method of quantification

5 For each condition, 20 pictures per well were taken in the same condition using InCell AnalyzerTM 1000 (GE Healthcare) with 10x magnification. The analyses were automatically done using developer software (GE Healthcare) to measure the total number of TH positive neurons and the total neurite length. Data were expressed in percentage of control
10 condition.

Statistical analyses (using Statview package) were done on the different conditions using ANOVA test following by Dunnett's test (when allowed), significance was set for $p \leq 0.05$.

The results are illustrated in Figures 1-6.

15 Figure 1 shows a dose effect curve of Compound A (3-cyclopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1], as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salt) and nicotine on TH positive neurons after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

20 Figure 2 shows a dose effect curve of Compound A (3-cyclopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1], as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salt) and nicotine on total TH neurite length after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

25 Figure 3 shows a dose effect curve of Compound B (3-ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1], as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salt) and nicotine on TH positive neurons after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

30 Figure 4 shows a dose effect curve of Compound B (3-ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1], as the heptane di-p-toluoyl-D-tartrate salt) and nicotine on total TH neurite length after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

Figure 5 shows a dose effect curve of BDNF (50 ng/ml) and nicotine (10nM) on TH positive neurons after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

35 Figure 6 shows a dose effect curve of BDNF (50 ng/ml) and nicotine (10nM) on total TH neurite length after 48h pretreatment, followed by MPP⁺ injury (4 μ M, 48h).

The specific pharmacological responses observed may vary according to

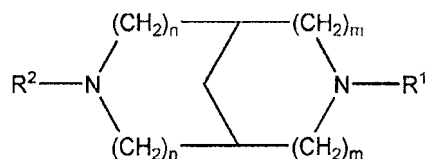
and depending on the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with practice of the present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

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



What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



5

Formula I

wherein:

each m is identical and is 0 or 1;
 each n is identical and is 0 or 1;
 when each m is 0, then each n is 1;
 when each m is 1, then each n is 0;
 R¹ is

10

-C(O)-R³,
 -C(O)O-R³,
 -C(O)NH-R³,
 -C(O)-(CH₂)q-X-R³,
 -C(O)O-(CH₂)q-X-R³, or
 -C(O)NH-(CH₂)q-X-R³;

15

q is 1, 2, 3, 4, 5, or 6;
 X is -O-, -S-, -NH-, or -NHC(O)-;

20

R² is H or alkyl;
 R³ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl,
 heteroaryl, or heterocyclic;
 each R³ individually may be optionally substituted with one or more
 alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryloxy, amino, amido, heteroaryl, halogen,
 hydroxyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, heterocyclic, or
 alkylamido substituents;

25

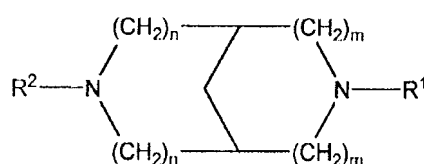
with the proviso that Formula I does not include the following
 compounds:

30

3-ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane,
 6-ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane,
 6-tert-butoxycarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Formula I:



Formula I

wherein:

- 5 each m is identical and is 0 or 1;
 each n is identical and is 0 or 1;
 when each m is 0, then each n is 1;
 when each m is 1, then each n is 0;

R¹ is

- 10 -C(O)-R³ᴳ,
 -C(O)O-R³ᴳ,
 -C(O)NH-R³ᶜ,
 -C(O)-(CH₂)ₓ-X-R³ᶜ,
 -C(O)O-(CH₂)ₓ-X-R³ᶜ, or
 15 -C(O)NH-(CH₂)ₓ-X-R³ᶜ;

q is 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

X is -O-, -S-, -NH-, or -NHC(O)-;

R² is H or alkyl;

- 20 when R² is H, then R³ᴳ is methyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, alkenyl,
 alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or
 heterocyclic;

when R² is alkyl, then R³ᴳ is methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl,
 alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl,
 or heterocyclic;

- 25 when R² is H and each m is 0 and each n is 1, then R³ᴳ is methyl,
 ethyl, propyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, pentyl, hexyl, alkenyl, alkynyl,
 cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;
 when R² is H and each m is 1 and each n is 0, or when R² is alkyl,
 then R³ᴳ is methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, alkenyl, alkynyl,
 30 cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;
 each R³ᶜ individually is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,
 cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;

- each R³ individually may be optionally substituted with one or more alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryloxy, amino, amido, heteroaryl, halogen, hydroxyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, heterocyclic, or alkylamido substituents;
- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The compound of claim 1 or 2, where m is 0.
4. The compound of claim 1 or 2, where m is 1.
5. A compound selected from:
- 10 3-methylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-isopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-cyclopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-propoxycarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-isopropoxycarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
- 15 3-methoxyethoxycarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-(2-fluoroethoxy)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-(2-bromofuran-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-(3-bromofuran-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-(3-chlorofuran-2-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
- 20 3-(isoxazol-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-(2-methoxyethyl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-(2,2,2-trifluoroethyl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
3-(tetrahydrofuran-3-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
6-(2-chlorofuran-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
- 25 6-(2-bromofuran-5-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
6-cyclobutylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
6-(2-methoxyethyl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
cis-3-(2-fluorocycloprop-1-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
trans-3-(2-fluorocycloprop-1-yl)carbonyl-3,6-
- 30 diazabicyclo[3.1.1]heptane;
cis-6-(2-fluorocycloprop-1-yl)carbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane;
and
trans-6-(2-fluorocycloprop-1-yl)carbonyl-3,6 diazabicyclo[3.1.1]
heptane;
- 35 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. A compound 3-cyclopropylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in claims 1 - 6 and a pharmaceutically acceptable carrier.
8. A method for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors comprising the
5 administration of a compound as claimed in any of claims 1 - 6.
9. Use of a compound as claimed in any of claims 1 - 6 for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors.
10. A compound as claimed in claims 1 - 6 for use as an active
10 therapeutic substance.
11. A compound as claimed in claims 1 - 6 for use in the treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors.
12. The method, use, or compound of claim 8 - 11, wherein the neuronal
15 nicotinic receptors are of the $\alpha 4\beta 2$ subtype.
13. The method, use, or compound of claim 8 - 11, wherein the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 6$ -containing subtype.
14. The method, use, or compound of claim 8 - 11, wherein the neuronal
20 nicotinic receptors are of both the $\alpha 4\beta 2$ and the $\alpha 6$ -containing subtypes.
15. The method, use, or compound of claim 8 - 11, wherein the disease or condition is a CNS disorder.
16. The method, use, or compound of claim 8 - 11, wherein the disease or
25 condition is selected from the group consisting of age-associated memory impairment, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down
30 syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism including Parkinson's
35 disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of

- 5 Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, hyperkinesia, progressive supranuclear palsy, progressive
- 10 supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant
- 15 nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism,
- 20 drug and alcohol addiction, tobacco addiction, acute pain, chronic pain, and one or more neuropathies.
17. The method, use, or compound of claim 8 - 11, wherein the disease or condition is Parkinsonism including Parkinson's disease.
18. The pharmaceutical composition of claim 7, wherein the composition is formulated for intranasal, buccal, or sublingual administration.

Figure 1

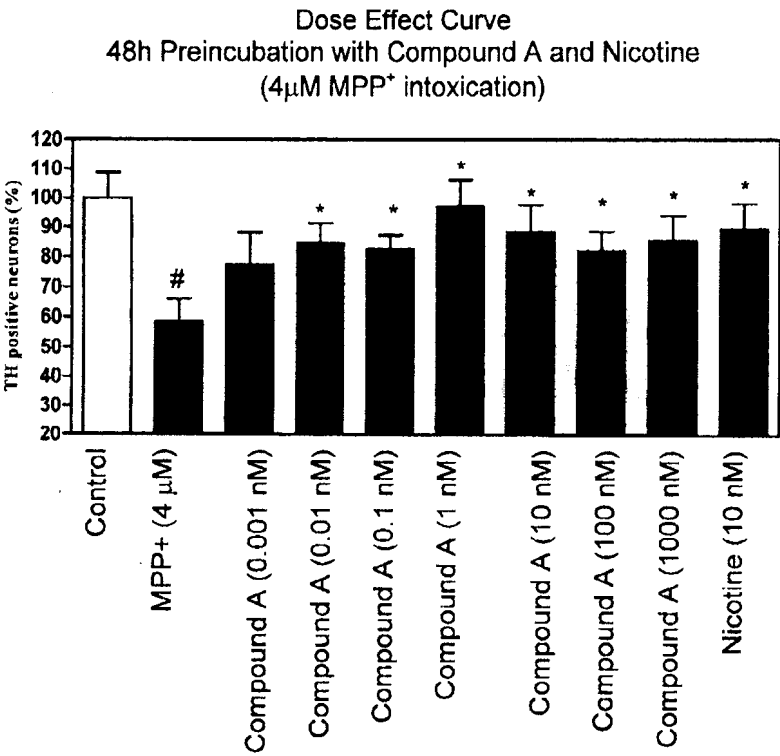


Figure 2

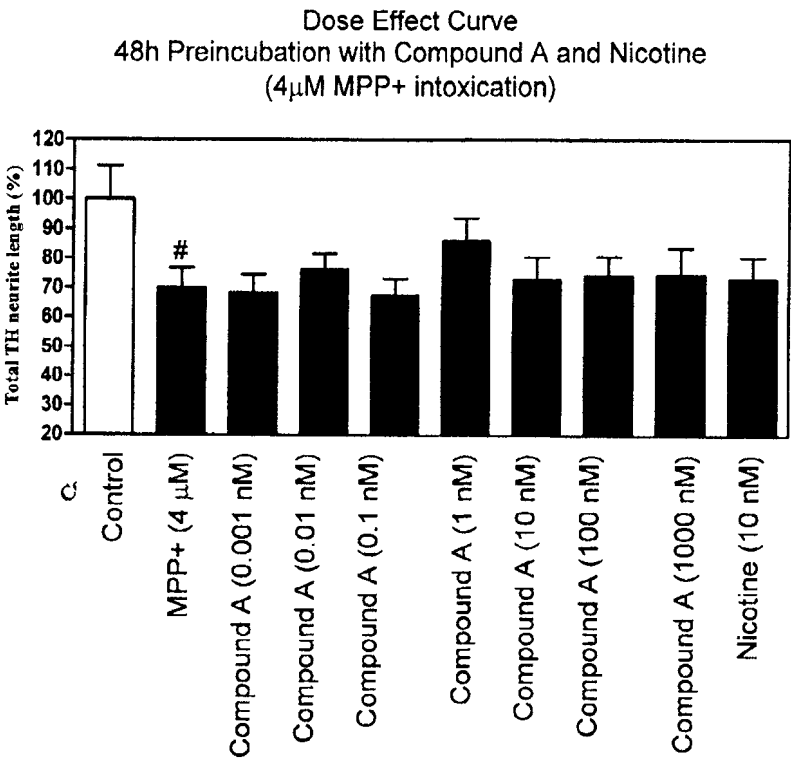


Figure 3

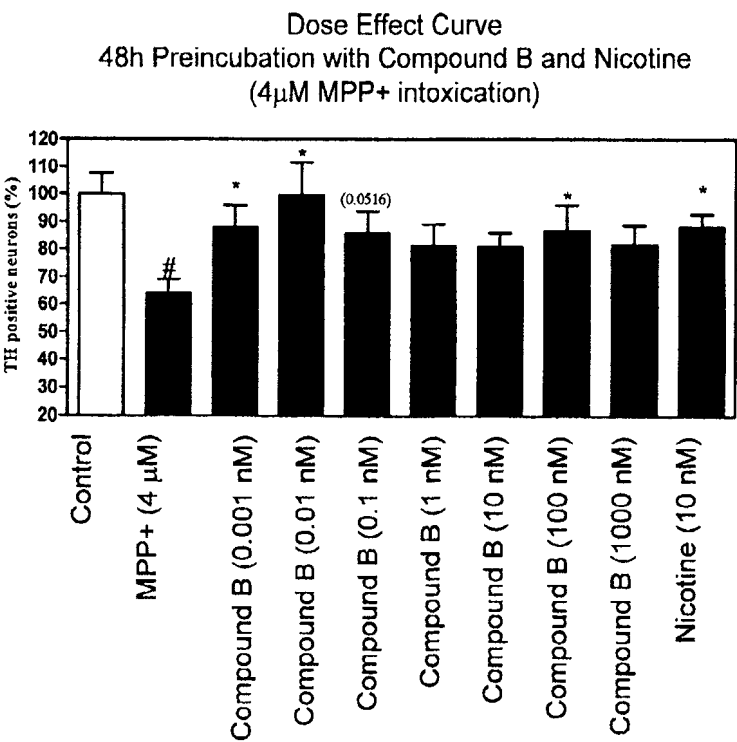


Figure 4

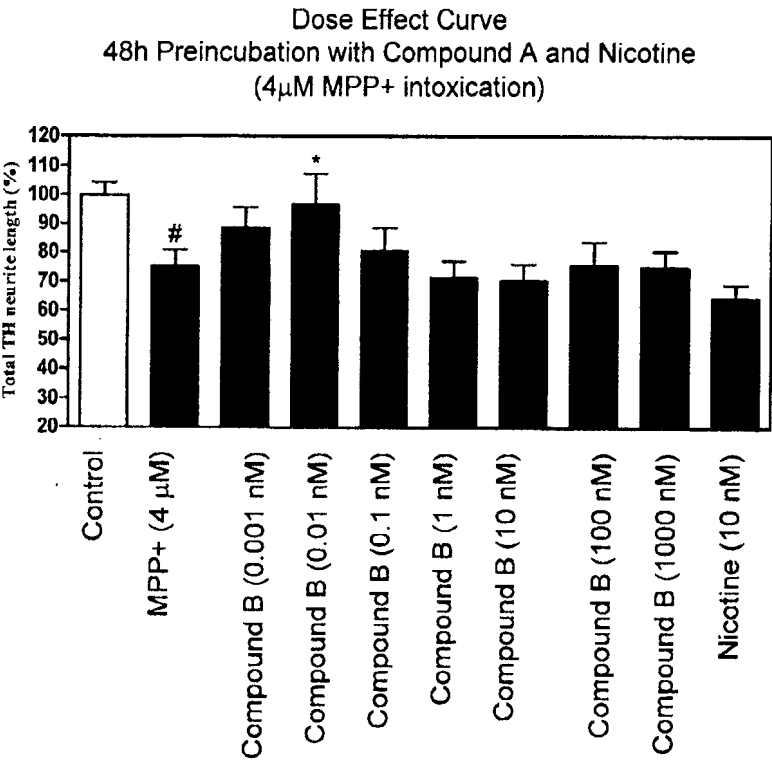


Figure 5

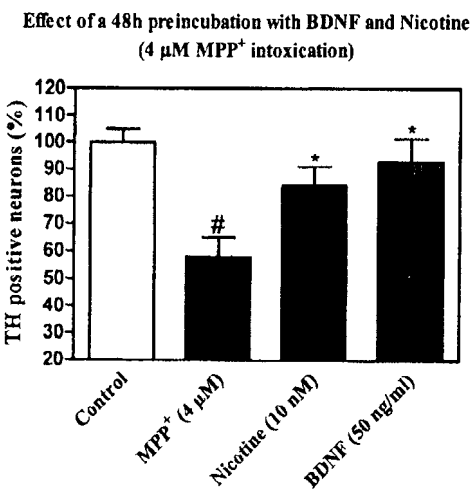
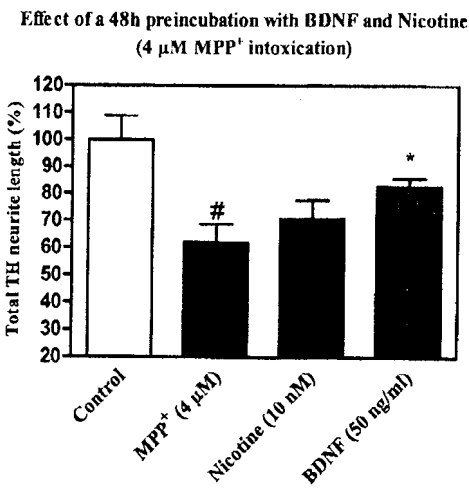


Figure 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

73/

International application No
PCT/US2010/058836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/08 A61K31/4995 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/108402 A1 (UNIV DEGLI STUDI MILANO [IT]; UNI DEGLI STUDI DI SASSARI [IT]; PINNA G) 17 November 2005 (2005-11-17) example 14 (HCl salt) 3-Propionyl-6-(3-phenylpropyl-3-one)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane; pages 4,26; table 2; compound IAa Use in the preparation of analgesic medicamentsclaim 12 -----	1,2,4, 7-16,18
X	WO 2008/112473 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GENTLES ROBERT G [US]; ZHENG XIAOFAN [US] 18 September 2008 (2008-09-18) tert. Butyl-3-methyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane-6-carboxylate as intermediate product in synthesis of intermediate 39,; page 97 ----- -/-	1,2,4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2011

Date of mailing of the international search report

11/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lange, Tim

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LORIGA G ET AL: "Synthesis of 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel ligands for the opioid receptors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 14, no. 3, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 676-691, XP025132949, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2005.09.045 [retrieved on 2006-02-01] 3-Ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane HCl salt; page 686, paragraph [4.1.15]; compound 22 -----	1,2,4
X	LORIGA ET AL: "3-{2-[Bis-(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl}-6-substituted-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel potent dopamine uptake inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 11, 26 April 2007 (2007-04-26), pages 3748-3755, XP022047560, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2007.03.035 Scheme 2 ; page 3751; compounds 8a-8c -----	1-3
A	WO 2009/111550 A1 (TARGACEPT INC [US]; AKIREDDY SRINIVISA RAO [US]; BHATTI BALWINDER SING) 11 September 2009 (2009-09-11) N-Carbonyl-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes; page 48 - page 55 Mode of action is nAChR modulation; * abstract -----	1-18
A	WO 2008/112734 A1 (TARGACEPT INC [US]; HAMMOND PHILIP S [US]; MAZUROV ANATOLY A [US]; MIA) 18 September 2008 (2008-09-18) 2,6-Diazabicyclo[3.2.1]octanes and 3,6-diazabicyclo[3.2.1]octanes; page 77 - page 81 Use in therapy of CNS disorders such as Alzheimer's diseaseclaims 14-16 Mode of action is nAChR; * abstract -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/058836

75/

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005108402 A1	17-11-2005	EP 1751164 A1 JP 2007537182 T US 2007225492 A1	14-02-2007 20-12-2007 27-09-2007
WO 2008112473 A1	18-09-2008	AR 065772 A1 AU 2008226639 A1 CA 2681093 A1 CL 7512008 A1 CO 6180426 A2 EA 200901241 A1 EP 2118109 A1 JP 2010521476 T KR 20100015304 A PE 06482009 A1 US 2008227769 A1	01-07-2009 18-09-2008 18-09-2008 25-07-2008 19-07-2010 26-02-2010 18-11-2009 24-06-2010 12-02-2010 29-05-2009 18-09-2008
WO 2009111550 A1	11-09-2009	AU 2009221860 A1 CA 2716863 A1 CN 101959888 A EP 2257549 A1 KR 20100122508 A	11-09-2009 11-09-2009 26-01-2011 08-12-2010 22-11-2010
WO 2008112734 A1	18-09-2008	AR 065705 A1 CL 7262008 A1 PE 18932008 A1 US 2010144700 A1 UY 30959 A1	24-06-2009 06-06-2008 15-02-2009 10-06-2010 30-09-2009

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

**(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual**

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional:
16 de junio de 2011 (16-06-2011)

(51) (51) Clasificación Internacional de Patentes
C07D 487/08 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) Solicitud de Patente Internacional Número:
PCT/US2010/058836

(22) Fecha de Presentación Internacional:
3 de diciembre de 2010 (3-12-2010)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
61/267.218 7 de diciembre 2009 (7/12/2009) US

(71) (71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto US):* **TARGACEPT, INC.** [US/US]; 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101-4165 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes *(solamente para US):*
AKIREDDY, Srinivasa Rao [US/US]. 5829 Fox Point Circle, Winston-Salem, North Carolina 27104 (US).
BHATTI, Balwinder [US/US]; 2536 Polo Road, Winston-Salem, North Carolina 27106 (US). **HEEMSTRA, Ronald Joseph** [US/US]. 1145 Norwood Lane, Lewisville, North Carolina 27023 (US). **MURTHY, Srinivasa V.** [US/US]. 5337 Hidden Stream Drive, Lewisville North Carolina 27023 (US). **STRACHAN, Jon-Paul** [GB/US]. 1871 Dunbar Place, Burlington, North Carolina 27215 (US). **XIAO, Yunde** [US/US]. 2079 Waterford Village Drive, Clemmons, North Carolina 27012 (US).



PCT

(10) Publicación Internacional Número:

WO 2011/071758 A1

(74) Agente: **FIX, Amy H.**, Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC, Atención: Legajos de Patentes, P.O. Box 7037, Atlanta, Georgia 30357 (US).

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

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

Declaraciones Juradas conforme a la Norma 4.17:

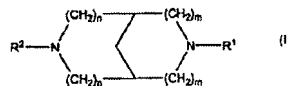
-- en cuanto al derecho del solicitante de presentar una solicitud de patente y a que la misma le sea concedida. (Norma 4.17(ii))

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

Publicada:

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

(56) Título: **3,6-DIAZABICICLO[3.1.1]HEPTANOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS NEURONALES DE ACETILCOLINA**



(57) Resumen de la invención: La presente invención se relaciona con compuestos que se unen y modulan la actividad de receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina (NNR), con procesos para preparar estos compuestos, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con métodos para usar estos compuestos para tratar una amplia variedad de condiciones y trastornos, que incluyen aquellos asociados a la disfunción del sistema nervioso central (SNC). La presente invención incluye compuestos que se unen con alta afinidad a los NNR del subtipo $\alpha 4\beta 2$, o del subtipo que contiene $\alpha 6$, o ambos subtipos de NNR. La Fórmula (I), en donde: cada m es idéntico y es 0 o 1; cada n es idéntico y es 0 o 1; cuando cada m es 0, entonces cada n es 1; cuando cada m es 1, entonces cada n es 0; R^1 es $-C(O)-R^3$, $-C(O)O-R^3$, $-C(O)NH-R^3$, $-C(O)-(CH_2)_q-R^3$, $-C(O)O-(CH_2)_q-X-R^3$, o $-C(O)NH-(CH_2)_q-X-R^3$; q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; X es $-O-$, $-S-$, $-NH-$ o $-NHC(O)-$; R^2 es H o alquilo; R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico.

3,6-DIAZABICICLO[3.1.1]HEPTANOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES

NICOTÍNICOS NEURONALES DE ACETILCOLINA

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos que se unen y modulan la actividad de receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina, con procesos para preparar estos compuestos, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con métodos de uso de estos compuestos para tratar una amplia variedad de condiciones y trastornos, que incluyen aquellos asociados con la disfunción del sistema nervioso central (SNC).

Antecedentes de la invención

El potencial terapéutico de los compuestos que se dirigen a receptores nicotínicos neuronales (NNR), también denominados receptores de acetilcolina (nAChR), ha sido objeto de varias revisiones. Véase, por ejemplo, Arneric et al., *Biochem. Pharmacol.* **74**: 1092 (2007), Breining et al., *Ann. Rep. Med. Chem.* **40**: 3 (2005), Hogg y Bertrand, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **3**: 123 (2004), Suto y Zacharias, *Expert Opin. Ther. Targets* **8**: 61 (2004), Dani et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**: 1837 (2004), Bencherif y Schmitt, *Curr. Drug*

Targets: CNS Neurol. Disord. **1**: 349 (2002), Yang et al., *Acta Pharmacol. Sin.* **30(6)**: 740-751 (2009). Entre las clases de indicaciones para las cuales se han propuesto los ligandos de NNR como terapias están los trastornos cognitivos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de déficit de atención y esquizofrenia (Biton et al., *Neuropsychopharm.* **32**: 1 (2007), Boess et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **321**: 716 (2007), Hajos et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**: 1213 (2005), Newhouse et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* **4**: 36 (2004), Levin y Rezvani, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 423 (2002), Graham et al., *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 387 (2002), Ripoll et al., *Curr. Med. Res. Opin.* **20(7)**: 1057 (2004), y McEvoy y Allen, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 433 (2002)); dolor e inflamación (Decker et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **4(3)**: 369 (2004), Vincler, *Expert Opin. Invest. Drugs* **14(10)**: 1191 (2005), Jain, *Curr. Opin. Inv. Drugs* **5**: 76 (2004), Miao et al., *Neurociencias* **123**: 777 (2004)); depresión y ansiedad (Shytle et al., *Mol. Psychiatry* **7**: 525 (2002), Damaj et al., *Mol. Pharmacol.* **66**: 675 (2004), Shytle et al., *Depress. Anxiety* **16**: 89 (2002)); neurodegeneración (O'Neill et al., *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 399 (2002), Takata et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **306**: 772 (2003), Marrero et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **309**: 16 (2004)); enfermedad de Parkinson (Bordia et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* **327**: 239 (2008), Jonnala y Buccafusco,

J. Neurosci. Res. **66**: 565 (2001)); adicciones (Dwoskin y Crooks, *Biochem. Pharmacol.* **63**: 89 (2002), Coe et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15(22)**: 4889 (2005)); obesidad (Li et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **3**: 899 (2003)); y síndrome de Tourette (Sacco et al., *J. Psychopharmacol.* **18(4)**: 457 (2004), Young et al., *Clin. Ther.* **23(4)**: 532 (2001)).

Existe una distribución heterogénea de subtipos de nAChR en los sistemas nerviosos central y periférico. Por ejemplo, los subtipos que contienen $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6 \alpha 7$, y $\alpha 3\beta 2$ predominan en el cerebro de los vertebrados, mientras que el subtipo $\alpha 3\beta 4$ predomina en los ganglios autónomos y los subtipos $\alpha 1\beta 1\delta \gamma$ y $\alpha 1\beta 1\delta \epsilon$ predominan en la unión neuromuscular (véanse Dwoskin et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* **10**: 1561 (2000) y Holliday et al. *J. Med. Chem.* **40(26)**, 4169 (1997)). Los compuestos que se dirigen en forma selectiva a subtipos que predominan en el sistema nervioso central tienen utilidad potencial en el tratamiento de diferentes trastornos del sistema nervioso central. Sin embargo, una de las limitaciones de algunos compuestos nicotínicos es que carecen de la selectividad necesaria para dirigirse en forma preferencial a receptores del sistema nervioso central sobre un receptor ubicado en el músculo y el ganglio. Dichos fármacos se suelen asociar a diferentes efectos colaterales indeseables. En consecuencia,

existe una necesidad de tener compuestos, composiciones y métodos para prevenir o tratar diferentes condiciones o trastornos en donde los compuestos presentan un nivel suficientemente alto de la especificidad de subtipos de nAChR para producir un efecto beneficioso, sin afectar en forma importante aquellos subtipos de receptores que tienen el potencial de inducir efectos colaterales indeseables, que incluyen, por ejemplo, la actividad apreciable en los sitios cardiovascular y del músculo esquelético.

Resumen de la invención

La presente invención incluye compuestos que se unen con alta afinidad a NNR del subtipo $\alpha 4\beta 2$, o el subtipo que contiene $\alpha 6$, o ambos subtipos de NNR. La presente invención también se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de estos compuestos.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de él. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir una amplia variedad de condiciones o trastornos, particularmente aquellos trastornos mediados por receptores nicotínicos de acetilcolina.

La presente invención incluye un método para tratar, prevenir, retardar el inicio o hacer lento el avance de trastornos mediados por receptores nicotínicos de acetilcolina, en mamíferos que necesitan dicho tratamiento. Los métodos consisten en administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, que incluye una sal de él, o una composición farmacéutica que incluye dichos compuestos.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 ilustra una curva del efecto de la dosis del Compuesto A (3-ciclopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1], como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato de heptano) y nicotina sobre neuronas TH positivas después del pretratamiento de 48h, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48h).

La Figura 2 ilustra una curva del efecto de la dosis del Compuesto A (3-ciclopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1], como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato de heptano) y nicotina sobre la longitud total de neurita TH después del pretratamiento de 48h, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48h).

La Figura 3 ilustra una curva del efecto de la dosis del Compuesto B (3-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1], como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato de heptano) y nicotina sobre neuronas TH positivas después del pretratamiento de 48 horas, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48 h).

La Figura 4 ilustra una curva del efecto de la dosis del Compuesto B (3-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1], como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato de heptano) y nicotina sobre la longitud total de TH neurita después del pretratamiento de 48 horas, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48 h).

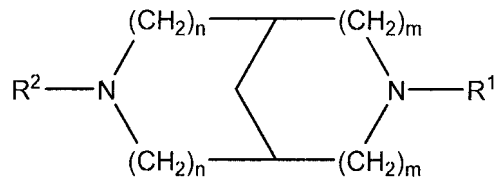
La Figura 5 ilustra una curva del efecto de la dosis de BDNF (50 ng/ml) y nicotina (10 nM) sobre neuronas TH positivas después del pretratamiento de 48 horas, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48 h).

La Figura 6 ilustra una curva del efecto de la dosis de BDNF (50 ng/ml) y nicotina (10 nM) sobre la longitud total de TH neurita después del pretratamiento de 48 horas, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48 h).

Descripción Detallada de la Invención

I. Compuestos

La presente invención incluye compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

cada m es idéntico y es 0 o 1;

cada n es idéntico y es 0 o 1;

cuando cada m es 0, entonces cada n es 1;

cuando cada m es 1, entonces cada n es 0;

R¹ es

-C(O)-R³,

-C(O)O-R³,

-C(O)NH-R³,

-C(O)-(CH₂)ₑ-X-R³,

-C(O)O-(CH₂)ₑ-X-R³, o

-C(O)NH-(CH₂)ₑ-X-R³;

q es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X es -O-, -S-, -NH-, o -NHC(O)-;

R² es H o alquilo;

R³ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cocloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cada R^3 individualmente puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ariloxi, amino, amido, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocíclico, o alquilamido;

con la condición de que la Fórmula I no incluya los siguientes compuestos:

3-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano,

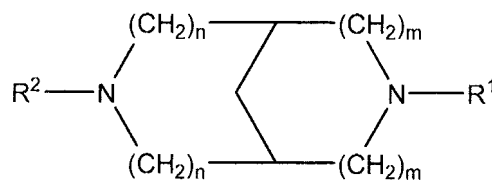
6-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano,

6-terc-butoxicarbonil-3,6-

diazabicyclo[3.1.1]heptano;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

La presente invención incluye compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

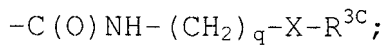
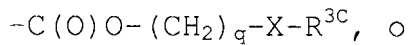
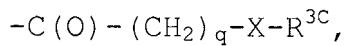
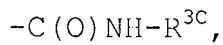
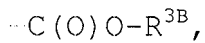
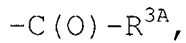
cada m es idéntico y es 0 o 1;

cada n es idéntico y es 0 o 1;

cuando cada m es 0, entonces cada n es 1;

cuando cada m es 1, entonces cada n es 0;

R^1 es



q es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X es $-O-$, $-S-$, $-NH-$, o $-NHC(O)-$;

R^2 es H o alquilo;

cuando R^2 es H, entonces R^{3A} es metilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cuando R^2 es alquilo, entonces R^{3A} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cuando R^2 es H y cada m es 0 y cada n es 1, entonces R^{3B} es metilo, etilo, propilo, n -butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, hexilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cuando R^2 es H y cada m es 1 y cada n es 0, o cuando R^2 es alquilo,

entonces R^{3B} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cada R^{3C} individualmente es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cada R^3 individualmente puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ariloxi, amino, amido, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocíclico, o alquilamido;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

En una realización, se selecciona un compuesto del grupo formado por:

- 3-metilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-isopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-ciclopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-propoxycarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-isopropoxycarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-metoxietoxycarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-(2-fluoroetoxi)carbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
- 3-(2-bromofuran-5-il)carbonil-3,6-

diazabicciclo[3.1.1]heptano;

3-(3-bromofuran-5-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

3-(3-clorofuran-2-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

3-(isoxazol-5-il) carbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;

3-(2-metoxietil) carbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;

3-(2,2,2-trifluoroetil) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

3-(tetrahidrofuran-3-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

6-(2-clorofuran-5-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

6-(2-bromorofuran-5-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

6-ciclobutil carbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;

6-(2-metoxietil) carbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;

cis-3-(2-fluorocicloprop-1-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

trans-3-(2-fluorocicloprop-1-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

cis-6-(2-fluorocicloprop-1-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano; y

trans-6-(2-fluorocicloprop-1-il) carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

En una realización, la presente invención es el compuesto, 3-ciclopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

Un aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por los receptores nicotínicos neuronales que comprende la administración de un compuesto de la presente invención. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo $\alpha 4\beta 2$. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo que contiene $\alpha 6$. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son una combinación de los subtipos que contienen $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 6$.

Un aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por receptores nicotínicos neuronales que comprenden la administración de un compuesto de

la presente invención. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo $\alpha 4\beta 2$. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo que contiene $\alpha 6$. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son una combinación de los subtipos que contienen $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 6$. Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso como una sustancia terapéutica activa. Un aspecto, entonces, incluye un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por receptores nicotínicos neuronales que comprenden la administración de un compuesto de la presente invención. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo $\alpha 4\beta 2$. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo que contiene $\alpha 6$. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son una combinación de los subtipos $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 6$.

El alcance de la presente invención incluye todas las combinaciones de aspectos y realizaciones.

Se entiende que las siguientes definiciones aclaran, en forma no taxativa, los términos definidos. Si un término particular usado en la presente no se define específicamente, dicho

término deberá considerarse indefinido. En cambio, los términos se usan dentro de sus definiciones aceptadas.

Como se usa en toda esta memoria descriptiva, el número preferido de átomos, tales como átomos de carbono, estará representado, por ejemplo, por la frase "alquilo de C_{x-y} ", que se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Se aplicará terminología similar también para otros términos y gamas preferidas. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo de C_{1-6} representa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada, que opcionalmente se puede sustituir, con varios niveles de sustitución permitidos. Ejemplos de "alquilo" como se usa en la presente incluyen, en forma no taxativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, terc-butilo, isopentilo y n-pentilo.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o en puente opcionalmente sustituido totalmente saturado, con varios niveles de sustitución permitidos. Ejemplos de grupos

"cicloalquilo" como se usa en la presente incluyen, en forma no taxativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se usa en la presente, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, que opcionalmente contiene uno o más niveles de instauración y que también contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser opcionalmente sustituidos, con varios niveles de sustitución permitidos. Ejemplos de heteroátomos incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que incluyen N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Preferentemente, el anillo tiene de tres a doce miembros, preferentemente de tres a ocho miembros y está totalmente saturado o tiene uno o más niveles de instauración. Dichos anillos opcionalmente se pueden fusionar a uno o más de otro anillo(s) heterocíclico o anillo(s) de cicloalquilo. Ejemplos de grupos "heterocíclicos" como se usa en la presente incluyen, en forma no taxativa, tetrahydrofurano, pirano, tetrahydropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahydrotiopirano, y tetrahydrotiofeno.

Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un solo anillo de benceno o sistema de anillo de benceno

fusionado que opcionalmente se puede sustituir con varios niveles de sustitución permitidos. Ejemplos de grupos "arilo" como se usa en la presente incluyen, en forma no taxativa, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, antraceno, y fenantreno. Preferentemente, los anillos de arilo tienen de cinco a diez miembros.

Como se usa en la presente, un sistema de anillo de benceno fusionado comprendido dentro del término "arilo" incluye hidrocarburos policíclicos fusionados, a saber donde un hidrocarburo cíclico con menos que la cantidad máxima de enlaces dobles no acumulativos, por ejemplo, donde un anillo de hidrocarburo saturado (cicloalquilo, tal como un anillo de ciclopentilo) se fusiona con un anillo aromático (arilo, tal como un anillo de benceno) para formar, por ejemplo, grupos tales como indanilo y acenaftenilo, y también incluye grupos tales como, ejemplos no taxativos, dihidronaftaleno y tetrahidronaftaleno.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de cinco a siete miembros, o a un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado que comprende dos de tales anillos aromáticos, que se puede sustituir opcionalmente, con varios niveles de sustitución permitidos. Preferentemente, dichos anillos contienen de cinco a diez miembros. Estos anillos de heteroarilo contienen uno o

más átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, donde N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos son sustituciones de heteroátomos admisibles. Ejemplos de grupos "heteroarilo" como se usan en la presente incluyen, en forma no taxativa, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzofurano, benzoxazol, benzotiofeno, indol, indazol, benzimidazol, imidazopiridina, pirazolopiridina, y pirazolopirimidina.

Como se usa en la presente, varios niveles de sustitución incluyen la sustitución con uno o más alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_{1-6}C(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_dNR^bC(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_{1-6}NR^bSO_2R^a$, $-OC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, o $-NR^2SO_2R^3$; donde cada R^a y R^b individualmente es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o arilalquilo, o R^a y R^b se pueden combinar con los átomos a los cuales se unen para formar un anillo de 3 a 10 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, Cy puede ser piridinilo que se puede sustituir en primer lugar por un halógeno, tal como F, y en segundo lugar por alcoxi, tal como $-OCH_3$.

Como se usa en la presente, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, que se sustituye con por lo menos un halógeno. Ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o recta como se usan en la presente incluyen, en forma no taxativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo sustituido independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, y yodo. Se debe interpretar que el término "haloalquilo" incluye sustituyentes tales como grupos perfluoroalquilo tales como $-CF_3$.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo $-OR^a$, donde R^a es alquilo de finido en la presente. En forma similar, el término "alquiltio" se refiere a un grupo $-SR^a$, donde R^a es alquilo definido en la presente.

Como se usa en la presente, el término "ariloxi" se refiere a un grupo $-OR^a$, donde R^a es arilo como se define en la presente. En forma similar, el término "ariltio" se refiere a un grupo $-SR^a$, donde R^a es arilo definido en la presente.

Como se usa en la presente, "amino" se refiere a un grupo - NR^aR^b , donde cada uno de R^a y R^b es hidrógeno. Además, "amino sustituido" se refiere a un grupo $-\text{NR}^a\text{R}^b$ en donde cada uno de R^a y R^b individualmente es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo. Como se usa en la presente, cuando R^a o R^b es diferente de hidrógeno, tal grupo se puede denominar "amino sustituido" o, por ejemplo, si R^a es H y R^b es alquilo, "alquilamino."

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

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

Como se usa en la presente, los términos "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica", y "dosis eficaz" se refieren a una cantidad del compuesto de la presente invención suficiente para producir los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, que por lo tanto derivan en un tratamiento eficaz de un trastorno. El tratamiento de un trastorno puede manifestarse retardando o impidiendo el inicio o el avance del trastorno, así como el inicio o el avance de síntomas asociados al trastorno. El tratamiento de un trastorno también puede manifestarse por una disminución o eliminación de síntomas, una reversión del avance del trastorno, así como cualquier otra contribución al bienestar del paciente.

La dosis eficaz puede variar según factores tales como la condición del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno, y la manera en la cual se administra la composición farmacéutica. Normalmente, para ser administrados en una dosis eficaz, los compuestos se pueden administrar en una cantidad de por lo menos 5 mg/kg de peso del paciente. Los compuestos se pueden administrar en una cantidad desde menos de 1 mg/kg de peso del paciente hasta menos de 100 µg/kg de peso del paciente, y también entre 1 µg/kg y menos de 100 µg/kg de peso del paciente. Las dosis eficaces precedentes normalmente representan aquella cantidad que se puede administrar como una

sola dosis, o como una o más dosis que se pueden administrar durante un período de 24 horas.

Los compuestos de esta invención se pueden elaborar mediante una variedad de métodos, que incluyen métodos sintéticos bien establecidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se exponen a continuación y luego se preparan compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de elaboración.

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

La presente invención también proporciona un método para la síntesis de compuestos útiles como compuestos intermedios en la preparación de compuestos de la presente invención junto con los métodos para su preparación.

Los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos a continuación usando materiales y reactivos de partida fáciles de obtener. En estas reacciones, se pueden emplear variantes que son ellas mismas conocidas para los expertos en el arte pero no se describen detalladamente en la presente.

A menos que se diga de otro modo, las estructuras descritas en la presente también incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos en forma isotópica. Los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, el deuterio se ha usado ampliamente para examinar la farmacocinética y el metabolismo de compuestos biológicamente activos. Aunque el deuterio se comporta en forma similar al hidrógeno desde una perspectiva química, existen diferencias importantes en las energías de los enlaces y las longitudes de los enlaces entre un enlace de

deuterio-carbono y un enlace de hidrógeno-carbono. En consecuencia, el reemplazo de hidrógeno por deuterio en un compuesto biológicamente activo puede derivar en un compuesto que generalmente retiene la potencia bioquímica y la selectividad pero que manifiesta propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) muy diferentes comparado con su par libre de isótopos. Por lo tanto, la sustitución con deuterio puede derivar en eficacia, seguridad y/o tolerabilidad del fármaco mejorada para algunos compuestos biológicamente activos.

Los compuestos de la presente invención pueden cristalizarse en más de una forma, una característica denominada polimorfismo, y dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como una respuesta a cambios en la temperatura, la presión o ambas. El polimorfismo también puede derivar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir mediante diferentes características físicas conocidas en el arte tales como los patrones de difracción de rayos X, la solubilidad y el punto de fusión.

Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales, o de otro modo pueden ser capaces de

existir como varios estereoisómeros. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas en forma enantiomérica/diastereomérica. También están incluidos dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como todas las mezclas total o parcialmente equilibradas de ellos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas precedentes como mezclas con isómeros de ellos en donde uno o más centros quirales están invertidos.

Cuando se desea un compuesto como un solo enantiómero, el mismo se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica, mediante la resolución del producto final o todos los compuestos intermedios convenientes, o mediante métodos cromatográficos quirales que son conocidos en el arte. La resolución del producto final, un compuesto intermedio, o un material de partida se puede efectuar mediante cualquier método adecuado conocido en el arte. Véase, por ejemplo, *Estereoquímica de Compuestos Orgánicos* (Wiley-Interscience, 1994).

La presente invención incluye una sal o un solvato de los compuestos descritos en la presente, que incluyen

combinaciones de ellos tales como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como en formas no solvatadas, y la presente invención comprende todas esas formas.

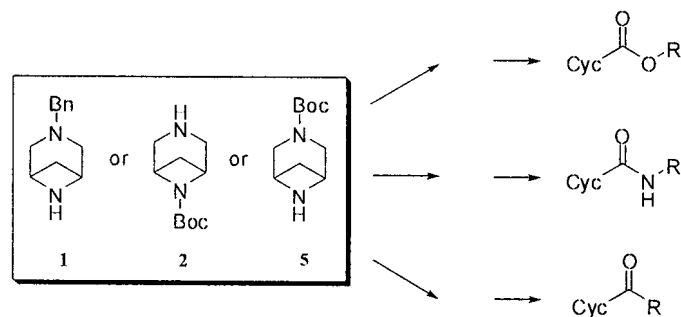
Normalmente, pero no en forma absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales comprendidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

Ejemplos de sales farmacéuticamente adecuadas incluyen sales de adición ácidas inorgánicas tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición ácidas orgánicas tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácido ácido tales como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicilohexilamina; y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; y sales

con aminoácido básico tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

II. Métodos Sintéticos Generales

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a través del acoplamiento de un [3.1.1]heptil-diazabicyclo mono- protegido, a saber aquel en el cual uno de los dos grupos funcionales amina se hace no reactivo mediante la derivación adecuada, con un derivado de ácido carboxílico, cloroformato, o isotionato activado adecuadamente (Esquema 1).



Esquema 1

Los métodos para la preparación de varios diazabicyclos mono- protegidos que se pueden usar para preparar los compuestos de la presente invención (específicamente, los compuestos **1** y **2**, Esquema 1) se revelan en WO 2005/108402 de Pinna, et al. (que se incorpora en la presente como referencia con respecto a

dichas enseñanzas sintéticas). Los expertos en el arte de la síntesis orgánica reconocerán que otros diazabicyclos mono-protectados adecuadamente (tales como el compuesto **5**, Esquema 1) también se pueden usar para preparar el compuesto de la presente invención (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P.G. M. Wuts, Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, 3^a Edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999)).

Un medio para elaborar amidas de la presente invención acoplar un 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano mono N-protectado con un ácido carboxílico con una funcionalidad adecuada, seguido por la eliminación de cualquier grupo protector. Una amplia variedad de ácidos carboxílicos están comercialmente disponibles. La condensación de una amina y un ácido carboxílico, para producir una amida, normalmente requiere el uso de un agente de activación adecuado, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-bis(tetrametileno)uronio (HBPYU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), o (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) (EDCI) con 1-

hidroxibenzotriazol (HOBt). Otros agentes de activación son conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo, véase Kiso y Yajima, Péptidos, páginas 39-91, Academic Press, San Diego, CA (1995).

Alternativamente, las amidas de la presente invención se pueden preparar mediante el acoplamiento de un diazabicyclo mono-protégido con un cloruro de ácido con una funcionalidad adecuada, que pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante la conversión del ácido carboxílico con una funcionalidad adecuada. El cloruro de ácido se puede preparar mediante el tratamiento del ácido carboxílico apropiado con, entre otros reactivos, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

Una estrategia similar a la descrita anteriormente se puede usar para la preparación de carbamatos y ureas de la presente invención. En resumen, los carbamatos de la presente invención se pueden preparar mediante el acoplamiento de un cloroformato de alquilo, de arilo o de heteroarilo con una funcionalidad adecuada con un 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano mono N-protégido, seguido por la eliminación de todos los grupos protectores. En forma similar, un 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano mono N-protégido se puede acoplar con un isocianato de alquilo, arilo o heteroarilo con una

funcionalidad adecuada, seguido por la eliminación de todos los grupos protectores, para preparar ureas de la presente invención.

Como lo apreciarán los expertos en el arte, el uso de ciertos materiales de partida que contienen grupos funcionales reactivos auxiliares pueden necesitar pasos de protección/desprotección adicionales para impedir la interferencia con la reacción de acoplamiento. Dichos pasos de protección/desprotección son conocidos en el arte (por ejemplo, véase T. W. Green y P. G. M. Wuts, Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, 3^a Edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999)).

Como lo apreciarán los expertos en el arte en toda la presente memoria descriptiva, la cantidad y el carácter de los sustituyentes sobre los anillos en los compuestos de la presente invención se seleccionan de manera tal que eviten combinaciones estéricamente indeseables.

Los expertos en el arte de la síntesis orgánica apreciarán que existen varios medios para producir compuestos de la presente invención, así como medios para producir compuestos de la presente invención que se marcan con un radioisótopo apropiado para diferentes usos. Por ejemplo, el acoplamiento de un ácido

marcado con ^{11}C o ^{18}F , cloroformato, isocianato con un compuesto 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano mono N-prottegido seguido por la eliminación de todos los grupos protectores descritos anteriormente produce un compuesto adecuado para su uso en la tomografía por emisión de positrones. En forma similar, el acoplamiento de un ácido, cloroformato, o isocianato marcado con ^3H o ^{14}C con un 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano mono N-prottegido seguido por la eliminación de todos los grupos protectores descritos anteriormente produce un compuesto modificado en forma isotópica adecuado para su uso en estudios de unión al receptor y de metabolismo o como un compuesto terapéutico alternativo.

III. Composiciones Farmacéuticas

Aunque es posible administrar el compuesto de la presente invención en la forma de un compuesto químico activo global. Se prefiere administrar el compuesto en la forma de una composición o formulación farmacéutica. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de ellos y uno de los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Otro aspecto de la invención

proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar uno o más compuestos de la Fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La manera en la cual se administra el compuesto de la presente invención puede variar. El compuesto de la presente invención preferentemente se administra en forma oral. Las composiciones farmacéuticas preferidas para la administración oral incluyen tabletas, cápsulas, jarabes, soluciones y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en formas de dosificación de liberación modificadas tales como formulaciones de tabletas y cápsulas de liberación en el tiempo.

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

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

El término "administración intranasal" o "administración nasal" como se usa en la presente significa un método para la absorción del fármaco a través y dentro de la nariz. El término "administración bucal" como se usa en la presente significa un método para presentar el fármaco para la absorción a través del tejido bucal, que incluye la mejilla interior. El término "administración sublingual" significa la administración del agente activo debajo de la lengua. En forma colectiva, estos son métodos de administración transmucosal.

Los fármacos se pueden absorber a través de las superficies mucosas, tales como aquellas que están dentro del pasaje nasal

y dentro de la cavidad oral. La administración de fármacos a través de las superficies mucosas puede ser eficiente porque éstas carecen del estrato córneo de la epidermis, la principal barrera para la absorción a través de la piel. Las superficies mucosas también son normalmente ricas en provisión sanguínea, que puede transportar rápidamente fármacos en forma sistémica mientras evita una degradación importante por el metabolismo hepático de primer paso.

Existen tres vías de absorción para fármacos asperjados sobre la mucosa olfativa, que incluyen por las neuronas olfativas, por las células de sostén y el lecho capilar que las rodea y dentro del fluido cerebroespinal. La absorción de fármacos a través de mucosa nasal tiende a ser rápida.

Al igual que la administración intranasal, la absorción transmucosal es generalmente rápida debido a la provisión vascular rica a la mucosa y a la falta de un estrato córneo en la epidermis. Dicho transporte de fármacos normalmente provee un aumento rápido en las concentraciones sanguíneas, y en forma similar evita la circulación enterohepática y la destrucción inmediata por los ácidos gástricos y/o los efectos del primer paso parcial de la pared intestinal y el metabolismo hepático.

Los fármacos normalmente necesitan tener una exposición prolongada a la superficie mucosa oral para que ocurra una absorción importante del fármaco. Los factores que afectan la administración del fármaco incluyen el sabor, que puede afectar el tiempo de contacto, y la ionización del fármaco. La absorción del fármaco es generalmente mayor desde la mucosa bucal u oral que desde la lengua y las encías. Una de las limitaciones asociadas a la administración bucal del fármaco es el bajo flujo, que suele derivar en baja biodisponibilidad del fármaco. El bajo flujo se puede compensar en alguna medida usando mejoradores de la penetración bucal, que son conocidos en el arte, para aumentar el flujo de fármacos a través de la mucosa.

En cualquiera de las vías intranasal o bucal, la absorción de fármaco se puede retardar o prolongar, o la captación puede ser casi tan rápida como si se administrara un bolo intravenoso. Debido a la alta permeabilidad de la provisión sanguínea rica, la vía sublingual puede proveer un inicio de acción rápido.

Las vías intranasal, bucal y sublingual pueden ser preferidas para su uso en el tratamiento de pacientes que tienen dificultades para tragar tabletas, cápsulas u otros sólidos

orales, aquellos que tienen absorción intestinal comprometida con la enfermedad.

Se pueden formular composiciones farmacéuticas en forma de dosis unitaria, o en varias dosis o en dosis inferiores a la unitaria.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de una variedad de trastornos y condiciones y, como tales, se pueden usar en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o la profilaxis de esos trastornos o condiciones. Por lo tanto, una realización de la presente invención incluye la administración del compuesto de la presente invención en combinación con otros compuestos terapéuticos. Por ejemplo, el

compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros ligandos de NNR (tales como vareniclina), moduladores alostéricos de NNR, antioxidantes (tales como agentes depuradores de radicales libres), agentes antibacterianos (tales como antibióticos de penicilina), agentes antivirales (tales como análogos de nucleósidos, como zidovudina y aciclovir), anticoagulantes (tales como warfarina), agentes antiinflamatorios (tales como NSAID), antipiréticos, analgésicos, anestésicos (tales como los usados en cirugía), inhibidores de acetilcolinesterasa (tales como donepezil y galantamina), antipsicóticos (tales como haloperidol, clozapina, olanzapina, y quetiapina), inmunosupresores (tales como ciclosporina y metotrexato), agentes neuroprotectores, esteroides (tales como hormonas esteroides), corticosteroides (tales como dexametasona, predisona, e hidrocortisona), vitaminas, minerales, nutracéuticos, antidepresivos (tales como imipramina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, sertralina, venlafaxina, y duloxetina), ansiolíticos (tales como alprazolam y buspirona), anticonvulsivos (tales como fenitoína y gabapentina), vasodilatadores (tales como prazosina y sildenafil), estabilizadores del humor (tales como valproato y aripiprazol), fármacos anticáncer (tales como antiproliferativos), agentes antihipertensivos (tales como atenolol, clonidina, amlopidina, verapamil, y olmesartan),

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

Otro aspecto de la presente invención incluye la terapia de combinación que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto de la

presente invención y otra u otras terapias que incluyen quimioterapia, terapia de radiación, terapia génica o inmunoterapia.

IV. Métodos de Uso

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la prevención o el tratamiento de diferentes condiciones o trastornos para los cuales se han propuesto otros tipos de compuestos nicotínicos o se muestra que son útiles como compuestos terapéuticos, tales como trastornos del sistema nervioso central, inflamación, respuesta inflamatoria asociada a la infección bacteriana y/o viral, dolor, diabetes, síndrome metabólico, trastornos autoinmunes, condiciones dermatológicas, adicciones, obesidad u otros trastornos descritos más detalladamente en la presente. El compuesto también se puede usar como un agente de diagnóstico en estudios de unión al receptor (in Vitro e in vivo). Éstas y otras enseñanzas terapéuticas se describen, por ejemplo, en referencias enumeradas previamente en la presente, que incluyen Williams et al., *Drug News Perspec.* **7(4)**: 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1)**: 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1)**: 79-100 (1996), Yang et al., *Acta Pharmacol. Sin.* **30(6)**: 740-751 (2009), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et al.,

J. Pharmacol. Exp. Ther. **291**: 390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiología* **91**: 1447 (1999), Lavand'homme y Eisenbach, *Anesthesiología* **91**: 1455 (1999), Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40(28)**: 4169-94 (1997), Bannon et al., *Ciencia* **279**: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, y las Patentes Estadounidenses N° 5.583.140 de Bencherif et al., 5.597.919 de Dull et al., 5.604.231 de Smith et al. y 5.852.041 de Cosford et al.

Trastornos del Sistema Nervioso Central

Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento o en la preparación de una variedad de trastornos del sistema nervioso central, que incluyen trastornos neurodegenerativos, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos neurológicos y adicciones. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas es pueden usar para tratar o prevenir déficits y disfunciones cognitivas, trastornos relacionados con la edad y de otro modo, trastornos de atención y demencias, que incluyen aquellos debido a agentes infecciosos o trastornos metabólicos; para proporcionar neuroprotección; para tratar convulsiones e infartos cerebrales múltiples; para tratar trastornos del humor, compulsiones y conductas adictivas; para proporcionar analgesias; para controlar la inflamación, tal como mediada

por citoquinas y factor nuclear kappa B; para tratar trastornos inflamatorios; para proporcionar alivio del dolor; y para tratar infecciones, como agentes antiinfecciosos para tratar infecciones bacterianas, fúngicas y virales. Entre los trastornos, enfermedades y condiciones para cuyo tratamiento o prevención se pueden usar los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención están: deterioro de la memoria asociado a la edad (AAMI), deterioro cognitivo leve (MCI), declinación cognitiva relacionada con la edad (ARCD), demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio precoz, demencia senil, demencia del tipo de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo que no es demencia (CIND), demencia de los cuerpos de Lewy, demencia asociada al VIH, complejo de demencia y SIDA, demencia vascular, síndrome de Down, trauma de la cabeza, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades de priones, ataque, isquemia central, isquemia periférica, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, disfunción cognitiva en la esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, Parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo-demencia de Guam, demencia frontotemporal de tipo de Parkinson (FTDP), enfermedad de

Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, Enfermedad de Huntington, corea de Huntington, discinesias, discinesia inducida por L-dopa, discinesia tardía, distonía espástica, hiperquinesia, parálisis supranuclear progresiva, paresis supranuclear progresiva, síndrome de pierna inquieta, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de las neuronas motoras (MND), atrofia sistémica múltiple (MSA), degeneración corticobasal, Síndrome de Guillain-Barré (GBS) y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), epilepsia, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómico dominante, manía, ansiedad, depresión, disforia premenstrual, trastornos de pánico, bulimia, anorexia, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de ira, trastornos de conducta, trastorno desafiante oposicional, síndrome de Tourette, autismo, adicción a las drogas y al alcohol, adicción al tabaco, sobrerreacción compulsiva, y disfunción sexual.

Los deterioros y disfunciones cognitivas pueden estar asociadas a trastornos o condiciones psiquiátricas, tales como esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, que incluyen en forma no taxativa, trastorno psicótico, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de

delirio, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, y trastornos psicóticos debido a condiciones médicas generales, demencias y otros trastornos cognitivos, que incluyen en forma no taxativa deterioro cognitivo leve, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo de Alzheimer, deterioro de la memoria relacionado con la edad, demencia de los cuerpos de Lewy, demencia vascular, complejo de demencia y SIDA, dislexia, Parkinsonismo que incluye enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y demencia de Enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo de esclerosis múltiple, deterioro cognitivo provocado por lesión cerebral traumática, demencias debido a otras condiciones médicas generales, trastornos de ansiedad, que incluyen en forma no taxativa trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado y trastorno de ansiedad generalizado debido a una condición médica general, trastornos del humor, que incluyen en forma no taxativa trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión bipolar, manía bipolar, trastorno bipolar I, depresión asociada a episodios maníacos, depresivos o mezclados, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, y trastornos del humor debido a condiciones

médicas generales, trastornos del sueño, que incluyen en forma no taxativa trastornos de disomnio, insomnio primario, hipersomnio primario, narcolepsia, trastornos de parasomnio, trastorno de pesadillas, trastorno de terror durante el sueño y trastorno de sonambulismo, retardo mental, trastornos de aprendizaje, trastornos de las habilidades motoras, trastornos de la comunicación, trastornos penetrantes del desarrollo, trastornos de déficit de atención y de conducta disociativa, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de la alimentación y de la comida de la infancia, la niñez o los adultos, trastornos de tics, trastornos de eliminación, trastornos relacionados con drogas, que incluyen en forma no taxativa dependencia de drogas, abuso de drogas, intoxicación con drogas, abstinencia de drogas, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con anfetaminas o similares a anfetaminas, trastornos relacionados con la marihuana, trastornos relacionados con la cocaína, trastornos relacionados con alucinógenos, trastornos relacionados con inhalaciones, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con opioides, trastornos relacionados con fenciclidina o similar a fenciclidina, y trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastornos de personalidad, que incluyen en forma no taxativa trastorno de personalidad obsesivo compulsiva y trastornos de

control de impulsos. El desempeño cognitivo se puede evaluar con una escala cognitiva validada, tal como por ejemplo, la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog). Una de las medidas de la eficacia de los compuestos de la presente invención en el mejoramiento de la cognición puede incluir la medición del nivel de cambio de un paciente de acuerdo con dicha escala.

Con respecto a las compulsiones y conductas adictivas, los compuestos de la presente invención se pueden usar como una terapia para la adicción a la nicotina y para otros trastornos de recompensa cerebral, tales como el abuso de drogas que incluye la adicción al alcohol, la adicción a drogas ilícitas y de venta bajo receta, trastornos de la alimentación, que incluyen obesidad, y adicciones de conductas, tales como adicción al juego u otras manifestaciones de adicciones de conductas.

Las condiciones y trastornos precedentes se discuten más detalladamente, por ejemplo, en el Manual de Diagnóstico y Estadísticas de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense Trastornos Mentales, Cuarta Edición, Revisión del Texto, Washington, DC, Asociación Psiquiátrica Estadounidense, 2000. También se puede recurrir a este Manual para ver más detalles

sobre los síntomas y características de diagnóstico asociadas al uso, abuso y dependencia de drogas.

Preferentemente, el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos y condiciones ocurren sin efectos colaterales adversos apreciables, que incluyen, por ejemplo, aumentos importantes en la presión sanguínea y el ritmo cardíaco, efectos negativos importantes sobre el tracto gastrointestinal y efectos importantes sobre el músculo esquelético.

Los compuestos de la presente invención, cuando se emplean en cantidades eficaces, se cree que modulan la actividad de los NNR que contienen $\alpha 4\beta 2$ y/o $\alpha 6$ sin interacción apreciable con los subtipos nicotínicos que caracterizan a los ganglios humanos, como lo demuestra la falta de la capacidad de producir la función nicotínica en el tejido de cromafina adrenal, o el músculo esquelético, también demostrado por una falta de la capacidad de producir la función nicotínica en preparaciones de células que expresan receptores nicotínicos de tipo muscular. Por lo tanto, estos compuestos se cree que son capaces de tratar o prevenir enfermedades, trastornos y condiciones sin producir efectos colaterales importantes asociados con la actividad en sitios ganglionares y neuromusculares. Por lo tanto, se provee la administración de

los compuestos se cree que proporciona una ventana terapéutica en la cual el tratamiento de ciertas enfermedades, trastornos y condiciones, y se evitan ciertos efectos colaterales. Es decir, una dosis eficaz de los compuestos se cree que es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre la enfermedad, trastorno o condición pero se cree que es insuficiente, es decir no está a un nivel suficientemente alto para proporcionar efectos colaterales indeseables.

Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, para su uso en terapia, tal como una terapia descrita anteriormente.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central, tal como un trastorno, enfermedad o condición descritos anteriormente en la presente.

Inflamación

El sistema nervioso, principalmente a través del nervio vago, se sabe que regula la magnitud de la respuesta inmune innata

inhibiendo la liberación del factor de necrosis tumoral de macrófago (TNF). Este mecanismo fisiológico se denomina "vía antiinflamatoria colinérgica" (véase, por ejemplo, Tracey, "El Reflejo Inflamatorio," *Naturaleza* **420**: 853-9 (2002)). La síntesis de inflamación excesiva y factor de necrosis tumoral provoca morbilidad y aún mortalidad en una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen, en forma no taxativa, endotoxemia, artritis reumatoide, osteoartritis, soriasis, asma, aterosclerosis, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad intestinal inflamatoria.

Las condiciones inflamatorias que se pueden tratar y prevenir mediante la administración de los compuestos descritos en la presente incluyen, en forma no taxativa, inflamación crónica y aguda, soriasis, endotoxemia, gota, pseudogota aguda, artritis gotosa aguda, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, rechazo de aloinjerto, rechazo de transplante crónico, asma, aterosclerosis, lesión pulmonar que depende del fagotito mononuclear, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria adulta, síndrome de pecho agudo en la enfermedad de células falciformes, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, úlceras, colitis ulcerativa, colangitis aguda, estomatitis aftosa, caquexia, pouchitis, glomerulonefritis,

lupus nefrítico, trombosis, y reacción del huésped contra el injerto.

Respuesta Inflamatoria Asociada a Infección Bacteriana y/o Viral

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

La expresión de citoquinas está mediada por NNR, y se puede inhibir administrando agonistas o agonistas parciales de estos receptores. Los compuestos descritos en la presente que son agonistas o agonistas parciales de estos receptores en consecuencia se pueden usar para minimizar la respuesta inflamatoria asociada a la infección bacterial, así como a infecciones virales y fúngicas. Ejemplos de tales infecciones bacterianas incluyen asmas, botulismo y sepsis. Algunos de

estos compuestos también pueden tener propiedades antimicrobianas.

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

Dolor

Los compuestos se pueden administrar para tratar y/o prevenir el dolor, que incluye dolor agudo, neurológico, inflamatorio, neuropático y crónico. Los compuestos se pueden usar en conjunto con opiatos para minimizar la posibilidad de la adicción a opiatos (por ejemplo, terapia de ahorradores de morfina). La actividad analgésica de los compuestos descritos

en la presente se puede demostrar en modelos de dolor inflamatorio persistente y de dolor neuropático, realizados como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 20010056084 A1 (Allgeier et al.) (por ejemplo, hiperalgesia mecánica en el modelo de rata de coadyuvante de Freund completo de dolor inflamatorio e hiperalgesia mecánica en el modelo de ligadura del nervio ciático parcial de ratón de dolor neuropático).

El efecto analgésico es adecuado para tratar el dolor de diferentes orígenes o etiologías, específicamente en el tratamiento en el tratamiento del dolor inflamatorio y la hiperalgesia asociada a él, del dolor neuropático y la hiperalgesia asociada a él, del dolor crónico (por ejemplo, dolor crónico grave, dolor postoperatorio y dolor asociado a diferentes condiciones que incluyen cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota). El dolor inflamatorio puede ser de diversos orígenes, que incluyen artritis y enfermedad reumatoide, tenosinovitis y vasculitis. El dolor neuropático incluye neuralgia del trigémino o herpético, neuropatías tales como dolor de neuropatía diabética, causalgia, dolor de espalda baja y síndrome de desaferenciación tal como avulsión del plexo braquial.

Otros trastornos

Además de tratar trastornos del sistema nervioso central, inflamación y neovascularización y dolor, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir o tratar otras ciertas condiciones, enfermedades y trastornos en donde los NNR cumplen una función. Los ejemplos incluyen trastornos autoinmunes tales como lupus, trastornos asociados a la liberación de citoquinas, caquexia secundaria a la infección (por ejemplo, como ocurre en el SIDA, el complejo relacionado con el SIDA y la neoplasia), obesidad, penfitis, incontinencia urinaria, vejiga sobreactiva, diarrea, constipación, enfermedades retinales, enfermedades infecciosas, miastenia, síndrome de Eaton-Lambert, hipertensión, preeclampsia, osteoporosis, vasoconstricción, vasodilatación, arritmias cardíacas, diabetes tipo I, diabetes tipo II, bulimia, anorexia y disfunción sexual, así como aquellas indicaciones expuestas en la publicación de solicitud de patente PCT WO 98/25619. Los compuestos de esta invención también se pueden administrar para tratar las convulsiones tales como aquellas que son síntomas de la epilepsia y para tratar condiciones tales como sífilis y enfermedad de Creutzfeld-Jacob. Finalmente, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar una variedad de trastornos dermatológicos, que incluyen en forma no taxativa soriasis, dermatitis, acné, pustulosis, vitiligo, y similares.

Usos de Diagnóstico

Los compuestos se pueden usar en composiciones de diagnóstico, tales como sondas, específicamente cuando se modifican para incluir marcadores apropiados. Las sondas se pueden usar, por ejemplo, para determinar el número relativo y/o la función de receptores específicos, específicamente los subtipos de receptores que contienen $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 6$. Con este fin los compuestos de la presente invención más preferentemente se marcan con un grupo isotópico radioactivo tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I o ^{125}I .

Los compuestos administrados se pueden detectar usando métodos de detección conocidos apropiados para el marcador usado. Ejemplos de métodos de detección incluyen tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT). Los radiomarcadores descritos anteriormente son útiles en la PET (por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F o ^{76}Br) y en la SPECT (por ejemplo, ^{123}I) imágenes, con semividas de 20,4 minutos para ^{11}C , de 109 minutos para ^{18}F , de 13 horas para ^{123}I , y de 16 horas para ^{76}Br . Se desea una alta actividad específica para visualizar los subtipos de receptores seleccionados a concentraciones no saturantes. Las dosis administradas normalmente son inferiores a la gama tóxica y

proveen imágenes de alto contraste. Se espera que los compuestos sean capaces de administración a niveles no tóxicos. La determinación de la dosis se realiza en una forma conocida para un experto en el arte de las imágenes de radiomarcadores. Véase, por ejemplo, la Patente Estadounidense N° 5.969.144 de London et al.

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

Después de que los compuestos se administran a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano), la presencia de ese compuesto dentro del sujeto se puede representar en imágenes y cuantificar mediante técnicas apropiadas para indicar la presencia, la cantidad y la funcionalidad de subtipos seleccionados de NNR. Además de los humanos, los compuestos también se pueden administrar a animales, tales como ratones,

ratas, perros y monos. Las imágenes de SPECT y PET se pueden llevar a cabo usando cualquier técnica y aparato apropiado. Véase Villemagne et al, en: Arneric et al (Editores) *Receptores Nicotínicos Neuronales: Farmacología y Oportunidades Terapéuticas*, 235-250 (1998) y la Patente Estadounidense N° 5.853.696 de Elmach et al, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia, por la revelación de técnicas de formación de imágenes representativas.

Los compuestos radiomarcados se unen con alta afinidad a subtipos de NNR selectivos (por ejemplo, que contienen $\alpha 4\beta 2$ y/o $\alpha 6$) y preferentemente presentan unión no específica despreciable a otros subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos (por ejemplo, aquellos subtipos de receptores asociados a los músculos y los ganglios). Como tales, los compuestos se pueden usar como agentes para la formación de imágenes no invasiva de subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos dentro del cuerpo de un sujeto, específicamente dentro del cerebro para el diagnóstico asociado a una variedad de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central.

En un aspecto, las composiciones de diagnóstico se pueden usar en un método para diagnosticar enfermedades en un sujeto, tal como un paciente humano. El método consiste en administrar a

ese paciente un compuesto marcado en forma detectable como se describe en la presente, y detectar la unión de ese compuesto a subtipos de NNR seleccionados (por ejemplo, subtipos de receptores que contienen $\alpha 4\beta 2$ y/o $\alpha 6$). Los expertos en el arte del uso de herramientas de diagnóstico, tales como PET y SPECT, pueden usar los compuestos radiomarcados descritos en la presente para diagnosticar una amplia variedad de condiciones y trastornos, que incluyen condiciones y trastornos asociados a la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo. Dichos trastornos incluyen una amplia variedad de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. Éstas y otras enfermedades y trastornos representativos que se pueden evaluar incluyen aquellos expuestos en la Patente Estadounidense N° 5.952.339 de Bencherif et al.

En otro aspecto, las composiciones de diagnóstico se pueden usar en un método para monitorear subtipos de receptores nicotínicos selectivos de un sujeto, tal como un sujeto humano. El método consiste en administrar un compuesto marcado en forma detectable que se describe en la presente a ese paciente y detectar la unión de ese compuesto a subtipos de receptores nicotínicos seleccionados a saber, los subtipos de receptores que contienen $\alpha 4\beta 2$ y/o $\alpha 6$.

Unión al Receptor

Los compuestos de esta invención se pueden usar como ligandos de referencia en ensayos de unión para compuestos que se unen a subtipos de NNR, específicamente los subtipos de receptores que contienen y/o $\alpha 6$. Con este fin los compuestos de esta invención preferentemente se marcan con un grupo isotópico radioactivo tales como ^3H o ^{14}C . Ejemplos de dichos ensayos de unión se describen detalladamente a continuación.

V. Ejemplos Sintéticos

Ejemplo 1: 3-bencil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (1)

3-bencil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (1) se preparó de acuerdo con el procedimiento de WO 2005/108402 de Pinna, et al.

Ejemplo 2: 6-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (2)

6-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (2) se preparó de acuerdo con el procedimiento de WO 2005/108402 de Pinna, et al.

Ejemplo 3: 3-bencil-6-(trifluorometilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (3)

A una solución de 3-bencil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**1**) (7,5 g, 39,8 mmol), metanol (300 mL), y trietilamina (6,70 mL, 1,2 eq, 47,8 mmol) a 0°C se agregó anhídrido trifluoroacético (6,7 mL, 1,2 eq, 47,80 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el solvente se eliminó bajo vacío. Los sólidos se filtraron y se lavaron con cloruro de metileno. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando 0-100% de acetato de etilo en gradiente de hexanos. Las fracciones apropiadas se recogieron, mezclaron y se evaporaron y dieron 3-bencil-6-(trifluorometilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**3**) (7,0 g, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 4: 3-(terc-butoxicarbonil)-6-(trifluorometilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (4)

Una solución de 3-bencil-6-(trifluorometilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**3**) (8,3 g, 29,2 mmol), etanol (60 mL), dicarbonato de di-t-butilo (6,4 g, 29,2 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (3,2 g, 30,1 mmol) en un reactor de Parr

se agitó a 60°C bajo 3 atmósferas de hidrógeno durante 16 horas. La solución se enfrió, se filtró a través de diatomita y se lavó con metanol. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo remanente se lavó con solución de cloruro de metileno y cloruro de amonio. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fase y se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con un 0-50% de acetato de etilo en gradiente de hexanos. Las fracciones apropiadas se recogieron, se mezclaron y se evaporaron y dieron 3-(terc-butoxicarbonil)-6-(trifluorometilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**4**) (8,5 g, 99% de rendimiento).

Ejemplo 5: 3-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (5)

Una solución de 3-(terc-butoxicarbonil)-6-(trifluorometilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**4**) (8,5 g, 28,9 mmol) y carbonato de potasio (30,7 g, 2 eq, 57,8 mmol) en metanol (150 mL) se calentó a 70°C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó en vacío. El material crudo se disolvió en una solución 1:1 cloruro de metileno:metanol y se filtró y dio 3-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**5**) (4,5 g, 79% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

Ejemplo 6: 3-(ciclopropilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (6)

Una solución de 6-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**2**) (2,50 g, 12,6 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (1,2 mL, 1,2 eq, 15 mmol), trietilamina (3,50 mL, 25,2 mmol), diclorometano (100 mL) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio (9,6 g, 2 eq, 25 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó cloruro de amonio saturado (50 mL) y se dejó que la mezcla de la reacción se agitara durante 30 minutos. La mezcla luego se pasó a través de un extractor de fases (Aislado de Biotage) y el solvente se eliminó en vacío.

La mezcla en crudo se disolvió en 20 mL de cloruro de metileno. Se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) y la reacción se agitó durante 16 horas. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se disolvió en 1 mL de 1:1 cloruro de metileno:metanol y se pasó a través de una columna SCX-2 (Biotage) (eluyendo con 3 mL de 1:1 cloruro de metileno:metanol, luego con 7N amoníaco metanólico). El producto crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice con cloroformo a 90:9:1 gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio sobre 12 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se recogieron y el solvente

se eliminó en vacío y dio 3-(ciclopropilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**6**) (750 mg; 36% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Ejemplo 7: 3-(propoxycarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (7)

A una solución de 6-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**2**) (50 mg, 0,25 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno se agregó trietilamina (67 µL, 0,5 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó cloroformato de propilo (31 µL, 27,5 mmol) y la solución se agitó durante 1h. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se lavó con 50 mM de acetato de sodio en solución de cloruro de metileno. La solución se agitó durante 10 minutos y se pasó a través de un separador de fases. El solvente se eliminó en vacío y dio 3-(propoxycarbonil)-6-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano crudo.

La mezcla cruda se disolvió en 3 mL de cloruro de metileno. Se agregó ácido trifluoroacético (3 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó en vacío a 40°C y el residuo se disolvió en 1:1 cloruro de metileno:metanol y se pasó a través de una columna SCX-2 (Biotage) (eluyendo con 2

mL 1:1 cloruro de metileno:metanol, luego con 7N amoníaco metanólico). El producto crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo a 90:9:1 gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio. Las fracciones apropiadas se recogieron y el solvente se eliminó en vacío y dio 3-(propoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**7**) (12 mg, 26%) como un aceite transparente.

Ejemplo 8: 3-(metoxietoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (8)

A una solución de 6-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**2**) (50 mg, 0,25 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno se agregó trietilamina (67 μ L, 0,5 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó cloroformato de metoxietilo (32 μ L, 27,5 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se lavó con 50 mM de acetato de sodio en una solución de cloruro de metileno. La solución se agitó durante 10 minutos y se pasó a través de un separador de fases. El solvente se eliminó en vacío y dio 3-(metoxietoxicarbonil)-6-(terc-butoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano crudo.

La mezcla cruda se disolvió en 3 mL de cloruro de metileno. Se agregó ácido trifluoroacético (3 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó en vacío a 40°C y el residuo se disolvió en 1:1 cloruro de metileno:metanol y se pasó a través de una columna SCX-2 (Biotage) (eluyendo con 2 mL 1:1 cloruro de metileno:metanol, luego 7N amoníaco metanólico). El producto crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo a 90:9:1 gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio. Se recogieron las fracciones apropiadas y el solvente se eliminó en vacío y dio 3-(metoxietoxicarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (**8**) (15 mg, 27%) como un aceite transparente.

VI. Ensayos Biológicos

Ejemplo 9: Caracterización de las interacciones en Receptores Nicotínicos de Acetilcolina

Líneas de Células

Las líneas de células SH-EP1/ $\alpha 4\beta 2$ humano (Eaton et al., 2003), SH-EP1/ $\alpha 4\beta 4$ humano (Gentry et al., 2003), SH-EP1/ $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ (Grinevich et al., 2005), TE671/RD y SH-SY5Y (obtenidas de Dr. Ron Lukas, Instituto Neurológico Barrow, Hospital y Centro

Médico St. Joseph, Phoenix, Arizona) se mantuvieron en la fase de crecimiento proliferativo en el medio Eagle modificado de Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco BRL), 5% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1mM piruvato de sodio, 4 mM L-glutamina. Para mantener los transfectantes estables, los medios de células $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 4\beta 4$ se suplementaron con 0,25 mg/mL de zeocina y 0,13 mg/mL de higromicina B. La selección se mantuvo para las células $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ con 0,25 mg/mL de zeocina, 0,13 mg/mL de higromicina B, 0,4 mg/mL de geneticina, y 0,2 mg/mL de blasticidina. Las células HEK/ $\alpha 7$ /RIC3 humanas (obtenidas de J. Lindstrom, U. Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania) se mantuvieron en la fase de crecimiento proliferativo en el medio Eagle modificado de Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1mM piruvato de sodio, 4 mM L-glutamina, 0,4 mg/mL geneticina; 0,2 mg/mL de higromicina B.

Ensayos de Unión al Receptor

Preparación de membranas desde tejidos de rata. Las cortezas de las ratas se obtuvieron de Analytical Biological Services, Incorporated (ABS, Wilmington, Delaware). Los tejidos se disecaron de ratas Sprague-Dawley hembras, se congelaron y se embarcaron sobre hielo seco. Los tejidos se almacenaron a -20°C hasta que se los necesitó para la preparación de membranas. Las cortezas de 10 ratas se mezclaron y se

homogenizaron mediante Politrón (Kinematica GmbH, Suiza) en 10 volúmenes (peso:volumen) de tampón de preparación enfriado con hielo (KCl, 11 mM; KH_2PO_4 , 6mM; NaCl 137 mM; Na_2HPO_4 8 mM; HEPES (ácido libre), 20 mM; yodoacetamida, 5 mM; EDTA, 1,5 mM; 0,1 mM PMSF pH 7,4). El producto homogenizado resultante se centrifugó a 40.000 g durante 20 minutos a 4°C y la pelletilla resultante se resuspendió en 20 volúmenes de agua enfriada con hielo. Después de la incubación durante 60 minutos a 4°C, una nueva pelletilla se recogió mediante centrifugación a 40.000 g durante 20 minutos a 4°C. La pelletilla final se resuspendió en tampón preparativo y se almacenó a -20°C. El día del ensayo, el tejido se descongeló, se centrifugó a 40.000 g durante 20 minutos y luego se resuspendió en PBS (Solución Salina con Tampón de Fosfato de Dulbecco, Life Technologies, pH 7,4) a una concentración final de 2-3 mg de proteína/mL. Las concentraciones de proteínas se determinaron usando el Estuche para Ensayos de Proteínas de Pierce BCA (Pierce Biotechnology, Rockford, IL), con albúmina de suero bovino como el estándar.

Preparación de membranas de líneas de células clonales. Las células se cosecharon en PBS enfriado con hielo, a pH 7,4, luego se homogenizaron con un politrón (Brinkmann Instruments, Westbury, NY). Los productos homogenizados se centrifugaron a 40.000g durante 20 minutos (4°C). La pelletilla se resuspendió en PBS y la concentración de proteínas se determinó usando el

Estuche para Ensayos de Proteínas de (Pierce Biotechnology, Rockford, IL).

Competencia de unión a receptores en preparaciones de membranas. La unión a receptores nicotínicos se ensayó sobre membranas usando métodos comunes adaptados de procedimientos publicados (Lippiello y Fernandes, 1986; Davies et al., 1999). En resumen, las membranas se reconstituyeron a partir de materiales congelados (aproximadamente 0,2 mg de proteína) y se incubaron durante 2 horas sobre hielo en 150 ml de tampón para ensayo (PBS) en la presencia del compuesto competidor (0,001 nM a 100 mM) y radioligando. Se usó [³H]-nicotina (L-(-)-[N-metil-3H]-nicotina, 69,5 Ci/mmol, Perkin-Elmer Life Sciences) para estudios de unión de $\alpha 4\beta 2$ humano. Se usó [³H]-epibatidina (52 Ci/mmol, Perkin-Elmer Life Sciences) para estudios de unión en los demás subtipos de receptores. La incubación se terminó mediante filtración rápida sobre un cosechador de tejido de varios recolectores múltiples (Brandel, Gaithersburg, MD) usando filtros GF/B premojados en 0,33% de polietilenimina (p/v) para reducir la unión no específica. Los filtros se lavaron 3 veces y la radioactividad retenida se determinó mediante cuenta de centelleo.

Análisis de los datos de la unión. Los datos de la unión se expresaron como porcentaje total de unión de control. Los

replicados para cada punto se promediaron y se graficaron contra el registro de la concentración del fármaco. La IC₅₀ (concentración del compuesto que produce un 50% de inhibición de la unión) se determinó la regresión no lineal de cuadrados mínimos usando el software GraphPad Prism (GraphPAD, San Diego, CA). K_i se calculó usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

Ejemplo 10: Datos Espectrales Tabulares y de Unión al Receptor

Los procedimientos de acoplamiento de amida ilustrados anteriormente se usaron como una base para preparar los compuestos que se muestran en la Tabla 1. Los reactivos y las condiciones son fácilmente evidentes para los expertos en el arte. En algunos casos, los compuestos se caracterizaron mediante los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) (incluidos en la Tabla 1). En otros casos, los compuestos se caracterizaron estructuralmente mediante LCMS (incluida en la Tabla 2).

TABLA 1

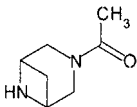
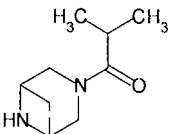
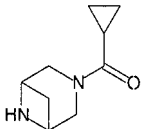
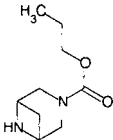
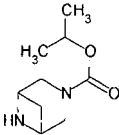
ESTRUCTURA	LCMS (m/z)	¹ H NMR
	141	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,81-3,58 (m, 6H), 2,76 (m, 1H), 2,12 (2, 3H), 1,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H)
	169	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,82 (m, 6H), 2,82 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,20 (s, 6H)
 Compuesto A	167	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,82 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,72 (m, 2H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,20 (m, 2H), 3,84-3,62 (m, 6H), 2,70 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 0,98 (d, 3H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 5,00 (m, 1H), 3,80-58 (m, 6H), 2,70 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,25 (m, 6H)

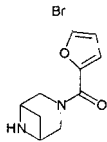
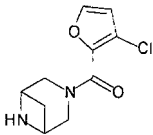
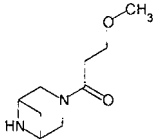
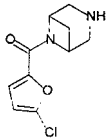
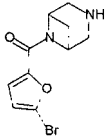
TABLA 1		
ESTRUCTURA	LCMS (m/z)	¹ H NMR
	273	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,12 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,97-3,78 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 1,61 (m, 1H)
	260	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,48 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,12-3,82 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 1,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,80-3,76 (m, 8H), 3,36 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 1,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H)
	227	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,16 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 1,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H)
	273	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,10 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,22

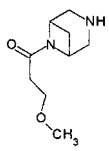
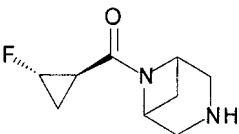
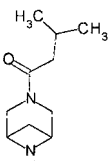
TABLA 1		
ESTRUCTURA	LCMS (m/z)	¹ H NMR
		(m, 2H), 3,98-3,78 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 1,58 (d, J = 9,1 Hz, 1H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,92-3,72 (m, 8H), 2,74 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H)
	185	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,85 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,38 (m, 1H)
	183	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 4,43 (d, 2H), 4,1 (d, 2H), 4,0 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,15-2,40 (m, 3H), 1,86 (d, 1H), 1,0 (d, 6H)

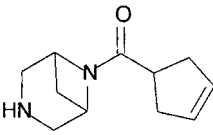
TABLA 1		
ESTRUCTURA	LCMS (m/z)	¹ H NMR
	193	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 5,65 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,48-3,78 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,45-2,75 (m, 4H), 1,83 (d, 1H)

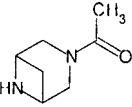
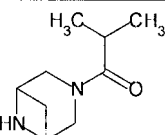
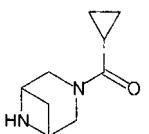
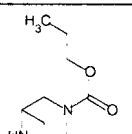
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		170		141
	830	220	23	169
 Compuesto A	140	3,0	2,3	167
		24		185

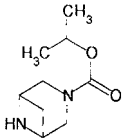
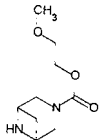
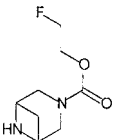
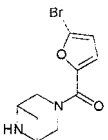
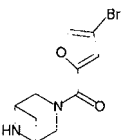
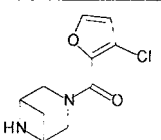
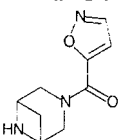
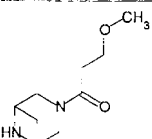
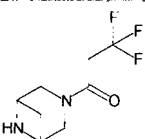
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		130		185
		120		201
		5, 9	52	189
	1800	25	83	273
	2700	35	80	273
	2400	7, 9	56	260
		150		194
		72		185
	1700	11	25	209

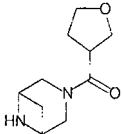
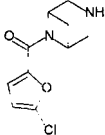
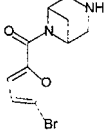
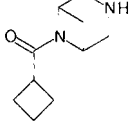
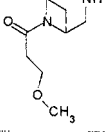
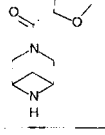
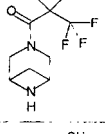
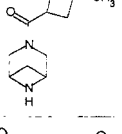
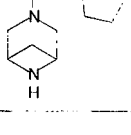
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		270		197
		38	44	227
		66	260	273
		14	26	181
		370		185
		370		197
		6300		249
		69	520	209
		2900		211

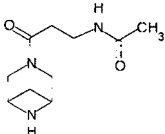
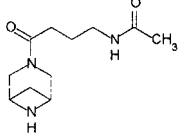
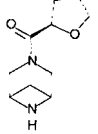
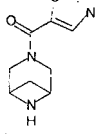
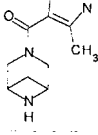
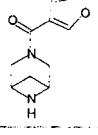
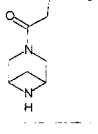
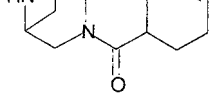
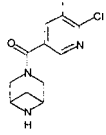
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		3400		212
		1900		226
		400		197
	17000	28	0,18	194
	11000	19	38	208
		53	60	208
		34	70	183
		120	390	207
		1500		272

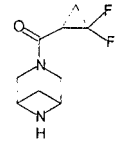
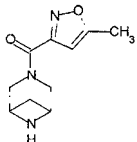
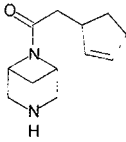
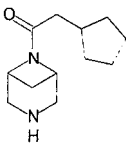
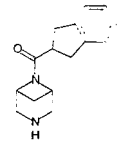
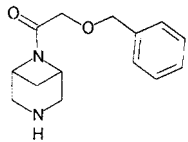
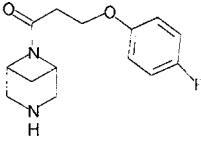
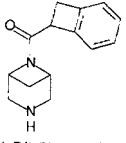
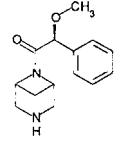
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
	510	6,1	8,8	203
		1100		208
		150	71	207
	360	220	100	209
		3000		243
		1400		247
		1200		265
		9400		229
		7100		247

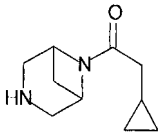
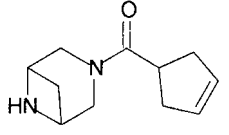
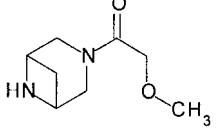
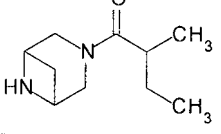
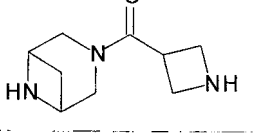
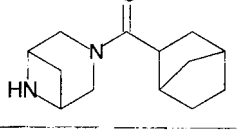
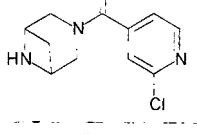
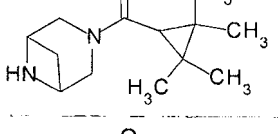
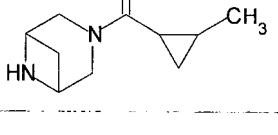
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
	310	43	27	181
		37	260	193
		79	50	171
		150	240	183
		430		182
		60	220	221
		450		238
	480	140	710	223
	120	5,0	1,8	181

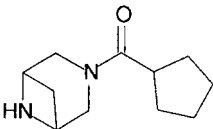
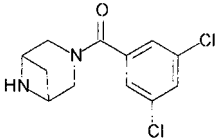
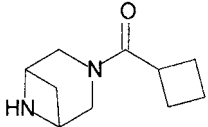
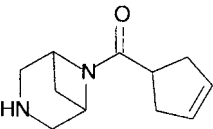
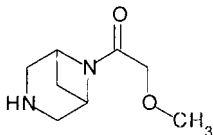
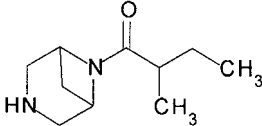
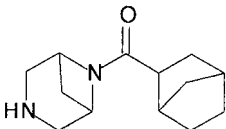
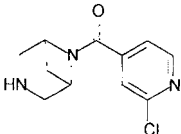
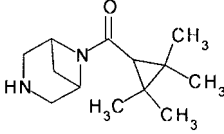
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		170	77	195
		3300		271
		28	6,8	181
		810		193
		410		171
		290		183
		1700		221
		970		238
		11000		223

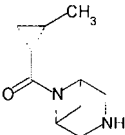
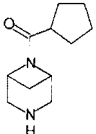
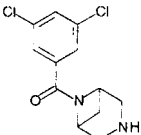
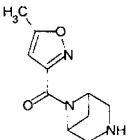
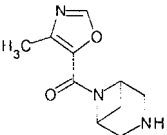
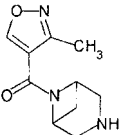
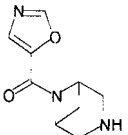
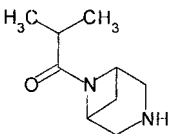
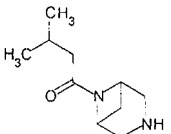
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		46	34	181
		420		195
	14000	1200		271
		100	50	208
		140	250	208
		1100		208
		72	17	194
		260		169
		120	59	183

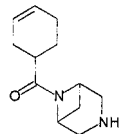
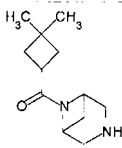
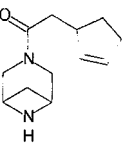
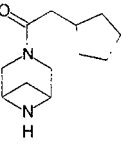
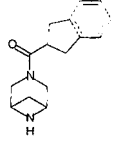
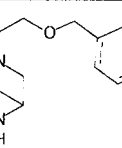
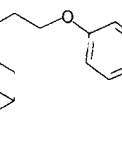
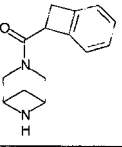
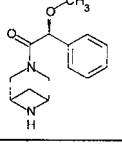
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		1200		207
		760		209
		11	34	207
		440		209
		800		243
		1000		247
		660		265
		2000		229
		950		247

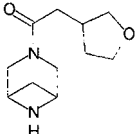
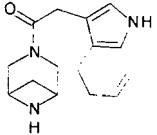
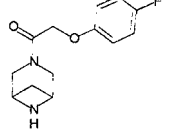
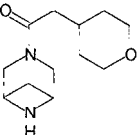
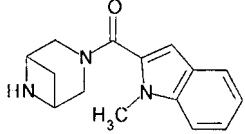
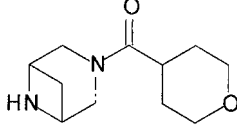
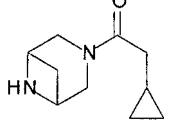
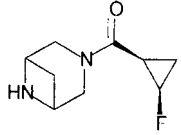
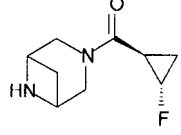
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		240		211
		750		256
		360		251
		2800		225
		420		256
		320		211
		64	17	181
	530	5,2	1,1	185
	120	4,5	0,81	185

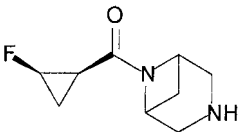
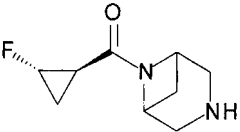
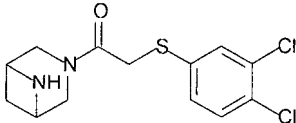
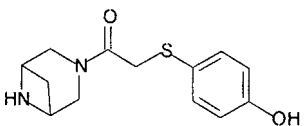
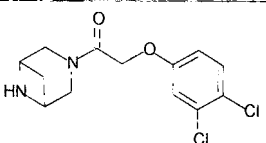
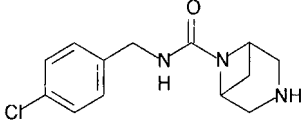
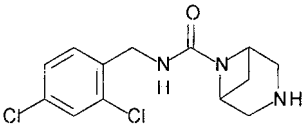
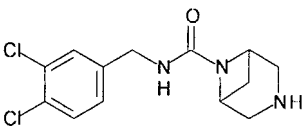
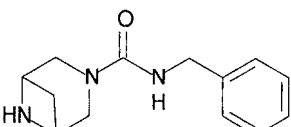
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
		3,7	0,89	185
		2,2	1,0	185
	100	2,3	16	318
	120	11	8,6	265
	700	330		302
	3400	6500		267
	21000	1100		301
	5900	3100		301
	400	270	200	232

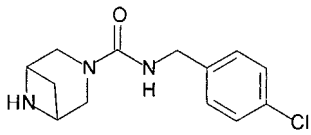
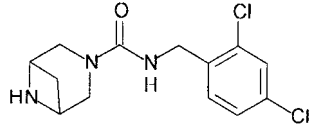
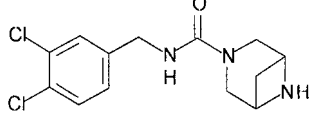
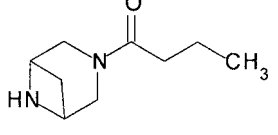
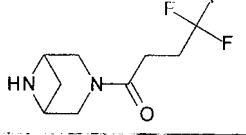
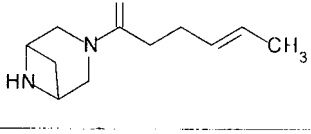
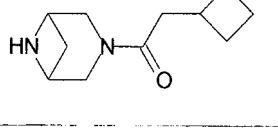
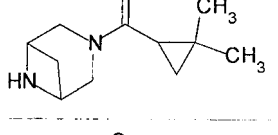
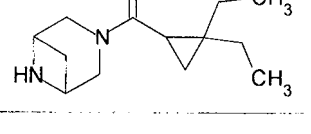
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
	210	110	4,0	267
	38	48	24	301
	120	90	71	301
	290	12	4,1	169
	980	74	63	223
	540	37	25	195
	440	49	34	195
	120	5,3	6,7	195
	470	71	69	223

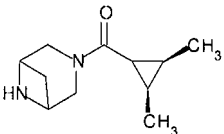
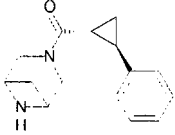
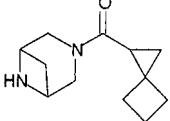
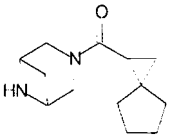
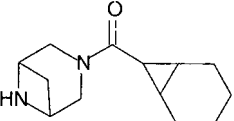
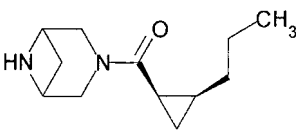
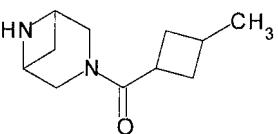
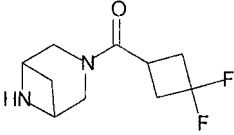
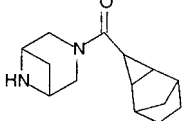
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
	170	44	30	195
	64	4, 7	4, 4	243
	50	2, 6	1, 2	207
	96	26	31	221
	280	78	30	221
	220	44	130	209
	380	23	22	195
	370	16	19	217
	22000	1300		233

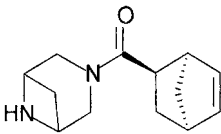
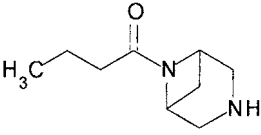
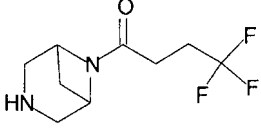
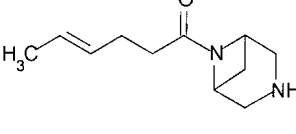
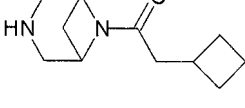
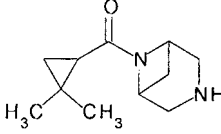
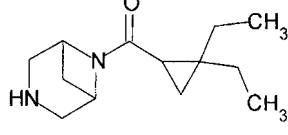
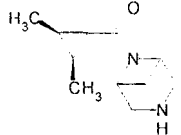
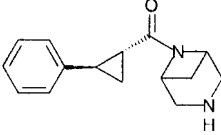
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
	1300	160	210	219
	230	9, 9	5, 1	169
	1500	180	72	223
	400	53	15	195
	360	53	30	195
	800	75	45	195
	4400	850		223
	2400	610		195
	350	30	51	243

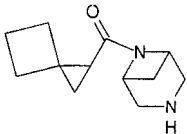
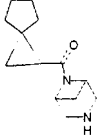
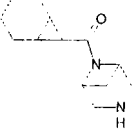
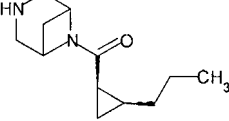
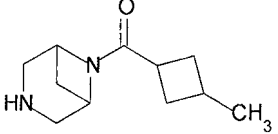
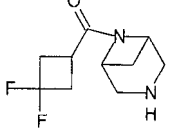
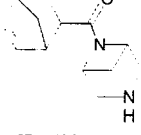
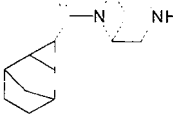
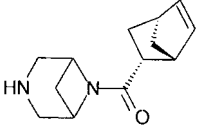
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
	340	38	32	207
	610	280		221
	6400	310		221
	1100	570		209
	770	49	58	195
	510	54	16	217
	900	200	380	219
	100000	1900		233
	1300	300		219

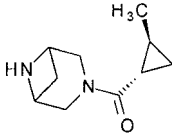
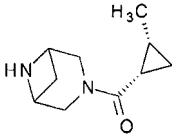
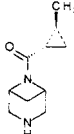
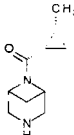
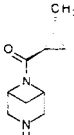
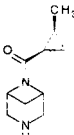
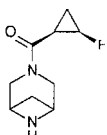
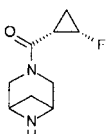
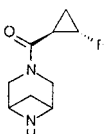
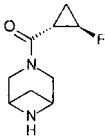
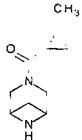
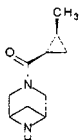
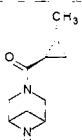
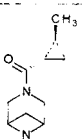
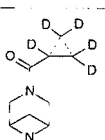
TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
	2600	7,6	100	181
	1100	22	200	181
	31000	210		181
	30000	820		181
	1700	9,2	50	181
	1800	9,6	180	181
	150	1,1	0,53	185
	280	1,8	0,86	185
	780	4,6	1,6	185

TABLA 2				
ESTRUCTURA	K _i de α6β3β4α5	K _i de α4β2 humano	K _i de α4β2 de Rata	LCMS (m/z)
	91	1	0,54	185
	830	22	4	181
	58	1,8	0,39	181
	95	1	0,08	181
	1700	13	4,8	181
	120	0,49	0,24	143

Los compuestos de la Tabla 2, representativos de la presente invención, presentaron constantes de inhibición (valores de Ki) en el subtipo α4β2 humanos en las gamas de 2 nM a 11.000 nM, donde numerosos compuestos presentan Ki < 100 nM, lo cual indica una alta afinidad para el subtipo α4β2. Los valores de Ki del subtipo α6β3β4α5 varían dentro de la gama de 38 nM a

100.000 nM, lo cual indica una afinidad variable para el subtipo $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$.

Ejemplo 11: Efecto neuroprotector del pretratamiento de 48 horas de neuronas dopaminérgicas con compuestos del ensayo sobre lesiones MPP⁺ (4 μ M)

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Cultivos primarios de neuronas dopaminérgicas

Se cultivaron neuronas dopaminérgicas de rata como lo describieron Schinelli et al, 1988. En resumen, se mató a ratas hembras preñadas de 15 días de gestación, mediante dislocación cervical (Rats Wistar; Janvier) y se extirparon los fetos del útero. Los mesencéfalos embrionarios se extirparon y se colocaron en un medio de Leibovitz enfriado con hielo (L15; Invitrogen) que contiene 1% de Penicilina-Estreptomicina (PS; Invitrogen) y 1% de albúmina de suero bovino (BSA; Sigma). Solamente las partes ventrales de la flexión mesencefálica se usaron para las preparaciones de células ya que ésta es la región del cerebro en desarrollo rico en neuronas dopaminérgicas. Los mesencéfalos se disociaron mediante tripsinización durante 20 minutos a 37°C (Trypsina EDTA 1X; Invitrogen) diluidos en PBS sin calcio y

magnesio. La reacción se detuvo mediante el agregado de medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen) que contiene ADNasa I grado II (0,1 mg/ml; Roche Diagnostic) y 10% de suero bovino fetal (FCS; Invitrogen). Las células luego se disociaron mecánicamente mediante 3 pasos a través de una pipeta de 10 ml. Las células luego se centrifugaron a 180 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente sobre una capa de BSA (3,5%) en medio L15. El sobrenadante se descartó y las células de pelotillas se resuspendieron en un medio de cultivo definido que consiste en Neurobasal (Invitrogen) suplementado con B27 (2%; Invitrogen), L-glutamina (0,2 mM; Invitrogen) y 1% de solución de PS. Las células viables se contaron en un citómetro de Neubauer usando el ensayo de exclusión de azul de tripano. Las células se sembraron a una densidad de 35000 células/receptáculo en placas de 96 receptáculos (los receptáculos se recubrieron previamente con poli-L-lisina (greiner)) y se cultivaron a 37°C en una atmósfera de aire humidificado (95%)/CO₂ (5%). La mitad del medio se cambió cada 2 días con medio nuevo. En estas condiciones, después de 5 días de cultivo, los astrocitos estuvieron presentes en el cultivo y liberaron el factor de crecimiento que permite la diferenciación de neuronas. Del cinco al seis por ciento de la población de células neuronales eran neuronas dopaminérgicas.

Tratamientos con fármacos y métodos de inmunomanchado de neuronas dopaminérgicas

En resumen, el día 3 del cultivo, se retiró el medio y se agregó medio de ensayo nuevo con o sin compuestos de ensayo, nicotina (10 nM) o BDNF (Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro, 50 ng/ml) durante una preincubación de 48 horas. El día 5 se agregó MPP⁺ a 4 μ M (en la presencia de compuestos del ensayo, nicotina o BDNF), se realizaron 6 receptáculos por condición.

Después de 48 horas de intoxicación con MPP⁺ con o sin compuestos de ensayo, nicotina (10 nM) o BDNF (50 ng/ml), las células se fijaron (todas las condiciones) mediante solución de paraformaldehído 4%.

Los compuestos del ensayo (compuesto A y compuesto B, como las sales de di-p-toluil-D-tartrato de heptano) se ensayaron a siete concentraciones (0,001; 0,01; 0,1; 1; 10; 100 y 1000 nM).

Se usaron nicotina (10 nM) y BDNF (50 ng/ml) como compuestos de ensayo de referencia.

Después de la permeabilización con 0,1% saponina (Sigma), las

células se incubaron con anticuerpo primario monoclonal de ratón contra tirosina hidroxilasa (TH, Sigma) para neuronas dopaminérgicas.

La neurita total se midió en paralelo en los mismos receptáculos.

Este anticuerpo se reveló con IgG anti-ratón de cabra Alexa Flúor 488 (sonda Molecular).

Análisis y método de cuantificación

Para cada condición, se tomaron 20 fotografías por receptáculo en la misma condición usando InCell Analyzer™ 1000 (GE Healthcare) con ampliación 10x. Los análisis se hicieron automáticamente usando el software de desarrollador (GE Healthcare) para medir la cantidad total de neuronas TH positivas y la longitud total de neurita. Los datos se expresaron en porcentaje de control de la condición.

Se hicieron análisis estadísticos (usando el paquete Statview) en diferentes condiciones usando el ensayo ANOVA seguido por el ensayo de Dunnett (cuando estuvo permitido), la significación se fijó para $p \leq 0,05$.

Los resultados se ilustran en las Figuras 1-6.

La Figura 1 muestra la curva del efecto de la dosis del Compuesto A (3-ciclopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1], como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato de heptano) y nicotina sobre neuronas TH positivas después del pretratamiento de 48h, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48h).

La Figura 2 muestra una curva del efecto de la dosis del Compuesto A (3-ciclopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1], como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato de heptano) y nicotina sobre la longitud total de neurita TH después del pretratamiento de 48h, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48h).

La Figura 3 muestra una curva del efecto de la dosis del Compuesto B (3-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1], como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato de heptano) y nicotina sobre neuronas TH positivas después del pretratamiento de 48 horas, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48 h).

La Figura 4 muestra una curva del efecto de la dosis del Compuesto B (3-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1], como la sal de di-p-toluoil-D-tartrato de heptano) y nicotina sobre la

longitud total de TH neurita después del pretratamiento de 48 horas, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48 h).

La Figura 5 muestra una curva del efecto de la dosis de BDNF (50 ng/ml) y nicotina (10 nM) sobre neuronas TH positivas después del pretratamiento de 48 horas, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48 h).

La Figura 6 muestra una curva del efecto de la dosis de BDNF (50 ng/ml) y nicotina (10 nM) sobre la longitud total de TH neurita después del pretratamiento de 48 horas, seguido por la lesión de MPP⁺ (4 μ M, 48 h).

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo y según el compuesto activo particular seleccionado o si están presentes portadores, así como el tipo de formulación y el modo de administración empleado y las variaciones o diferencias esperadas en los resultados están contempladas de acuerdo con la práctica de la presente invención.

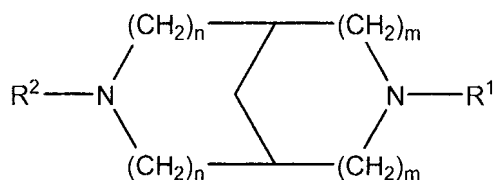
Aunque en la presente se han ilustrado y descrito detalladamente realizaciones específicas de la presente invención, la invención no está limitada a ellas. Las descripciones detalladas anteriores se dan como ejemplos de la

presente invención y no se debe interpretar que constituyen ninguna limitación de la invención. Las modificaciones serán obvias para los expertos en el arte y todas las modificaciones que no se apartan del espíritu de la invención están incluidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

CARACTERIZADO PORQUE:

cada m es idéntico y es 0 o 1;

cada n es idéntico y es 0 o 1;

cuando cada m es 0, entonces cada n es 1;

cuando cada m es 1, entonces cada n es 0;

R¹ es

-C(O)-R³,

-C(O)O-R³,

-C(O)NH-R³,

-C(O)-(CH₂)ₑ-X-R³,

-C(O)O-(CH₂)ₑ-X-R³, o

-C(O)NH-(CH₂)ₑ-X-R³;

q es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X es -O-, -S-, -NH-, o -NHC(O)-;

R² es H o alquilo;

R³ es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, o

heterocíclico;

cada R^3 individualmente puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ariloxi, amino, amido, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocíclico, o alquilamido;

con la condición de que la Fórmula I no incluya los siguientes compuestos:

3-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano,

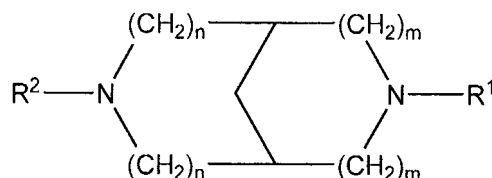
6-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano,

6-terc-butoxicarbonil-3,6-

diazabicyclo[3.1.1]heptano;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

2. Un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

CARACTERIZADO PORQUE:

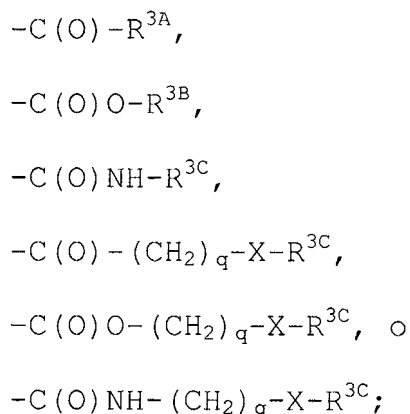
cada m es idéntico y es 0 o 1;

cada n es idéntico y es 0 o 1;

cuando cada m es 0, entonces cada n es 1;

cuando cada m es 1, entonces cada n es 0;

R^1 es



q es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X es $-O-$, $-S-$, $-NH-$, o $-NHC(O)-$;

R^2 es H o alquilo;

cuando R^2 es H, entonces R^{3A} es metilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cuando R^2 es alquilo, entonces R^{3A} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cuando R^2 es H y cada m es 0 y cada n es 1, entonces R^{3B} es metilo, etilo, propilo, n -butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, hexilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cuando R^2 es H y cada m es 1 y cada n es 0, o cuando R^2 es

alquilo,

entonces R^{3B} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cada R^{3C} individualmente es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

cada R^3 individualmente puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ariloxi, amino, amido, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocíclico, o alquilamido;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,
CARACTERIZADO PORQUE m es 0.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,
CARACTERIZADO PORQUE m es 1.

5. Un compuesto **CARACTERIZADO PORQUE** se selecciona de:

3-metilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;

3-isopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;

3-ciclopropilcarbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-propoxycarbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-isopropoxycarbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-metoxietoxycarbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-(2-fluoroetoxi)carbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-(2-bromofuran-5-il)carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-(3-bromofuran-5-il)carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-(3-clorofuran-2-il)carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-(isoxazol-5-il)carbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-(2-metoxietil)carbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-(2,2,2-trifluoroetil)carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;
3-(tetrahidrofuran-3-il)carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;
6-(2-clorofuran-5-il)carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;
6-(2-bromorofuran-5-il)carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;
6-ciclobutilcarbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
6-(2-metoxietil)carbonil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptano;
cis-3-(2-fluorocicloprop-1-il)carbonil-3,6-
diazabicciclo[3.1.1]heptano;

trans-3-(2-fluorocicloprop-1-il)carbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
cis-6-(2-fluorocicloprop-1-il)carbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano; y
trans-6-(2-fluorocicloprop-1-il)carbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano;
o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

6. Un compuesto **CARACTERIZADO POR** 3-ciclopropilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable de él.
7. Una composición farmacéutica **CARACTERIZADA PORQUE** comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una condición mediada por receptores nicotínicos neuronales **CARACTERIZADO PORQUE** comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **CARACTERIZADO PORQUE** es para la

preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por receptores nicotínicos neuronales.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, **CARACTERIZADO PORQUE** es para el uso como sustancia terapéutica activa.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **CARACTERIZADO PORQUE** es para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por receptores nicotínicos neuronales.

12. El método, uso o compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8-11, **CARACTERIZADO PORQUE** los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo $\alpha 4\beta 2$.

13. El método, uso o compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8-11, **CARACTERIZADO PORQUE** los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo que contiene $\alpha 6$.

14. El método, uso o compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8-11, **CARACTERIZADO PORQUE** los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo $\alpha 4\beta 2$ y

del subtipo que contiene $\alpha 6$.

15.El método, uso o compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8-11, **CARACTERIZADO PORQUE** la enfermedad o condición es un trastorno del sistema nervioso central.

16.El método, uso o compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8-11, **CARACTERIZADO PORQUE** la enfermedad o condición se selecciona del grupo formado por deterioro de la memoria relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve, declinación cognitiva relacionada con la edad, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio precoz, demencia senil, demencia del tipo de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo que no es demencia (CIND), demencia de los cuerpos de Lewy, demencia relacionada con VIH, complejo de SIDA y demencia, demencia vascular, síndrome de Down, trauma de cabeza, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades de priones, ataque, isquemia, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, disfunción cognitiva en la esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, Parkinsonismo que incluye enfermedad de

Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo demencia de Guam, demencia frontotemporal de Tipo de Parkinson (FTDP), enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, Enfermedad de Huntington, corea de Huntington, discinesias, discinesia inducida por L-dopa, discinesia tardía, hiperquinesia, parálisis supranuclear progresiva, paresis supranuclear progresiva, síndrome de pierna inquieta, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de las neuronas motoras (MND), atrofia sistémica múltiple (MSA), degeneración corticobasal, Síndrome de Guillain-Barré (GBS), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), epilepsia, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómico dominante, manía, ansiedad, depresión, disforia premenstrual, trastornos de pánico, bulimia, anorexia, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de ira, trastorno oposicional desafiante, síndrome de Tourette, autismo, adicción a las drogas y al alcohol, adicción al tabaco, dolor agudo, dolor crónico y una o más neuropatías.

17.El método, uso, o compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 8-11, **CARACTERIZADO PORQUE** la enfermedad

o condición es Parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, **CARACTERIZADA PORQUE** la composición se formula para la administración intranasal, bucal o sublingual.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que se unen y modulan la actividad de receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina, con procesos para preparar estos compuestos, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con métodos para usar estos compuestos para tratar una amplia variedad de condiciones y trastornos, que incluyen aquellos asociados a la disfunción del sistema nervioso central (SNC).

Traducción de
las figuras

Figura 1

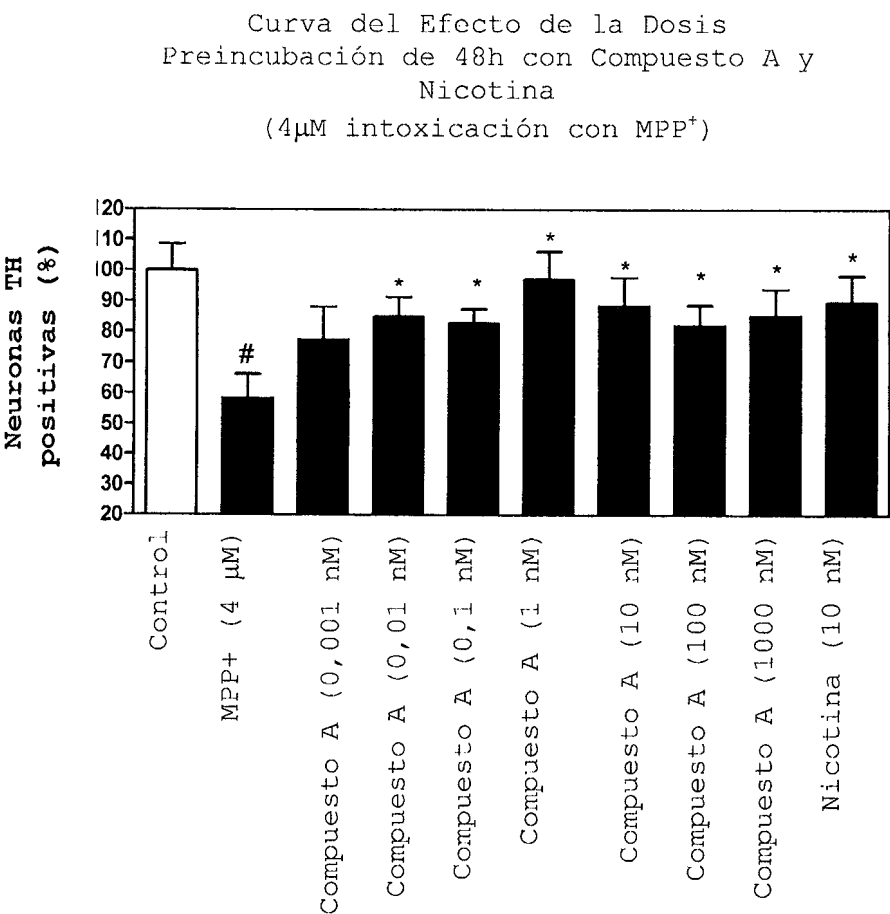


Figura 2

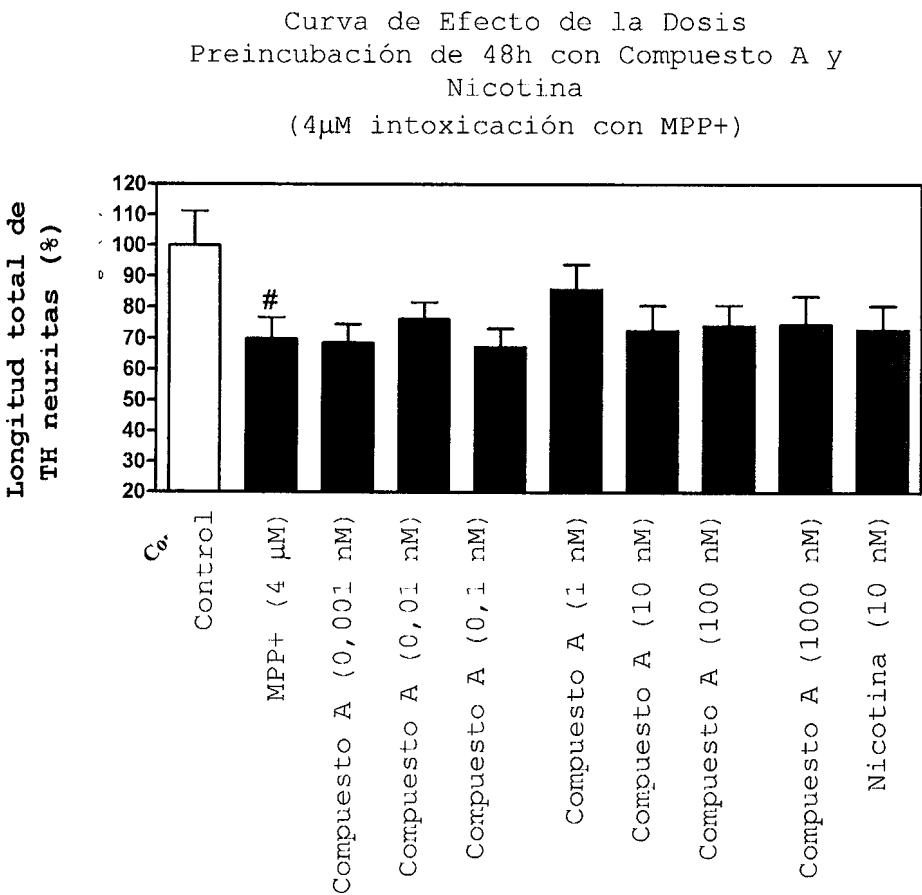


Figura 3

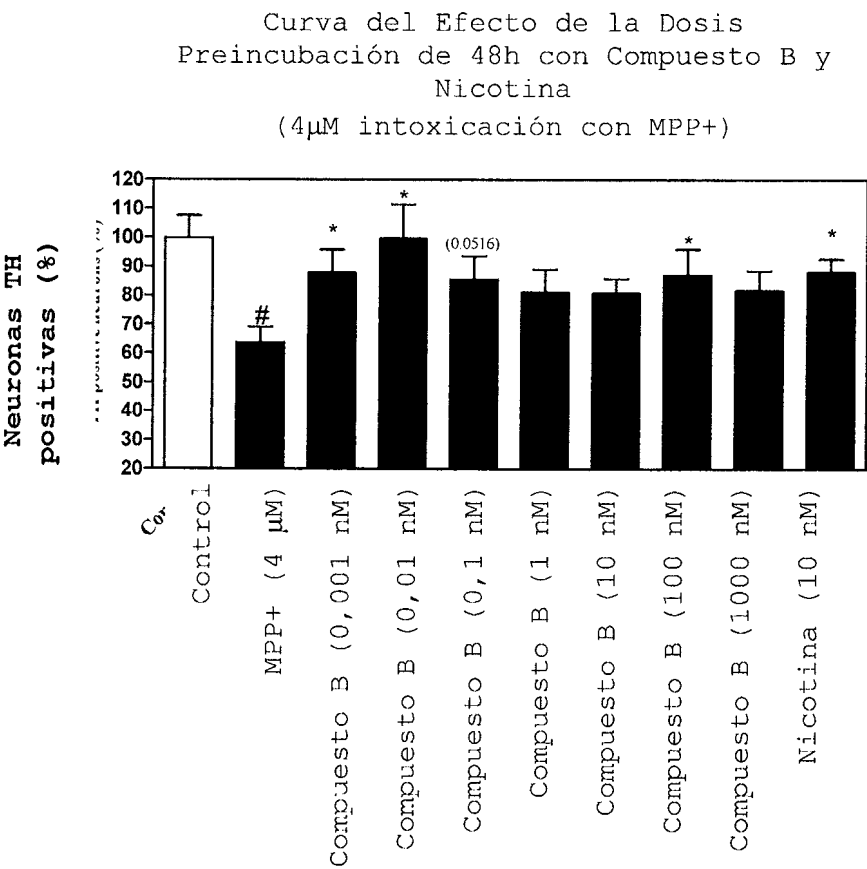


Figura 4

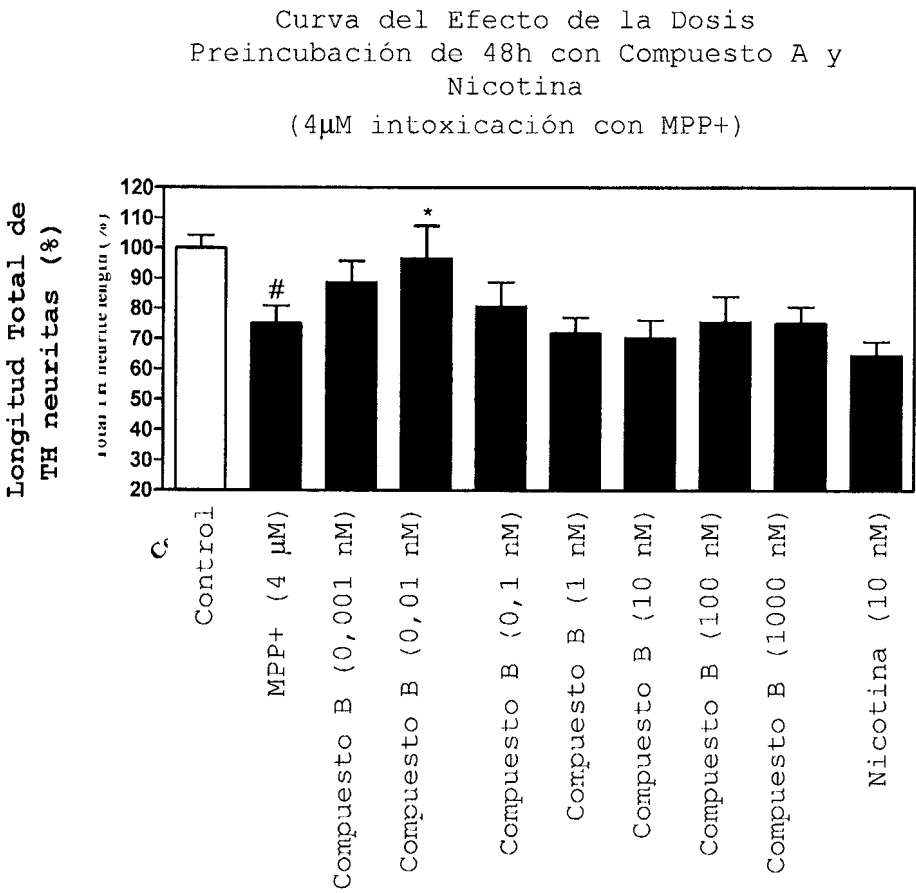


Figura 5

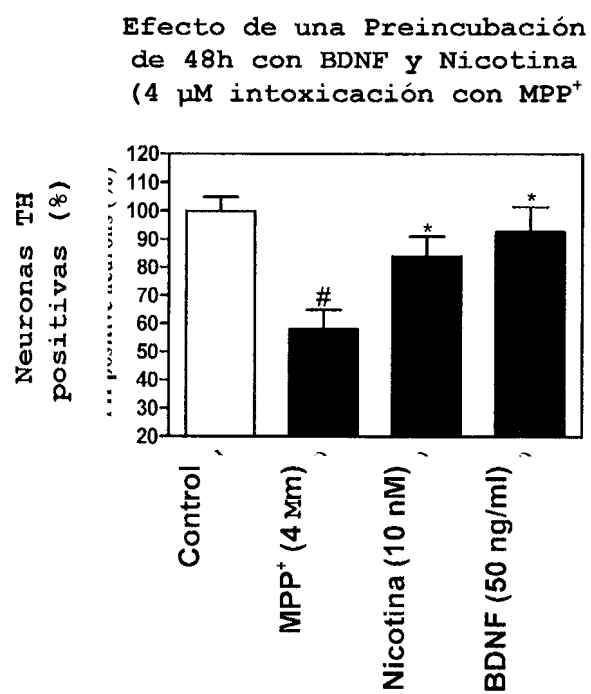
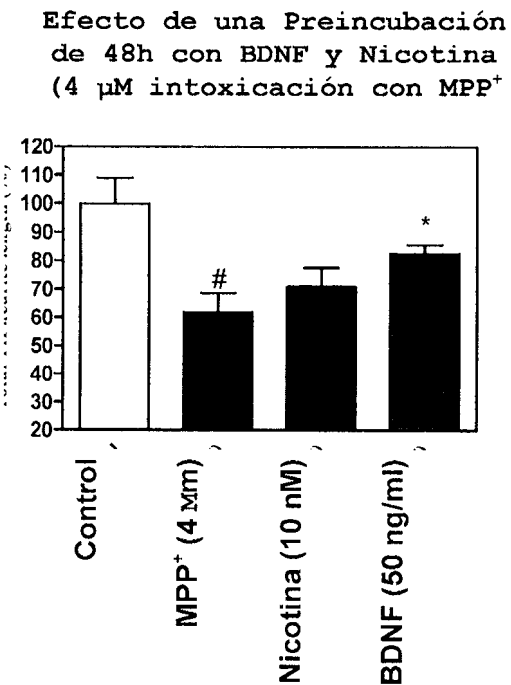
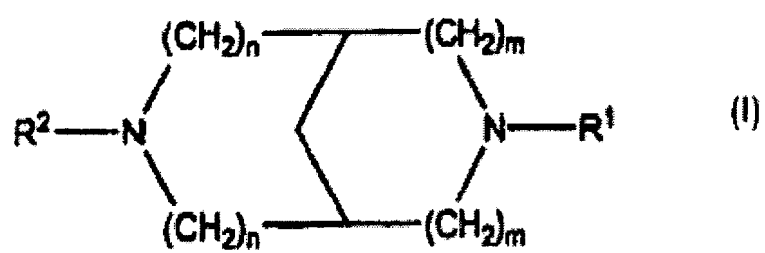
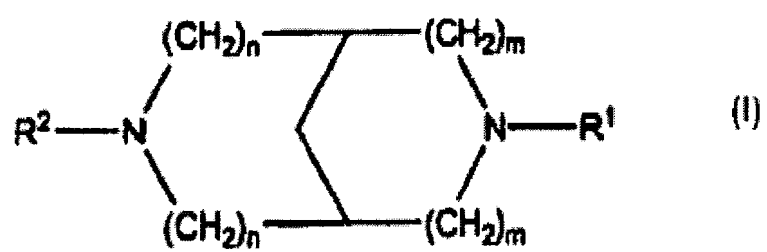


Figura 6







Formulario de
solicitud PCT con
su traducción

T1032320PCT

1/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	PCT/US10/58836
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	03-12-2010 03 DEC 2010
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY/EFS-Web mode] Version 3.51.047.223 MT/FOP 20100701/0.20.5.18
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	T1032320PCT
I	Title of Invention	3, 6-DIAZABICYCLO[3.1.1]HEPTANES AS NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS
II	Applicant	
II-1	This person is	Applicant only
II-2	Applicant for	All designated States except US
II-4	Name	TARGACEPT, INC.
II-5	Address	200 East First Street Suite 300 Winston-Salem, North Carolina 27101-4165 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(336) 480-2120
II-9	Facsimile No.	(336) 480-2107
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	Applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	AKIREDDY, Srinivasa Rao
III-1-5	Address	5829 Fox Point Circle Winston-Salem, North Carolina 27104 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

T1032320PCT

2/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	Applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BHATTI, Balwinder Singh
III-2-5	Address	2536 Polo Road Winston-Salem, North Carolina 27106 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	Applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HEEMSTRA, Ronald Joseph
III-3-5	Address	1145 Norwood Lane Lewisville, North Carolina 27023 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	Applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MURTHY, Srinivasa V.
III-4-5	Address	5337 Hidden Stream Drive Lewisville, North Carolina 27023 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	Applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	STRACHAN, Jon-Paul
III-5-5	Address	1871 Dunbar Place Burlington, North Carolina 27215 United States of America
III-5-6	State of nationality	GB
III-5-7	State of residence	US

T1032320PCT

3/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	Applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	XIAO, Yunde
III-6-5	Address	2079 Waterford Village Drive Clemmons, North Carolina 27012 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	Agent
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name (LAST, First)	FIX, Amy H.
IV-1-2	Address	Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC Attn: Patent Docketing P.O. Box 7037 Atlanta, Georgia 30357 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	919-484-2314
IV-1-4	Facsimile No.	919-484-2340
IV-1-5	e-mail	patentdocketing@wcsr.com
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address, if the Office or Authority so wishes, to send notifications issued in respect of this international application:	as advance copies followed by notifications
IV-1-6	Agent's registration No.	42, 616
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	07 December 2009 (07.12.2009)
VI-1-2	Number	61/267,218
VI-1-3	Country	US

T1032320PCT

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application TARGACEPT, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, AKIREDDY, Srinivasa Rao
VIII-2-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, BHATTI, Balwinder Singh
VIII-2-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, HEEMSTRA, Ronald Joseph
VIII-2-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, MURTHY, Srinivasa V.
VIII-2-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, STRACHAN, Jon-Paul
VIII-2-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, XIAO, Yunde

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51 bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application TARGACEPT, INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/267,218 by virtue of the following:
VIII-3-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, AKIREDDY, Srinivasa Rao
VIII-3-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, BHATTI, Balwinder Singh
VIII-3-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, HEEMSTRA, Ronald Joseph
VIII-3-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, MURTHY, Srinivasa V.
VIII-3-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, STRACHAN, Jon-Paul
VIII-3-1(i)		TARGACEPT, INC. is entitled as employer of the inventor, XIAO, Yunde

T1032320PCT

7/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	Number of sheets	Electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	52	—
IX-3	Claims	5	—
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	6	—
IX-7	TOTAL	71	
Accompanying Items		Paper document(s) attached	Electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	—
IX-11	Copy of general power of attorney	Reference no. T103 2320PCT	—
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-21	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Amy H. Fix, Reg. No. 42,616/	
X-1-1	Name (LAST, First)	FIX, Amy H.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

03-12-2010

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	REC'D PCT/PTO 03 DEC 2010
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT/US0/58836

T1032320PCT

SOLICITUD DE PATENTE PCT 1/7

Original (para PRESENTACIÓN)

0	Para uso exclusivo de la Oficina receptora	
0-1	Solicitud de patente Internacional N°	PCT/US10/58836
0-2	Fecha de Presentación Internacional	3-12-2010 3 de diciembre de 20120
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud de Patente Internacional PCT"	RO/US DE SOLICITUDES DE PATENTE INTERNACIONALES PCT
0-4	Formulario - PCT/RO/101 Solicitud PCT	
0-4-1	Preparado usando	PCT-SAFE [EASY/EFS- Modalidad Web] Versión 3.51.047.223 MT/POP 20100701/0.20.5.18
0-5	Pedido El abajo firmante solicita que la presente solicitud de patente internacional	

	pueda ser procesada de acuerdo con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	Referencia de archivo del Solicitante o agente	T1032320PCT
I	Título de la invención	3,6- DIAZABICICLO[3.1.1]HEPTANOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS NEURONALES DE ACETILCOLINA
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante solamente
II-2	Solicitante para	Todos los Estados designados excepto Estados Unidos
II-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	TARGACEPT, INC.
II-5	Domicilio	200 East First Avenue Suite 300 Winston-Salem, North Carolina 27101-4165

		Estados Unidos
II-6	Estado de Nacionalidad	US
II-7	Estado de Residencia	US
II-8	Número telefónico	(336) 480-2120
II-9	Número de fax	(336) 480-2107
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	Solamente Estados Unidos
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	AKIREDDY, Srinavasa Rao
III-1-5	Domicilio	5829 Fox Point Circle Winston-Salem, North Carolina 27104 Estados Unidos de América
III-1-6	Estado de Nacionalidad	US
III-1-7	Estado de Residencia	US

PCT/US0/58836

T1032320PCT

SOLICITUD DE PATENTE PCT 2/7

Original (para PRESENTACIÓN)

III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	Solamente Estados Unidos
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	BHATTI, Balwinder Singh
III-2-5	Domicilio	2536 Polo Road Winston-Salem, North Carolina 27106 Estados Unidos de América
III-1-6	Estado de Nacionalidad	US
III-1-7	Estado de Residencia	US
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	Solamente Estados Unidos
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	HEEMSTRA, Ronald Joseph
III-3-5	Domicilio	1145 Norwood Lane Lewisville, North Carolina 27023 Estados Unidos de América
III-3-6	Estado de Nacionalidad	US
III-3-7	Estado de Residencia	US

III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	Solamente Estados Unidos
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MURTHY, Srinavasa V.
III-4-5	Domicilio	5337 Hidden Stream Drive Lewisville, North Carolina 27023 Estados Unidos de América
III-4-6	Estado de Nacionalidad	US
III-4-7	Estado de Residencia	US
III-5	Solicitante y/o inventor	
III-5-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-5-2	Solicitante para	Solamente Estados Unidos
III-5-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	STRACHAN, Jon-Paul
III-5-5	Domicilio	1871 Dunbar Place Burlington, North Carolina 27215 Estados Unidos de América
III-5-6	Estado de Nacionalidad	US
III-5-7	Estado de Residencia	US

PCT/US0/58836

T1032320PCT

SOLICITUD DE PATENTE PCT 3/7

Original (para PRESENTACIÓN)

III-6	Solicitante y/o inventor	
III-6-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-6-2	Solicitante para	Solamente Estados Unidos
III-6-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	XIAO, Yunde
III-6-5	Domicilio	2079 Waterford Village Drive Clemmons, North Carolina 27012
III-1-6	Estado de Nacionalidad	Estados Unidos de América
III-1-7	Estado de Residencia	US US
IV-1	Agente o representante legal; o domicilio para correspondencia Por la presente se designa a la persona identificada a continuación para que actúe en nombre del solicitante(s) ante las Autoridades	agente

	Internacionales	
	competentes como:	
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	FIX, Amy H.
IV-1-2	Domicilio	Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC Atención: Archivos de Patentes P.O. Box 7037 Atlanta, Georgia 30357 Estados Unidos de América
IV-1-3	Nº telefónico	919-484-2314
IV-1-4	Nº de fax	919-484-2340
IV-1-5	Correo electrónico	patentdocketing@wcsr.com
IV-1-5(a)	Autorización para correo electrónico	como copias por adelantado seguidas por las
	Se autoriza a Oficina Receptora, la Autoridad de Búsqueda Internacional, la Oficina Internacional y la Oficina de Examen Preliminar Internacional para usar esta dirección de correo electrónico, si la Oficina o la Autoridad	notificaciones.

	así lo desean, para remitir notificaciones expedidas con respecto a esta solicitud de patente internacional.	
IV-1-6	Nº de inscripción del Agente	42.616
V	DESIGNACIONES	
V-1	La presentación de este pedido constituye conforme a la Norma 4.9(a), la designación de todos los Estados Constituyentes obligados por el PCT en la fecha de presentación internacional, para la concesión de todos los tipos de protección existentes y, cuando corresponda, para la concesión de patentes regionales y nacionales	
VI-1	Reivindicación de prioridad de la solicitud	

	regional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	7 de diciembre de 2009 (7-12-2009)
VI-1-2	Número	61/267.218
VI-1-3	País	US

PCT/US0/58836

T1032320PCT

SOLICITUD DE PATENTE PCT 4/7

Original (para PRESENTACIÓN)

VI-2	Pedido de documento de prioridad Se solicita a la Oficina receptora que prepare y remita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud(es) anterior identificada anteriormente como punto(s):	VI-1
VI-3	Incorporación como referencia	

Cuando un elemento de la solicitud de patente internacional citado en la Cláusula 11(1)(iii)(d) o (e) o una parte de la descripción, las reivindicaciones o los dibujos citados en la Norma 20.5(a) no esté contenida de otro modo en esta solicitud de patente internacional pero esté completamente contenida en una solicitud de patente previa cuya prioridad se reivindica en la fecha en la cual uno o más elementos citados en la Cláusula 11(1)(iii) se recibieron con anterioridad por la Oficina receptora, ese elemento o parte se incorpora, sujeto a	
--	--

	confirmación conforme a la Norma 20.6, como referencia en la solicitud de patente internacional con los fines de la Norma 20.6.		
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina de Patentes Europea (EPTO) (ISA/EP)	
VIII	Declaraciones Juradas	Número de declaraciones juradas	
VIII-1	Declaración jurada en cuanto al inventor	-	
VIII-2	Declaración jurada en cuanto al derecho del solicitante, a la fecha de presentación, de presentar una solicitud de patente y a que se le conceda una patente.	1	
VIII-3	Declaración jurada en cuanto al derecho del solicitante, a la fecha de presentación, de	1	

	reivindicar prioridad de la solicitud de patente anterior		
VIII-4	Declaración jurada de carácter de inventor (solamente a los efectos de la designación de Estados Unidos)	-	
VIII-5	Declaración jurada en cuanto a revelaciones no perjudiciales o a excepciones de falta de novedad	-	

PCT/US2010/058836

VIII-2-1	Declaración: Derecho de presentar una solicitud de patente y a que se le conceda una patente. Declaración jurada en cuanto al derecho del solicitante, a la fecha de presentación, de presentar una solicitud de patente y	En relación con esta solicitud de patente internacional
----------	---	--

	a que se le conceda una patente (Normas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en el cual la Declaración Jurada conforme a la Norma 4.17(iv) no corresponda: Nombre (APELLIDO, Primer Nombre)	TARGACEPT, INC. tiene derecho de presentar una solicitud de patente y a que se le conceda una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, AKIREDDY, Srinivasa Rao.
VIII-2-1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, BHATTI, Balwinder Singh
VIII-2-1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, HEEMSTRA, Ronald

		Joseph
VIII-2- 1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, MURTHY, Srinivasa V.
VIII-2- 1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, STRACHAN, Jon- Paul
VIII-2- 1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, XIAO, Yunde

PCT/US2010/058836

VIII-3-1	Declaración Jurada: derecho de reivindicar prioridad Declaración jurada en cuanto al derecho del solicitante, a la fecha de presentación, de reivindicar prioridad de la solicitud de patente anterior que se especifica	En relación con esta solicitud de patente internacional
----------	--	---

	a continuación, cuando el solicitante no sea el solicitante que presentó la solicitud de patente anterior o cuando el nombre del solicitante haya cambiado desde la presentación de la solicitud de patente anterior (Normas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii)). Nombre	TARGACEPT, INC. Tiene derecho de reivindicar prioridad de la solicitud de patente anterior N° 61/267.218 en virtud de
VIII-3-1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, AKIREDDY, Srinivasa Rao.
VIII-3-1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, BHATTI, Balwinder

		Singh
VIII-3- 1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, HEEMSTRA, Ronald Joseph
VIII-3- 1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, MURTHY, Srinivasa V.
VIII-3- 1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, STRACHAN, Jon- Paul
VIII-3- 1(ii)		TARGACEPT, INC. tiene derecho como empleador del inventor, XIAO, Yunde

PCT/US0/58836

T1032320PCT

SOLICITUD DE PATENTE PCT 7/7

Original (para PRESENTACIÓN)

IX	Lista de Verificación	número de páginas	archivo electrónico adjunto
IX-1	Solicitud (que incluye páginas de declaración jurada)	7	√
IX-2	Memoria Descriptiva	52	-
IX-3	Reivindicaciones	5	-
IX-4	Resumen	1	√
IX-5	Dibujos	6	-
IX-7	TOTAL	71	
	Elementos que se acompañan	documento(s) en papel adjunto	archivo(s) electrónico adjunto
IX-8	Planilla de cálculo de aranceles	√	-
IX-11	Copia del Poder General	Nº de Referencia T103 2320PCT	-
IX-20	Lámina de dibujos que	1	

	deberá acompañar al resumen	
IX-21	Idioma de presentación de la solicitud de patente internacional	Inglés
X-1	Firma del solicitante, agente o representante	/Amy H. Fix. Inscripción N° 42.616)
X-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	FIX, Amy H.
X-1-2	Aclaración de firma	
X-1-3	Carácter	

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA RECEPTORA

10-1	Fecha de la recepción real de la solicitud de patente internacional	RECIBIDO PCT/PTO 3 de diciembre de 2010 3- 12-2010
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha de recepción real corregida debido a documentos o dibujos recibidos más tarde pero oportunamente que completan la solicitud de patente internacional	
10-4	Fecha de recepción oportuna de	

	las correcciones requeridas de acuerdo con la Cláusula de PCT 11(2)	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/EP
10-6	Remisión de copia demorada hasta que se abone el arancel de búsqueda	
PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA INTERNACIONAL		
11-1	Fecha de recepción de la copia de archivo por la Oficina Internacional	

Form PET/ISA/220
con su traducción

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

To:

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

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)		11 March 2011 (11-03-2011)
Applicant's or agent's file reference T1032320PCT		FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2010/058836		International filing date (day/month/year) 3 December 2010 (03-12-2010)
Applicant TARGACEPT, INC.		

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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

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

For more detailed instructions, see PCT Applicant's Guide, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to any protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

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

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

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

For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the PCT Applicant's Guide, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	MONTALVILLO, Almudena Tel: +31 (0)70 340-4823

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference T1032320PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/058836	International filing date (day/month/year) 03/12/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/12/2009
Applicant TARGACEPT, INC.		

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

This International search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

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

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

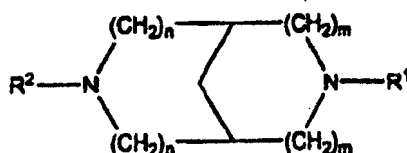
International application No.

PCT/US2010/058836

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to compounds that bind to and modulate the activity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors (NNRs), to processes for preparing these compounds, to pharmaceutical compositions containing these compounds, and to methods of using these compounds for treating a wide variety of conditions and disorders, including those associated with dysfunction of the central nervous system (CNS).

The present invention includes compounds which bind with high affinity to NNRs of either the $\alpha 4 \beta 2$ subtype, or the $\alpha 6$ -containing subtype, or both NNR subtypes.



Formula I

wherein:

- each m is identical and is 0 or 1;
- each n is identical and is 0 or 1;
- when each m is 0, then each n is 1;
- when each m is 1, then each n is 0;

R¹ is

- C(O)-R³,
- C(O)O-R³,
- C(O)NH-R³,
- C(O)-(CH₂)ₑ-X-R³,
- C(O)O-(CH₂)ₑ-X-R³, or
- C(O)NH-(CH₂)ₑ-X-R³;

q is 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

X is -O-, -S-, -NH-, or -NHC(O)-;

R² is H or alkyl;

R³ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, or heterocyclic;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/08 A61K31/4995 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 ADD.		International application No PCT/US2010/058836		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2005/108402 A1 (UNIV DEGLI STUDI MILANO [IT]; UNI DEGLI STUDI DI SASSARI [IT]; PINNA G) 17 November 2005 (2005-11-17) example 14 (HCl salt) 3-Propionyl-6-(3-phenylpropyl-3-one)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane; pages 4,26; table 2; compound IAa Use in the preparation of analgesic medicamentsclaim 12	1,2,4, 7-16,18		
X	WO 2008/112473 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GENTLES ROBERT G [US]; ZHENG XIAOFAN [US] 18 September 2008 (2008-09-18) tert. Butyl-3-methyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane-6-carboxylate as intermediate product in synthesis of intermediate 39,; page 97	1,2,4		
----- -/-				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> "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. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 3 March 2011		Date of mailing of the international search report 11/03/2011		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lange, Tim		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/058836

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LORIGA G ET AL: "Synthesis of 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel ligands for the opioid receptors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 14, no. 3, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 676-691, XP025132949, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2005.09.045 [retrieved on 2006-02-01] 3-Ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane HCl salt; page 686, paragraph [4.1.15]; compound 22	1,2,4
X	LORIGA ET AL: "3-{2-[Bis-(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl}-6-substituted-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel potent dopamine uptake inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 11, 26 April 2007 (2007-04-26), pages 3748-3755, XP022047560, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2007.03.035 Scheme 2 ; page 3751; compounds 8a-8c	1-3
A	WO 2009/111550 A1 (TARGACEPT INC [US]; AKIREDDY SRINIVISA RAO [US]; BHATTI BALWINDER SING) 11 September 2009 (2009-09-11) N-Carbonyl-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes; page 48 - page 55 Mode of action is nAChR modulation; * abstract	1-18
A	WO 2008/112734 A1 (TARGACEPT INC [US]; HAMMOND PHILIP S [US]; MAZUROV ANATOLY A [US]; MIA) 18 September 2008 (2008-09-18) 2,6-Diazabicyclo[3.2.1]octanes and 3,6-diazabicyclo[3.2.1]octanes; page 77 - page 81 Use in therapy of CNS disorders such as Alzheimer's diseaseclaims 14-16 Mode of action is nAChR; * abstract	1-18

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/058836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005108402	A1	17-11-2005	EP 1751164 A1 14-02-2007
			JP 2007537182 T 20-12-2007
			US 2007225492 A1 27-09-2007
WO 2008112473	A1	18-09-2008	AR 065772 A1 01-07-2009
			AU 2008226639 A1 18-09-2008
			CA 2681093 A1 18-09-2008
			CL 7512008 A1 25-07-2008
			CO 6180426 A2 19-07-2010
			EA 200901241 A1 26-02-2010
			EP 2118109 A1 18-11-2009
			JP 2010521476 T 24-06-2010
			KR 20100015304 A 12-02-2010
			PE 06482009 A1 29-05-2009
			US 2008227769 A1 18-09-2008
WO 2009111550	A1	11-09-2009	AU 2009221860 A1 11-09-2009
			CA 2716863 A1 11-09-2009
			CN 101959888 A 26-01-2011
			EP 2257549 A1 08-12-2010
			KR 20100122508 A 22-11-2010
WO 2008112734	A1	18-09-2008	AR 065705 A1 24-06-2009
			CL 7262008 A1 06-06-2008
			PE 18932008 A1 15-02-2009
			US 2010144700 A1 10-06-2010
			UY 30959 A1 30-09-2009

PATENT COOPERATION TREATY

222/

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2010/058836	International filing date (day/month/year) 03.12.2010	Priority date (day/month/year) 07.12.2009
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/08 A61K31/4995 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28

Applicant
TARGACEPT, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Lange, Tim Telephone No. +31 70 340-2475 
---	---	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2010/058836

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:
see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/058836

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>5, 6, 17</u>
	No: Claims	<u>1-4, 7-16, 18</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>5, 6, 17</u>
	No: Claims	<u>1-4, 7-16, 18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2010/058836

1 **Reference** is made to the following documents:

- D1 WO 2005/108402 A1 (UNIV DEGLI STUDI MILANO [IT]; UNI DEGLI STUDI DI SASSARI [IT]; PINNA G) 17 November 2005 (2005-11-17)
- D2 WO 2008/112473 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GENTLES ROBERT G [US]; ZHENG XIAOFAN [US]) 18 September 2008 (2008-09-18)
- D3 LORIGA G ET AL: "Synthesis of 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel ligands for the opioid receptors",
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB,
vol. 14, no. 3, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 676-691,
XP025132949,
ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2005.09.045
[retrieved on 2006-02-01]
- D4 LORIGA ET AL: "3-{2-[Bis-(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl}-6-substituted-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes as novel potent dopamine uptake inhibitors",
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB,
vol. 15, no. 11, 26 April 2007 (2007-04-26), pages 3748-3755,
XP022047560,
ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2007.03.035
- D5 WO 2009/111550 A1 (TARGACEPT INC [US]; AKIREDDY SRINIVISA RAO [US]; BHATTI BALWINDER SING) 11 September 2009 (2009-09-11)
- D6 WO 2008/112734 A1 (TARGACEPT INC [US]; HAMMOND PHILIP S [US]; MAZUROV ANATOLY A [US]; MIA) 18 September 2008 (2008-09-18)

Re Item II

Priority

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty and inventive step

Claims 8, 12-17 (Method of treatment..., Use of a compound in therapy ...) relate to subject-matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment.

2 Novelty

- 2.1 The subject-matter of claims 1-4, 7-16, 18 **is not new** in the sense of Article 33(2) PCT.
- 2.2 The prior art document **D1** discloses: 3-Ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane HCl salt (D1, example 14); 3-Propionyl-6-(3-phenylpropyl-3-one)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane (D1, page 4 or page 26/table 2/compound IAa); Disclosed is also the use of such compounds in the preparation of analgesic medicaments (D1, claim 12).
- 2.3 This disclosure is novelty-destroying for claims 1-2, 4, 7, 10, 15-16 and 18.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/058836

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2010/058836

- 2.4 With the Markush formula (I) not being novel, the use of such compounds in therapy by interaction with nACh receptors likewise is not novel, as it cannot be excluded that the prior art compounds likewise achieve their therapeutic effect through said interaction. Consequently, claims 8-9, 11-15 are not novel either.
- 2.5 Another relevant prior art is **D2**. This document discloses implicitly: tert. Butyl-3-methyl-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptane-6-carboxylate (see, page 97, as intermediate product in synthesis of intermediate 39). This disclosure likewise destroys the novelty of claims 1-2 and 4.
- 2.6 Yet another relevant prior art is **D3**. This document discloses 3-Ethylcarbonyl-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptane HCl salt (see D3, page 686, paragraph [4.1.15]; compound 22). This disclosure likewise destroys the novelty of claims 1-2 and 4.
- 2.7 Yet another relevant prior art is D4. This document discloses: 6-heteroarylcarbonyl-substituted 3-(2-diphenylmethoxy-ethylcarbonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes (see D4, compounds 8a-8c). Due to the applicant's definition that "alkyl" includes "optionally substituted alkyl" this disclosure is also novelty destroying for claims 1-3.
- 2.8 For completeness sake prior art **D5-D6** shall be mentioned, as they also disclose diaza-bicycles as nAChR ligands. D5 discloses N-Carbonyl-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes (see D5, page 48-55), while document D6 discloses 2,6-Diazabicyclo[3.2.1]octanes and 3,6-diazabicyclo [3.2.1]octanes (see D6, pages 77-81). None of the disclosures in D5-D6 is relevant for novelty.
- 2.9 **Claim 5 and 6**, related to specific compounds embraced by the Markush-formula of claim 1 are novel, as these compounds have not been described in the prior art.

- 2.9.1 **Claim 17** likewise is novel, as the use of 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes in therapy of Parkinson disease has not been described in the prior art.

3 Inventive step

- 3.1 The subject-matter of claims 1-4, 7-16, 18 ***does not involves an inventive step*** in the sense of Article 33(3) PCT.

- 3.1.1 With claims 1-4, 7-16, 18 not being novel, these claims likewise are not inventive.

- 3.1.2 With respect to claims 5-6 representing individual compounds, the subject-matter therein is considered inventive, as compounds differ in more than one molecular feature (i.e. substitution around the diazabicyclic core) from the prior art compounds. Though the technical effect of this is unknown, a skilled person trying to solve the objective technical problem of finding alternative 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes for use in therapy of diseases such as pain would not find any incentive in the prior art to effect these multiple molecular changes. Thus **claims 5-6 are inventive**.

- 3.1.3 **Claim 17 likewise is inventive**, as the prior art neither suggests nor points to the use of 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanes in therapy of Parkinson disease. Thus, it requires an inventive step arrive at this further medical use.

Re Item VIII.

Certain observations on the international application

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/058836

- 4 The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1-18 are not clear:
- 4.1 The scope of the claims 1-4 is defined by the values that the variables R1-R3 may take, and the values are defined using nomenclature terms such as "alkyl", "cycloalkyl", "aryl", "heterocyclyl", "aryl", "heteroaryl" and "amino". However, deviating from IUPAC, these values are defined in the description as "optionally substituted", and the scope of "optionally substituted" is then further defined on page 9, lines 14-23.
- In such a situation, the claims cannot be understood without the help of interpretation by the description, which renders these claims unclear, unless the claims are suitably amended, e.g. by incorporation of this definition.
- 4.2 Claim 2 is not clear, as it defines a variable "R3" (first line page 55), which is nowhere present in claim 2. Furthermore, this claim is formulated as an independent claim, but shares all the features of claim 1 and should thus be made dependent.
- 4.3 Claim 5 likewise should be dependent on claim 1.
- 4.4 Claims 8, 9, 11-13 are not clear because of the term "condition/disease mediated by neuronal nicotinic receptors". A claim, wherein a disease is defined in terms of a mechanism of action cannot be regarded as being clear, unless a means is provided (or was already available at the time of filing) to assist the skilled person in assessing whether or not any given disease or condition is comprised in the functional definition of the claim. Medical use claims should be defined in terms of a defined, real treatment in order to make a technical contribution to the art.
- 4.5 Claims 12-17 are not clear, as these claims are formulated such that they relate to "a method", "a use" and "a compound", such that it is not clear, whether these claims belong to an entity or activity claim category.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/058836

- 4.6 To meet the requirements of Rule 5.1(ii) PCT, the documents D1-D4 should be identified in the description and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Fix, Amy H. Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC P.O. Box 7037 Atlanta, GA 30357-0037 Estados Unidos	PCT NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DE LA OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL, O LA DECLARACIÓN (Norma 44.1 del PCT) Fecha de remisión (día/mes/año) 11 de abril de 2011 (11-04- 2011)
Referencia de archivo del Solicitante o Agente T1032320PCT	PARA OTROS TRAMITES Véanse los párrafo 1 y 4 a continuación
Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2010/058836	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 3 de diciembre de 2010 (3-12- 2010)
Solicitante: TARGACEPT, INC. 1. ☒ Por la presente se notifica al solicitante que el informe de búsqueda internacional y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se han establecido y se transmiten con la presente: Presentación de modificaciones y testimonio conforme a la Cláusula 19. El solicitante tiene derecho, si lo desea, de modificar las reivindicaciones de la solicitud de patente internacional (véase la Norma 46):	

¿Cuándo? El plazo para presentar dichas modificaciones es normalmente de 2 meses desde la fecha de transmisión del Informe de Búsqueda Internacional.

¿Dónde? Directamente a la Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin de Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)338-8270

Para obtener instrucciones más detalladas, véanse las notas en la página adjunta.

2. [] Por la presente se notifica al solicitante que no se establecerá informe de búsqueda internacional y que la declaración conforme al Artículo 17(2)(a) a tal efecto y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se transmiten con la presente.

3. [] Con respecto la protesta contra el pago de (un) arancel(es) adicionales conforme a la Norma 40.2, se notifica al solicitante que:

[] la protesta así como la resolución sobre ella ha sido transmitida a la Oficina Internacional junto con el pedido del solicitante de remitir los textos de la protesta y de la resolución sobre ella a las Oficinas designadas.

[] aún no ha habido resolución sobre la protesta; el

solicitante será notificado en cuanto haya una resolución.

4. Recordatorios:

Poco después de los **18 meses** desde la fecha de prioridad, la Oficina Internacional publicará la solicitud de patente internacional. Si el solicitante desea impedir o postergar la publicación, un escrito de retiro de la solicitud de patente internacional, o de la reivindicación de prioridad, deberán ser presentados ante la Oficina Internacional según lo previsto en las Normas 90bis.1 y 90bis.3, respectivamente, antes de la finalización de los preparativos técnicos para la publicación internacional.

El solicitante podrá presentar ante la Oficina Internacional observaciones en forma informal acerca de la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remitirá una copia de esas observaciones a todas las oficinas designadas a menos que se haya establecido o se deba establecer un informe del examen preliminar internacional. Estas observaciones también estarían disponibles para el público pero no con anterioridad al vencimiento del plazo de 30 meses des de la fecha de prioridad.

Dentro de los **19 meses** desde la fecha de prioridad, deberá presentarse un pedido de examen preliminar internacional si el solicitante desea postergar el ingreso en la fase nacional hasta los 30 meses desde la fecha de prioridad (en algunas Oficinas más); de lo contrario el solicitante deberá, dentro de los 20 meses, realizar los trámites previstos para el ingreso en la fase nacional ante aquellas Oficinas designadas.

Con respecto a las demás Oficinas designadas, el plazo de 30 meses (o con posterioridad) será aplicable aún cuando no se presente ningún pedido dentro de los 19 meses.

Véase el Anexo al Formulario PCT/IB/301 y, para detalles acerca de los plazos aplicables, Oficina por Oficina, véase la Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Sedes Nacionales y el sitio de Internet de la WIPO.

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/EP Oficina de Patentes Europea NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado: MONTALVILLO, Almudena Tel: +31 (0)70 340-4823
---	---

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Cláusula 18 y Normas 43 y 44 del PCT)

Referencia de Archivo del Solicitante o agente: 0076412- 0003	PARA REALIZAR OTROS TRAMITES	Véase el Formulario PCT/ISA/220 y, cuando corresponda, del punto 5 a continuación.
Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/US2010/058836	Fecha Presentación Internacional (día/mes/año): 3/12/2010	de Fecha de Prioridad (Más antigua) (día/mes/año): 7/12/2009
Solicitante: TARGACEPT, INC.		
Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante conforme a la Cláusula 18. Se transmite una copia del mismo a la Oficina Internacional. Este informe de búsqueda internacional consta de <u>5</u> páginas. [x] Está acompañado asimismo de una copia de cada documento de arte previo citado en el informe 1. Fundamento de Informe		

a. Con respecto al **idioma**, la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en:

☒ la solicitud de patente internacional en el idioma en que ésta se presentó.

☐ una traducción de la solicitud de patente internacional al _____, que es el idioma de la traducción provista para los fines de la búsqueda internacional (Normas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada o notificada a esta Autoridad conforme a la Norma 91 (Norma 43.6bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** revelada en la solicitud de patente internacional, véase el Casillero N° I

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones se consideraron no buscables** (Véase Casillero N° II)

3. ☐ **Falta Unidad de Invención** (Véase Casillero N° III).

4. Con respecto al **título**:

☒ el ~~t~~exto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

☐ el ~~t~~exto ha sido establecido por esta Autoridad como sigue:

5. Con respecto al **resumen**:

☐ el texto es aprobado como lo presentó el solicitante

☒ el texto ha sido establecido, conforme a la Norma 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Casillero N° IV. El Solicitante puede, dentro de un mes desde la fecha de remisión de este informe de búsqueda internacional, presentar comentarios ante esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. La Lámina de **dibujos** que se publicará con el resumen es: Figura No. ____.

☐ sugerida por el Solicitante

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que el Solicitante no sugirió una Figura.

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que ésta es la figura que mejor caracteriza a la invención

b. ☒ No se debe publicar ninguna de las figuras con el resumen.

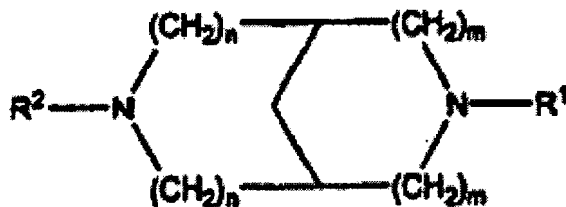
INFORME DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

Solicitud de Patente Internacional N°
PCT/US200/058836

Casillero N° IV. Texto del Resumen (Continuación del punto 5 de la página 1)

La presente invención se relaciona con compuestos que se unen y modulan la actividad de receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina (NNR), con procesos para preparar estos compuestos, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con métodos para usar estos compuestos para tratar una amplia variedad de condiciones y trastornos, que incluyen aquellos asociados a la disfunción del sistema nervioso central (SNC).

La presente invención incluye compuestos que se unen con alta afinidad a los NNR del subtipo $\alpha 4\beta 2$, o del subtipo que contiene $\alpha 6$, o ambos subtipos de NNR.



Fórmula I

en donde:

cada m es idéntico y es 0 o 1;

cada n es idéntico y es 0 o 1;

cuando cada m es 0, entonces cada n es 1;

cuando cada m es 1, entonces cada n es 0;

R^1 es

$-C(O)-R^3$,

$-C(O)O-R^3$,

$-C(O)NH-R^3$,

$-C(O)-(CH_2)_q-R^3$,

$-C(O)O-(CH_2)_q-X-R^3$, o

$-C(O)NH-(CH_2)_q-X-R^3$;

q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es $-O-$, $-S-$, $-NH-$ o $-NHC(O)-$;

R^2 es H o alquilo;

R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2010/058836
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO:	
INV. C07D487/08 A61K31/4995 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28	
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.	
B. CAMPOS DE BÚSQUEDA	
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)	
C07D A61K A61P	
Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:	
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados):	
EPO/Internal	

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X	WO 2005/108402 A1 (UNIV DEGLI STUDI MILANO [IT]; UNI DEGLI STUDI DI SASSARI [IT]; PINNA G) 17 noviembre de 2005 (17-11-2005) ejemplo 14 (sal de HCl) 3-Propionil-6-(3-fenilpropil-3-ona)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano; página 4, 26; tabla 2; compuesto IAa Uso en la preparación de medicamentos analgésicos reivindicación 12	1, 2, 4, 7-16, 18
X	WO 2008/112473 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GENTLES ROBERT G [US]; ZHENG XIAOFAN [US] 18 de septiembre de 2008 (18-09-2008) tert. Butil-3-	1, 2, 4

	metil-3,6-diazabicyclo [3.1.1]heptano-6-carboxilato como un producto intermedio en la síntesis del Compuesto Intermedio 39; página 97	
[x] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C. [x] Véase el anexo de familia de patentes		
* Categorías especiales de "T": documento posterior documentos citados: publicado con posterioridad a "A": documento que define el la fecha de presentación estado general del arte que no internacional o a la fecha de se considera de particular prioridad y que no está en relevancia conflicto con la solicitud "E": documento anterior pero pero citado para comprender un publicado en la fecha de principio o teoría que presentación internacional o sustenta la invención. con posterioridad a ella. "X": documento de particular "L": documento que puede relevancia: la invención arrojar dudas sobre la reivindicada no puede reivindicación de prioridad o considerarse nueva o no puede que se cita para establecer la considerarse que implica una fecha de publicación de otra actividad inventiva cuando el		

cita o por otra razón especial documento se toma solo.	
(especificada).	
"Y": documento de particular	
"O": documento que refiere a relevancia: la invención	
una revelación oral, uso, reivindicada no puede	
exhibición u otro medio. considerarse que implica una	
"P": documento publicado antes actividad inventiva cuando el	
de la fecha de presentación documento se combina con otro	
internacional pero con u otros documentos, siendo	
posterioridad a la fecha de dicha combinación obvia para	
prioridad reivindicada. un experto en el arte.	
"&": documento miembro de la	
misma familia de patentes.	
Fecha de la finalización	Fecha de envío del informe de
efectiva de la búsqueda	búsqueda internacional
internacional	
3 de marzo de 2011	11/03/2011
Nombre y domicilio para Funcionario Autorizado:	
correspondencia de la ISA/ Lange, Tim	
Oficina de Patentes Europea	
NL-2280 HV Rijswijk	
Tel (+31-70) 340-2040	
Fax (+31-70) 340-3016	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2010/058836
C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X	LORIGA G ET AL: "Síntesis de 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanos como ligandos novedosos para los receptores de opioides", CHÍMICA BIOORGÁNICA Y MÉDICA, PERGAMON, GB, volumen 14, N° 3, 1 de febrero de 2006 (1-02-2006), páginas 676-691, XP025132949, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI: 10.1016/J.BMC.2005.09.045 [recuperado el 1-02-2006] Sal de HCl de 3-Etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano HCl; página 686, párrafo [4.1.15]; compuesto 22	1, 2, 4

X	LORIGA ET AL: "3-{2-[Bis-(4-fluorofenil)metoxi]etil}-6-sustituido-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanos como inhibidores de la captación de dopamina potentes novedosos", QUÍMICA BIOORGÁNICA Y MÉDICA, PERGAMON, GB, volumen 15, N° 11, 26 de abril de 2007 (27-04-2007), páginas 3748-3755, XP022047560, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2007.03.035 Esquema 2 ; página 3751; compuestos 8a-8c	1-3
A	WO 2009/111550 A1 (TARGACEPT INC [US]; AKIREDDY SRINIVISA RAO [US]; BHATTI BALWINDER SING) 11 de septiembre de 2009 (11-09-2009)	1-18

	N-Carbonil-sustituido 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanos; página 48 - página 55 La forma de acción es la modulación de nAChR; * resumen	
A	WO 2008/112734 A1 (TARGACEPT INC [US]; HAMMOND PHILIP S [US]; MAZUROV ANATOLY A [US]; MIA) 18 de septiembre de 2008 (18-09-2008) 2,6-Diazabicyclo[3.2.1]octanos y 3,6- diazabicyclo[3.2.1]octanos; página 77 - página 81 Uso en terapia de trastornos del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer Reivindicaciones 14-16 La forma de acción es nAChR; * resumen	1-18

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información sobre miembros de familia de patentes				Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2010/058836			
Documento patente citado en el informe de búsqueda	de publicación	Fecha de	Miembro(s) familia patentes	de	Fecha de publicación	de	
WO 2005108402 A1		17-11-2005	EP 1751164 A1		14-02-2007		
			JP 2007537182 T		20-12-2007		
			US 2007225492 A1		27-09-2007		
WO 2008112473 A1		18-09-2008	AR 065772 A1		01-07-2009		
			AU 2008226639 A1		18-09-2008		
			CA 2681093 A1		18-09-2008		
			CL 7512008 A1		25-07-2008		
			CO 6180426 A2		19-07-2010		
			EA 200901241 A1		26-02-2010		
			EP 2118109 A1		18-11-2009		
			JP 2010521476 T		24-06-2010		
			KR 20100015304 A		12-02-2010		
			PE 06482009 A1		29-05-2009		
			US 2008227769 A1		18-09-2008		
WO 2009111550		11-09-2009	AU 2009221860 A1		11-09-2009		

A1	CA	2716863	A1	11-09-2009
	CN	101959888	A	26-01-2011
	EP	2257549	A1	08-12-2010
	KR	20100122508	A	22-11-2010
WO 2008112734 18-09-2008	AR	065705	A1	24-06-2009
A1	CL	7262008	A1	06-06-2008
	PE	18932008	A1	15-02-2009
	US	2010144700	A1	10-06-2010
	UY	30959	A1	30-09-2009

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Véase el formulario PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Norma 43bis.1 del PCT) Fecha de remisión (día/mes/año) Véase el formulario PCT/ISA/210 (página 2)	
Referencia de archivo del Solicitante o Agente Véase el formulario PCT/ISA/220		PARA OTROS TRAMITES Véase el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2010/058836	Fecha de Presentación internacional (día, mes, año) 3-12-2010	Fecha de prioridad (día/mes/año) 7-12-2009	
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC INV. C07D487/08 A61K31/4995 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28			
Solicitante: TARGACEPT, INC.			

1. Esta opinión escrita contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

☒ Casillero N° I. Fundamento del informe

☒ Casillero N° II. Prioridad

☐ Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

☐ Casillero N° IV. Falta de unidad de invención

☒ Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

☐ Casillero N° VI. Ciertos documentos citados

☐ Casillero N° VII. Ciertos defectos en la solicitud de patente internacional

☒ Casillero N° VIII. Ciertas Observaciones sobre la solicitud de patente internacional

2. OTRAS MEDIDAS

Si se presenta un pedido de informe preliminar internacional, esta opinión se considerará como la opinión escrita de la Autoridad de Examen de Búsqueda Internacional ("IPEA") excepto que ésta no corresponda cuando el solicitante elige una Autoridad diferente de ésta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional conforme a la

Norma 66.1bis(b) que la opinión escrita de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no se considerará así.

Si esta opinión, proporcionada anteriormente, se considera la opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una contestación escrita junto con, cuando corresponda, enmiendas, con anterioridad al vencimiento de tres meses desde la fecha de la remisión del Formulario PCT/ISA/220 o con anterioridad al vencimiento de 22 meses desde la fecha de la prioridad, la que sea posterior.

Para más opciones, véase el Formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, véase las notas al Formulario PCT/ISA/220

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA:	Fecha de finalización	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea	de esta opinión	Lange, Tim
NL-2280 HV Rijswijk	Véase el	Nº Telefónico: +31 70 340-2475
Tel (+31-70) 340-2040	formulario	Oficina de Patentes Europea
Fax (+31-70) 340-3016	PCT/ISA/210	

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2010/058836
Casillero N° I. Fundamento de esta opinión.	
1. Con respecto al idioma, esta opinión se ha establecido basada en: ☒ la solicitud de patente internacional en el idioma en que se presentó. ☐ una traducción de la solicitud de patente internacional al _____, que es el idioma de la traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (Normas 12.3 y 23.1(b)). 2. ☐ Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error evidente autorizada o notificada por esta autoridad conforme a la Norma 91 (Norma 43bis.1(a)). 3. Con respecto a todas las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos que se revelan en la solicitud de patente internacional, esta opinión se ha establecido basado en: a. un listado de secuencias presentado o provisto ☐ en papel ☐ una forma electrónica b. fecha de presentación o provisión	

☐ contenido en la solicitud de patente internacional presentada ☐ presentado junto con la solicitud de patente internacional en forma electrónica ☐ provisto con posterioridad ante esta Autoridad con propósitos de búsqueda. 4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado o provisto más de una versión o copia de un listado de secuencias, se prestaron las declaraciones requeridas de que la información de las copias posteriores o adicionales es idéntica a aquella de la solicitud de patente presentada o no va más allá de la solicitud de patente presentada, según corresponda. 5. Comentarios adicionales
Casillero N° II. Prioridad
1. ☒ No se ha considerado la validez de la reivindicación de prioridad porque la Autoridad de Búsqueda Internacional no tiene en su poder una copia de la solicitud de patente anterior cuya prioridad se ha reivindicado, o, cuando sea necesaria, una traducción de la solicitud de patente anterior. De todos modos se ha establecido esta opinión basado en la presunción de que la fecha relevante (Normas 43(bis).1 y 64.1) es la fecha de prioridad reivindicada.

2. [] La opinión se ha establecido como si no se hubiera reivindicado debido al hecho de que la reivindicación de prioridad se ha considerado inválida (Normas 43bis.1 y 64.1). Por lo tanto, a los fines de esta opinión, la fecha de presentación internacional indicada anteriormente se considera que es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si fuera necesario:

Véase la página aparte

Formulario PCT/ISA/237 (abril de 2007)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2019058836
Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.	
1. Declaración Novedad (N) Sí: Reivindicaciones <u>5, 6, 17</u> No: Reivindicaciones <u>1-4, 7-16, 18</u> Actividad Inventiva (IS) Sí: Reivindicaciones: <u>5, 6, 17</u> No: Reivindicaciones <u>1-18</u> Aplicabilidad industrial (IA) Sí: Reivindicaciones <u>1-18</u> No: Reivindicaciones: 2. Citas y explicaciones: <u>Véase la página aparte</u>	

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(PÁGINA APARTE)

Solicitud de Patente
Internacional N°
PCT/US2010/058836

Con referencia al Punto V:

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 WO 2005/108402 A1 (UNIV DEGLI STUDI MILANO [IT]; UNI DEGLI STUDI DI SASSARI [IT]; PINNA G) 17 de noviembre de 2005 (17-11-2005)

D2 WO 2008/112473 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; GENTLES ROBERT G [US]; ZHENG XIAOFAN [US]) 18 de septiembre de 2008 (18-09-2008)

D3 LORIGA G ET AL: "Síntesis de 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanos como ligandos novedosos para receptores de opioides",

QUÍMICA BIOORGÁNICA Y MÉDICA, PERGAMON, GB, volumen 14, N° 3, 1 de febrero de 2006 (1-02-2006), páginas 676-691, XP025132949,

ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2005.09.045
[recuperada el 1-02-2006]

D4 LORIGA ET AL: "3-{2-[Bis-(4-fluorofenil)metoxi]etil}-6-

sustituido-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanos como inhibidores de la captación de dopamina potentes novedosos", QUÍMICA BIOORGÁNICA Y MÉDICA, PERGAMON, GB, volumen 15, N° 11, 26 de abril de 2007 (26-04-2007), páginas 3748-3755, XP022047560, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2007.03.035

D5 WO 2009/111550 A1 (TARGACEPT INC [US]; AKIREDDY SRINIVISA RAO [US]; BHATTI BALWINDER SING) 11 de septiembre de 2009 (11-09-2009)

D6 WO 2008/112734 A1 (TARGACEPT INC [US]; HAMMOND PHILIP S [US]; MAZUROV ANATOLY A [US]; MIA) 18 de septiembre de 2008 (18-09-2008)

Con referencia al Punto II

Prioridad

Formulario PCT/ISA/237 (Página Aparte) (Página 1) (EPO-abril de 2005)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(PÁGINA APARTE)

Solicitud de Patente
Internacional N°
PCT/US2010/058836

La Oficina de Patentes Europea actuando como ISA NO tiene en su poder una copia del documento de prioridad y por lo tanto NO pudo verificar la validez de la prioridad reivindicada (7-12-2009).

Con referencia al Punto V:

Exposición fundada con respecto a la novedad y a la actividad inventiva.

Las **reivindicaciones 8, 12-17** (Un método para el tratamiento..., El uso de un compuesto en terapia...) se relacionan con el objeto que esta autoridad considera que está cubierto por las disposiciones de la Norma 39.1(iv)/67.1(iv) del PCT.

La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPC, por ejemplo, no reconoce como patentables las reivindicaciones sobre el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones sobre un producto, específicamente sustancias o composiciones, para su uso en un primer u otro tratamiento médico.

2 Novedad

2.1 El objeto de las reivindicaciones 1-4, 7-16, 18 **no es nuevo** en el sentido del Artículo 33(2) del PCT.

2.2 El documento del arte previo **D1** revela: Sal de HCl de 3-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1] heptano (D1, ejemplo 14); 3-Propionil-6-(3-fenilpropil-3-ona)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (D1, página 4 o página 26/tabla 2/compuesto IAa); También se revela el uso de dichos compuestos en la preparación de medicamentos analgésicos (D1, reivindicación 12).

2.3 Esta invención destruye la novedad de las reivindicaciones 1-2, 4, 7, 10, 15-16 y 18.

2.4 Dado que la fórmula de Markush (I) no es novedosa, el uso de dichos compuestos en la terapia mediante la interacción con receptores de nACh en forma similar no es novedosa, ya que no se puede excluir que los compuestos del arte previo alcanzan en forma similar su efecto terapéutico a través de la interacción mencionada. En consecuencia, las reivindicaciones 8-9, 11-15 tampoco son novedosas.

2.5 Otro arte previo relevante es **D2**. Este documento revela en forma implícita: tert. Butil-3-metil-3,6-diazabicyclo

[3.1.1]heptano-6-carboxilato (véase la página 97, como un producto intermedio en la síntesis del compuesto intermedio 39). Esta invención destruye la novedad de las reivindicaciones 1-2 y 4.

2.6 Aún otro arte previo relevante es **D3**. El documento revela Sal de HCl de 3-etilcarbonil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano (véase D3, página 686, párrafo [4.1.15]; compuesto 22). Esta invención destruye en forma similar la novedad de las reivindicaciones 1-2 y 4.

2.7 Aún otro arte previo relevante es D4. El documento revela: 6-heteroarilcarbonil-sustituido 3-(2-difenilmetoxi-etilcarbonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanos (véase D4, compuestos 8a-8c). Debido a la definición del solicitante que "alquilo" incluye "alquilo opcionalmente sustituido", esta invención también destruye la novedad para las reivindicaciones 1-3.

2.8 Para terminar, se mencionan los artes previos **D5-D6**, ya que también revelan diaza-biciclos como ligandos de nAChR. D5 revela N-Carbonil-sustituido 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanos (véase D5, página 48-55), mientras que el documento D6 revela 2,6-Diazabicyclo[3.2.1]octanos y 3,6-diazabicyclo [3.2.1]octanos (véase D6, páginas 77-81). Ninguna de las invenciones de D5-D6 es relevante para la novedad.

2.9 **Las reivindicaciones 5 y 6**, relacionadas con compuestos específicos comprendidos por la fórmula de Markush de la reivindicación 1 son novedosas, ya que estos compuestos no se han descrito en el arte previo.

2.9.1 **La reivindicación 17** en forma similar es novedosa, ya que el uso de 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanos en la terapia de la enfermedad de Parkinson no se ha descrito en el arte previo.

3 Actividad Inventiva

3.1 El objeto de las reivindicaciones 1-4, 7-16, 18 **no implica una actividad inventiva** en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

3.1.1 Dado que las reivindicaciones 1-4, 7-16, 18 no son novedosas, estas reivindicaciones en forma similar tampoco son inventivas.

3.1.2 Con respecto a las reivindicaciones 5-6 que representan compuestos individuales, el objeto de ellas se considera inventivo, ya que los compuestos difieren en más de una característica molecular (es decir, la sustitución alrededor del núcleo diazabicyclico) desde los compuestos del arte previo. Aunque el efecto técnico de esto es desconocido, un

experto en el arte que intenta resolver el problema técnico objetivo de descubrir 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanos alternativos para su uso en la terapia de enfermedades tales como el dolor no hallaría ningún incentivo en el arte previo para efectuar estos varios cambios moleculares. Por lo tanto, **las reivindicaciones 5-6 son inventivas.**

3.1.3 La reivindicación 17 en forma similar es inventiva, ya que el arte previo no sugiere ni indica el uso de 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanos en la terapia de la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, es necesario la actividad inventiva alcance este otro uso médico.

Con referencia al Punto VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud de patente internacional.

4 La solicitud de patente no cumple con los requisitos del Artículo 6 del PCT, porque las reivindicaciones 1-18 no son claras.

4.1 El alcance de las reivindicaciones 1-4 están definidas por los valores que pueden tomar las variables R^1 - R^3 y los valores se definen usando términos de nomenclatura tales como "alquilo", "cicloalquilo", "arilo", "heterociclilo", "arilo",

"hetaroarilo" y "amino". Sin embargo, desviándose del IUPAC, estos valores están definidos en la memoria descriptiva como "opcionalmente sustituidos" y el alcance de "opcionalmente sustituido" luego se define adicionalmente en la página 9, líneas 14-23.

En tal situación, las reivindicaciones no se pueden entender sin la ayuda de la interpretación de la memoria descriptiva, lo cual hace a estas reivindicaciones poco claras, a menos que las reivindicaciones se modifiquen adecuadamente, por ejemplo, mediante la incorporación de esta definición.

4.2 La reivindicación 2 no es clara, ya que define una variable " R^3 " (línea 1 de la página 55), que no está presente en ningún lugar en la reivindicación 2. Además, esta reivindicación está formulada como una reivindicación independiente, pero comparte todas las características de la reivindicación 1 y por lo tanto no debe hacerse independiente.

4.3 La reivindicación 5 no debe ser dependiente de la reivindicación 1.

4.4 Las reivindicaciones 8, 9, 11-13 no son claras debido al término "condición/enfermedad mediada por receptores nicotínicos neuronales". No se puede considerar que una

reivindicación, en donde una enfermedad se define en términos de un mecanismo de acción, es clara, a menos que se proporcione un medio (o que ya estuviera disponible en el momento de la presentación) para ayudar al experto en el arte de evaluar si una enfermedad o condición dada está comprendida o no en la definición funcional de la reivindicación. Las reivindicaciones sobre usos médicos se deben definir en términos de un tratamiento real, definido para hacer un aporte técnico al arte.

4.5 Las reivindicaciones 12-17 no son claras, ya que estas reivindicaciones están formuladas de manera tal que se relacionen con "un método", "un uso" y "un compuesto", de manera tal que no sean claras, ya sea que estas reivindicaciones pertenezcan a una categoría de reivindicación de entidad o de actividad.

4.6 Para cumplir con los requisitos de la Norma 5.1(ii) del PCT, los documentos D1-D4 se deben identificar en la memoria descriptiva y los antecedentes relevantes revelados en ellos se deben discutir brevemente.

Medidas posibles con posterioridad a la recepción del informe de búsqueda internacional (ISR) y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional (WO-ISA)

Información General Para todas las solicitudes de patentes presentadas el 1/01/2004 o con posterioridad a esa fecha la ISA competente establecerá un ISR. El mismo estará acompañado por la WO-ISA. A diferencia de la opinión escrita anterior del IPEA (Norma 66.2 del PCT), no implica que se responda a la WO-ISA, sino que se la debe tener en consideración para otras medidas de procedimientos. Este documento explica las posibilidades.

Enmienda de Dentro de los 2 meses posteriores a la fecha reivindicaciones de remisión del ISR y la WO-ISA el conforme al solicitante podrá presentar reivindicaciones Artículo 19 del enmendadas conforme al Artículo 19 del PCT PCT directamente ante la Oficina Internacional de la WIPO. La reforma al PCT de 2004 no modificó este procedimiento. Para más información véase la Norma 46 del PCT así como el formulario PCT/ISA/220 y las Notas al formulario PCT/ISA/220 correspondientes.

Presentación de En principio, la WO-ISA se considerará como
pedido de examen la opinión escrita de la IPEA. Este producto,
preliminar en muchos casos, hace innecesario presentar
internacional un pedido de examen preliminar internacional.
Si el solicitante, de todos modos desea
presentar un pedido éste deberá realizarse
con anterioridad al vencimiento de 3 meses
posteriores a la fecha de remisión del
ISR/WO-ISA o 22 meses posteriores a la fecha
de prioridad, la que venza con posterioridad
(Norma 54bis del PCT). Las enmiendas conforme
al Artículo 34 del PCT se podrá presentar
ante la IPEA como anteriormente, normalmente
en forma simultánea con la presentación del
pedido (Norma 66.1 (b) del PCT).

Si se presenta el pedido de examen preliminar
internacional y no se han recibido
comentarios/enmiendas la WO-ISA será
transformada por la IPEA en un IPRP (Informe
Preliminar Internacional sobre
Patentabilidad) que simplemente reflejaría el
contenido de la WO-ISA. El pedido aún se
puede retirar (Artículo 37 del PCT).

Presentación de Con posterioridad a la recepción del ISR/WO-
comentarios ISA el solicitante podrá presentar
informales comentarios informales sobre la WO-ISA
directamente ante la Oficina Internacional de
la WIPO. Éstos se comunicarán a las Oficinas
designadas junto con el IPRP (Informe
Preliminar Internacional sobre
Patentabilidad) a los 30 meses de la fecha de
la prioridad. También recurra al casillero
siguiente

Fin de la Fase Al final de esta fase internacional la
Internacional Oficina Internacional de la WIPO transformará
la WO-ISA o, si se presentó un pedido, la
opinión escrita de la IPEA en el IPRP, que
luego se transmitirá junto con posibles
comentarios informales a las Oficinas
designadas. El IPRP reemplaza al IPRP
anterior (Informe de examen preliminar
internacional).

Normas del PCT Norma 43 del PCT, Norma 43bis del PCT, Norma
relevantes y más 44 del PCT, Norma 44bis del PCT, Boletín del
información PCT del 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Téngase en cuenta que las obras citadas de la bibliografía que son patentes tales como documentos científicos o técnicos o similares pueden ser objeto de protección de derechos de autor y/o alguna otra protección de las obras escritas que corresponda basado en las leyes aplicables. Los textos con derechos de autor no podrán reproducirse ni usarse en otras publicaciones electrónicas o impresas ni redistribuirse sin el permiso expreso del titular de derechos de autor.



No. 12-111727-00000-0000

Fecha: 2012-07-04 15:13:32
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 271

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐