

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579-B-00003-0000

Fecha: 2013 11-05 16:40:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 112

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **10.024.579 B**
Asunto : Solicitud de patente para: **UN MÉTODO PARA FABRICAR
(2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL-1-
AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-
CARBOXAMIDA O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE
ACEPTABLE DEL MISMO**
Solicitante : TARGACEPT, INC.
Fecha de solicitud : 02 de Marzo de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **11131** notificado por fijación en lista el 02 de Julio de 2013.

2. Mediante memorial del 23 de Septiembre de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **11131**.

3. Mediante oficio No. **11131** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del título, a la unidad de invención, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 2 en vista de los documentos D1: US2004002513 y D2: Tetrahedron Letters, (1996) Vol. 37(28): 4957-4960.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.

El título se ha modificado de la siguiente manera:

“UN MÉTODO PARA FABRICAR (2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL-1-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO”

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

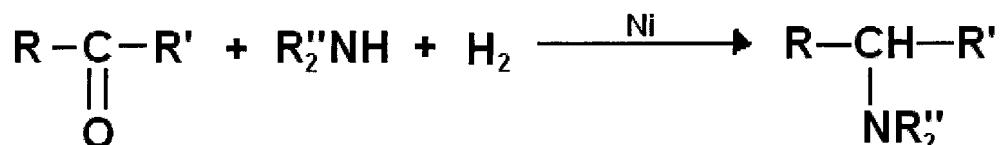
- Las reivindicaciones 3 y 4 han sido eliminadas.
- La reivindicación 2 ha sido modificada de manera tal que ahora depende de la reivindicación 1. Adicionalmente, ahora incluye un paso en el cual se requiere la intermediación de (2)-2((3-piridinil)metil)1-azabíciclo[2.2.2]octan-3-ona di-p-toluoil-D-tartrato para la fabricación de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida.
- La reivindicación 1 ha sido modificada y por lo tanto, el método reivindicado incluye dos pasos secuenciales para llevar a cabo dicho proceso. Así, se incluyen el paso de resolución dinámica de (2-((3-piridinil)metil-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ona, seguido por un segundo paso o etapa de aminación reductiva estereoselectiva de la cetona resuelta.
- La nueva reivindicación 3 se refiere a un método para fabricar (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, el cual no involucra el uso de purificación cromatográfica.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

Con respecto a las objeciones realizadas por el señor Examinador hacia la reivindicación 1, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo por las siguientes razones:

- A este respecto, señalamos que los métodos de “*resolución dinámica secuencial*” y “*aminación reductiva estereoselectiva*” son bien conocidos por una persona del oficio normalmente versada en la materia, pues son métodos utilizados en el campo de la presente invención. De esta manera, el arte previo de la presente invención divulga dichos pasos. Así, los documentos March, J. (1985), *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanics and structure*, John Wiley & Sons, Inc., Third Edition, pág. 798, y Eliel, E. (1962), *Stereochemistry of carbon compounds*, McGraw-Hill Book Company, Inc., págs: 31 y 47 divulgan la descripción de cada uno de esos procesos (dichos textos se encuentran adjuntos a esta respuesta). En este sentido, la aminación reductiva es una reacción química que implica la conversión de un grupo carbonilo de una cetona o aldehído en una amina.



Por otro lado, la resolución dinámica, se refiere a la separación en enantiómeros de una modificación racémica.

De esta forma, es claro que cada uno de los dos pasos es conocido en el estado de la técnica, y por lo tanto, no es necesario modificar la reivindicación 1, pues una persona versada en la materia sabría cómo llevar a cabo dichos pasos o etapas del método reivindicado.

En este sentido, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, atentamente señalamos que las objeciones anteriormente argumentadas, con respecto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio carecen de validez y por lo tanto, se consideran superadas.

4.2 Descripción

La descripción ha sido modificada, incorporando una breve descripción de los procesos de “*resolución dinámica secuencial*” y “*aminación reductiva estereoselectiva*” (página 15 de la presente descripción) que son conocidas por una persona del oficio normalmente versada en la materia, ya que son divulgados en el campo de la presente invención.

Así, se considera que la descripción de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486 y que la objeción formulada por el Examinador se ve superada.

4.3 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una

combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

En primer lugar, atentamente ponemos de presente que la reivindicación 1 proporciona un orden de los pasos y de ese modo permite distinguir la presente invención de los procesos descritos en el arte previo citado.

En los procesos descritos en los documentos D1 y D2, la amina se forma primero como una mezcla de diastereómeros antes de ser separada en sus componentes diastereoméricos. Sin embargo, en el presente proceso el paso inicial de resolución del 2-((3-piridinil) metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ona proporciona un producto intermediario que es una cetona resuelta y nunca es formada la amina sin resolver.

Además, el presente proceso reivindicado es ventajoso porque es fácilmente escalable (es decir, es práctico de usar este método para producir cantidades kilogramo del producto deseado), y el proceso puede evitar la necesidad de purificaciones cromatográficas, mejorando de este modo el costo, tiempo, y rendimiento asociado con todo el proceso. Estas ventajas se encuentran en la presente solicitud en la página 18, línea 17 a página 19, línea 5.

Por tanto, el problema técnico objetivo puede ser considerado como: proporcionar un proceso para la formación de N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida, el cual es escalable, y puede evitar la necesidad de una purificación cromatográfica, y además mejora el costo, tiempo y rendimiento.

Este problema es el que precisamente resuelve la presente invención, tal como es claro en el Ejemplo 2 en el que se forma el producto carboxamida en cantidades

kilogramo (con un alto rendimiento) a partir de 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-ona y sin el uso de ninguna etapa de purificación cromatográfica.

Así, el documento D1 (en las páginas 59 y 60) da a conocer un proceso que resulta en un rendimiento de sólo 0.310 g (42%) y que consiste en la purificación por HPLC. El producto correspondiente en D1 y D2 se forma a través de procesos similares que implican la purificación por HPLC.

En consecuencia, ninguno de los documentos citados del arte previo enseña o sugiere el uso de la secuencia de reacción tal como se reivindica en la presente invención. No hay ninguna motivación para que la persona del oficio normalmente versada en la materia modifique los procesos del arte previo de acuerdo al proceso actualmente reivindicado con el fin de resolver el problema técnico objetivo que se resuelve por la presente invención.

Además, ninguno de estos documentos enseña o sugiere que podría ser posible eliminar la necesidad de utilizar una etapa de purificación cromatográfica mediante un procedimiento tal como el proceso reivindicado.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, el proceso correspondiente a las nuevas reivindicaciones 1 a 3 de la presente invención tienen nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

4.4 Presentación de dos nuevas solicitudes divisionales

En virtud del Artículo 36 de la Decisión 486 mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presenta en esta oportunidad **dos** solicitudes divisionales, junto con un pliego reivindicatorio conformado por 1 reivindicación, y un pliego reivindicatorio formado por 1 reivindicación, respectivamente.

Teniendo en cuenta que se cumplen con los requerimientos exigidos por el artículo mencionado, se solicita atentamente dar trámite a esta solicitud divisional.

4.5 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Estados Unidos de América, patentes No. US8119659 (B2), US8541446 (B2), US7981906 (B2); Portugal, patente No. PT2182949 (E); Croacia, patente No. HRP20130286 (T1); Europa, patente No. EP2182949 (B1); Dinamarca, patente No. DK2182949 (T3) y Australia, patentes No. AU2012203288 (B2) y AU2008283807 (B2).

4.6 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 11131, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la

protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones
- Nueva memoria descriptiva de la solicitud parental
- Comprobante de tasa por la solicitud divisional 1 por valor de \$450 000
- Capítulo descriptivo de la solicitud divisional 1
- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional 1 conformado por 1 reivindicación
- Poder para la solicitud divisional 1
- Comprobante de tasa por la solicitud divisional 2 por valor de \$450 000
- Capítulo descriptivo de la solicitud divisional 2
- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional 2 conformado por 1 reivindicación
- Poder para la solicitud divisional 2
- March, J. (1985), Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanics and structure, John Wiley & Sons, Inc., Third Edition, pág. 798.
- Eliel, E. (1962), Stereochemistry of carbon compounds, McGraw-Hill Book Company, Inc., págs: 31 y 47

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-15769-0841-008-9
COLO-15769-0841-009-7
COLO-15769-0841-010-5
SGD\SGD\ID-254675\WPC15769
No. M-2013-254675\SGD

mcm



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

TARGACEPT, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	200 East First Street, Ste 300, Winston-Salem, Winston-Salem, Estados Unidos de América.	Winston-Salem
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:
A:

DIVISION

Expediente : 10.024.579 B

De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5. Comprobante de Pago No 13-110488 Fecha: 2013/10/30

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquéen	Tarjeta Profesional 23.555



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

Persona Jurídica

TARGACEPT, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

Pequeña

Mediana

Otra

Documento de identificación:

C.C.

C.E.

NIT

Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	200 East First Street, Ste 300, Winston-Salem, Winston-Salem, Estados Unidos de América.	Winston-Salem
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 10.024.579 B
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No 13-110954 Fecha : 2013/10/31

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☐

Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

UN MÉTODO PARA FABRICAR (2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-1-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO

2

5 Relación Cruzada a Solicitudes Anteriores

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

Campo de la Invención

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

Antecedente de la Invención

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

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

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

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

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

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

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

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

10 Resumen de la Invención

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

20

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

25

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

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

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

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

25

Breve Descripción de las Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Descripción Detallada de la invención

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

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

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

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

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

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

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

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

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

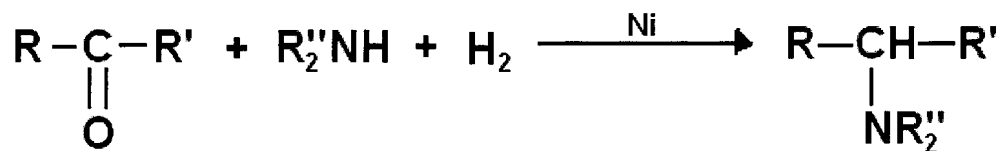
Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central, inflamación, dolor, o neovascularización. En una modalidad, el trastorno del sistema nervioso central se caracteriza por una alteración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

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

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

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

En este sentido, es importante tener en cuenta que las etapas de resolución dinámica secuencial y aminación reductiva estereoselectiva son procesos conocidos en el campo de la técnica. Así, el documento del arte previo March, J. (1985), *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanics and structure*, John Wiley & Sons, Inc., Third Edition, pág. 798 divulga que la aminación reductiva es una reacción química que implica la conversión de un grupo carbonilo de una cetona o aldehído en una amina. En esta reacción orgánica, la amina primero reacciona con el grupo carbonilo, de manera reversible, para formar la imina, acompañada de la pérdida de una molécula de agua. El equilibrio entre aldehído/cetona e imina puede ser desplazado hacia la formación de imina separando el agua que se forma del medio de reacción. Este intermedio imina puede ser a continuación aislado y reducido con un agente reductor apropiado. Esto sería una aminación reductiva indirecta, y requiere que la imina sea aislable.



Por otro lado, el documento del arte previo Eliel, E. (1962), *Stereochemistry of carbon compounds*, McGraw-Hill Book Company, Inc., págs: 31 y 47 divulga el proceso de la resolución dinámica secuencial de una modificación racémica, la cual consiste en la separación de dos enantiómeros en el estado puro.

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

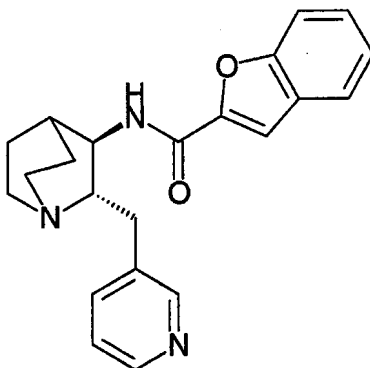
El desarrollo comercial de candidatos de fármaco involucra muchas etapas, que incluyen aumento de la síntesis química y purificación, que encuentra formas de sal óptimas, y similares. En la formulación de composiciones de fármaco, la

sustancia de fármaco está preferiblemente en una forma en la que este se puede manipular y procesar convenientemente. Las consideraciones incluyen viabilidad comercial así como también consistencia en la fabricación. Adicionalmente, en la fabricación de composiciones de fármaco, es importante que un perfil de concentración de plasma confiable, reproducible y constante de fármaco proporcione la siguiente administración a un paciente.

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

I. Compuestos

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



Compuesto A

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

10 El N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida es un ligando de alta afinidad para el subtipo $\alpha 7$ del receptor nicotínico neuronal (NNR). El N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida racémico contiene dos átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Así, el N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida racémico ocurre en cuatro formas estereoisoméricas, a saber (S_1S), (S_1R), (R_1R), y (R_1S). El (S_1R), a saber (2S.3R), es el Compuesto A.

Previamente, se considera que las formas estereoisoméricas predominantes producidas en la síntesis reportada, que incluye la Patente Estadounidense 6,953,855, se caracterizan por la configuración relativa cis en las posiciones 2 y 3 del anillo 1-azabicyclo[2.2.2]octano (quinuclidina). En otras palabras, existe un entendimiento en que el diastereómero cis (el par (2R,3R) y (2S.3S) de enantiómeros), son las formas predominantes que resultan cuando se

prepara por los métodos reportados. Esta determinación, de la síntesis predominantemente cis, se basa en: (i) la comparación de constantes acoplantes ^1H del núcleo de hidrógeno en la posición 2 y 3 del anillo quinuclidina y de los intermedios diastereoméricos aislados (cis y trans) para las constantes acopladas reportadas en la literatura; y en (ii) el resultado estereoquímico esperado de la química sintética utilizada para producir la mezcla de compuesto, mediante analogía a la literatura, con referencia a Warawa et al., J. Med. Chem. 18(6): 587-593 (1975) y Viti et al., tetrahedron Lett. 35(32): 5939-5942 (1994), las cuales se incorporan como referencia. Así, existe una expectativa de que se forme la configuración cis. Como tal, la prueba biológica con los resultados producidos de racemato que se presumen son atribuibles a la configuración cis predominante.

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

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

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

5 agonismo funcional sobre un amplio rango de concentraciones terapéuticamente útiles.

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

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

15 y rendimiento de la reacción.

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

20 en escala multi- kilogramo en alto rendimiento.

La síntesis escalable utiliza la resolución dinámica de una cetona racemizable (2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona) y la reducción estereoselectiva del derivado imina (R)- α -metilbencilamina (aminación reductiva)

25 de la cetona resuelta. Las secuencias sintéticas reportadas aquí son fácilmente escalables y evitan las purificaciones cromatográficas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(iii) filtrar y recolectar la sal resultante.

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

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

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales
de adición ácida inorgánica tal como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato;
25 sales de adición ácida orgánica tal como acetato, galactarato, propionato,
succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato,
metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; y sales con aminoácidos tal

como aspartato y glutamato. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos etanol. Se proporcionan sales representativas como se describe en la Patente Estadounidense Nos. 5,597,919 otorgada a Dull et al., 5,616,716 otorgada a Dull et al. y 5,663,356 de Ruecroft et al, cada una de las cuales se incorpora como referencia.

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

IV. Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las sales descritas aquí, en el estado puro o en la forma de una composición en la que los compuestos se combinan con cualquier otro producto farmacéuticamente

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

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

Las composiciones también se pueden administrar por vía de inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intraarterialmente, intratecalmente; y intracerebroventricularmente. La administración Intravenosa es el método más preferido de inyección. Los portadores adecuados para inyección son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen soluciones de 5%

dextrosa, solución salina, y solución salina amortiguada con fosfato. El producto de fármaco también se puede administrar como una infusión o inyección (por ejemplo, como una suspensión o como una emulsión en un líquido farmacéuticamente aceptable o mezcla de líquidos).

5

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

10

15

20

Los métodos de ejemplo para administrar los compuestos serán evidentes para el artesano experto. La utilidad de estas formulaciones puede depender de la composición particular utilizada y el sujeto particular que recibe el tratamiento. Estas formulaciones pueden contener un portador líquido que puede ser aceitoso, acuoso, emulsificado o que contiene ciertos disolventes adecuados para el modo de administración.

25

Las composiciones se pueden administrar intermitentemente o a una velocidad gradual, continua, constante o controlada a un animal de sangre caliente

(por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca, o mono), pero se administran ventajosamente a un humano. Adicionalmente, puede variar el tiempo del día y el número de veces por día que se administra la formulación farmacéutica.

5

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

10 En una modalidad de la presente invención y como se apreciará por aquellos expertos en la técnica, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con otros compuestos terapéuticos. Por ejemplo, se puede utilizar un compuesto de esta invención en combinación con otros ligandos

15 NNR (tal como vareniclina), antioxidantes (tal como agentes secuestrantes de radical libre), agentes antibacterianos (tal como antibióticos penicilina), agentes antivíricos (tal como análogos nucleósido, como zidovudina y aciclovir), anticoagulantes (tal como warfarina), agentes antiinflamatorios (tal como NSAID),

20 antipiréticos, analgésicos, anestésicos (tal como los utilizados en cirugía), inhibidores acetilcolinesterasa (tal como donepezil y galantamina), antipsicóticos (tal como haloperidol, clozapina, olanzapina, y quetiapina), inmunosupresores (tal como ciclosporina y methotrexato), agentes neuroprotectores, esteroides (tal como hormonas esteroides), corticosteroides (tal como dexametasona, predisona, e hidrocortisona), vitaminas, minerales, nutracéuticos, antidepresores (tal como imipramina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, sertralina, venlafaxina, y

25 duloxetina), ansiolíticos (tal como alprazolam y buspirona), anticonvulsionantes (tal como fenitoina y gabapentina), vasodilatadores (tal como prazosin y sildenafil), estabilizantes del humor (tal como valproato y aripiprazol), fármacos anti-cáncer

(tal como antiproliferativos), agentes antihipertensivos (tal como atenolol, clonidina, amlodipina, verapamil, y olmesartan), laxativos, ablandador de heces, diuréticos (tal como furosemida), anti-espasmódicos (tal como diciclomina), agentes anti-disquinéticos, y medicaciones anti-úlceras (tal como esomeprazol).

5

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

25

La dosis apropiada del compuesto es aquella cantidad efectiva para evitar la ocurrencia de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno de los que el paciente sufre. Como se nota, por "cantidad efectiva",

"cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" significa que la cantidad suficiente para provocar los efectos terapéuticos o farmacológicos deseados, así que resulta en prevención efectiva o tratamiento del trastorno.

5 Cuando se trata un trastorno del SNC, una cantidad efectiva del compuesto es una cantidad suficiente para pasar a través de la barrera de sangre-cerebro del sujeto, para unir los sitios de receptor relevantes en el cerebro del sujeto y para modular la actividad de subtipos relevantes NNR (por ejemplo, proporcionar secreción neurotransmisora, que resulta así en la prevención efectiva o

10 tratamiento del trastorno). Un ejemplo de la prevención de un trastorno se manifiesta por el retraso del inicio de los síntomas del trastorno. Un ejemplo del tratamiento del trastorno se manifiesta por una reducción en los síntomas asociados con el trastorno o un alivio en la recurrencia de los síntomas del trastorno. Preferiblemente, la cantidad efectiva es suficiente para obtener el

15 resultado deseado, pero insuficiente para originar efectos colaterales apreciables.

La dosis efectiva puede variar, dependiendo de los factores tal como la afección del paciente, la severidad de los síntomas del trastorno, y la forma en la que se administra la composición farmacéutica. Para pacientes humanos, la dosis

20 efectiva de compuestos típicos requiere generalmente administrar el compuesto en una cantidad suficiente para modular la actividad de NNR relevantes, pero la cantidad debe ser insuficiente para inducir efectos en los músculos esqueléticos y ganglios en cualquier grado significativo. La dosis efectiva de los compuestos diferirá por supuesto de paciente a paciente, pero en general incluye cantidades

25 que parten de los efectos en el SNC u otros efectos terapéuticos deseados ocurren pero por debajo de la cantidad donde se observan los efectos musculares.

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

Más preferiblemente, las dosis efectivas están en concentraciones muy bajas, donde se observan que ocurran efectos máximos, con un mínimo de efectos colaterales. Típicamente, la dosis efectiva de tales compuestos requiere generalmente administrar el compuesto en una cantidad de menos de 5 mg/kg del peso del paciente. Frecuentemente, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad de menos de aproximadamente 1 mg/kg del peso del paciente y usualmente menos de aproximadamente 100 µg/kg del peso del paciente, pero frecuentemente entre aproximadamente 10 µg a menos de 100 µg/kg del peso del paciente. Las dosis efectivas anteriores representan

típicamente que cantidad administrada como una dosis única, o como una o más dosis administradas durante un periodo de 24 horas.

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

IV. Método para Utilizar Composiciones Farmacéuticas

Como se utiliza aquí, un "agonista" es una sustancia que estimula su patrón de unión, típicamente un receptor. La estimulación se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la literatura de una discusión aquí que hace una comparación de un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del patrón de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares como se aprecia por aquellos expertos en la técnica. El estímulo se puede definir con respecto a un incremento en un efecto particular o

función que se induce mediante la interacción del agonista o agonista parcial con un patrón de unión y puede incluir efectos alostéricos.

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

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

Como se utiliza aquí, "actividad intrínseca" o "eficacia" se relaciona con alguna medición de la efectividad biológica del complejo de patrón de unión. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el que la actividad intrínseca o eficacia se debe definir dependerá del contexto del complejo del patrón de unión (por ejemplo, receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante en un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del sistema

mensajero particular involucrado. Ver Hoyer, D. y Boddeke, H., Trends Pharmacol. ScL 14(7): 270-5 (1993), incorporado aquí como referencia con respecto a tal enseñanza. Donde son relevantes tales evaluaciones contextualmente específicas, y como ellas pueden ser relevantes en el contexto de la presente invención, será evidente para una persona medianamente experta en la técnica.

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

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

Como se utiliza aquí, los términos "prevención" o "profilaxis" incluyen cualquier grado de reducción de la progresión de o retraso del inicio de una enfermedad, trastorno, o afección. El término incluye proporcionar efectos protectores contra una enfermedad particular, trastorno, o afección así como también el alivio de la recurrencia de la enfermedad, trastorno, o afección. Así, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un trastorno mediado por NNR o nAChR. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden utilizar para lograr un efecto terapéutico benéfico o profiláctico, por ejemplo, en un sujeto con una disfunción del SNC.

Como se notó anteriormente, la base libre y los compuestos de sal de la presente invención modulan el subtipo $\alpha 7$ NNR, característico del SNC, y se puede utilizar para prevenir o tratar varias afecciones o trastornos, que incluyen aquellas del SNC, en sujetos que tienen o son susceptible a tales afecciones o trastornos, mediante la modulación del $\alpha 7$ NNR. Los compuestos tienen la capacidad de unir selectivamente al $\alpha 7$ NNR y expresar farmacología nicotínica, por ejemplo, para actuar como agonistas, agonistas parciales, antagonistas, como se describe. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, cuando se administran en cantidades efectivas a pacientes en necesidad de estos, proporcionan algún grado de la prevención de la progresión del trastorno del SNC, a saber, proporcionando efectos protectores, alivio de los síntomas del trastorno del SNC, o alivio de la reocurrencia del trastorno del SNC, o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar o evitar aquellos tipos de afecciones y trastornos para los que otros tipos de compuestos nicotínicos se han propuesto o se muestran que son útiles como terapéuticos. Ver, por ejemplo, las referencias previamente listadas aquí anteriormente, así como también Williams et al., Drug News Perspec. 7(4): 205 (1994), Arneric et al., SNC Drug Rev. 1(1): 1-26 (1995), Arneric et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1): 79-100 (1996), Bencherif et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1413 (1996), Lippiello et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1422 (1996), Damaj et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 291: 390 (1999); Chiari et al., Anesthesiology 91: 1447 (1999), Lavand'homme y Eisenbach, Anesthesiology 91 : 1455 (1999), Holladay et al., J. Med. Chem. 40(28): 4169-94 (1997), Bannon et al., Science 279: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, y Patente Estadounidense Nos. 5,583,140 de Bencherif et al., 5,597,919 de Dull et al.,

5,604,231 de Smith et al. y 5,852,041 de Cosford et al., cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia con respecto a tal enseñanza terapéutica.

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

Trastornos del SNC

Entre los trastornos, enfermedades y afecciones que pueden utilizar los
compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar o
prevenir son: deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), deterioro
cognitivo moderado (MCI), decline cognitivo relacionado con la edad (ARCD),
demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil,
demencia del tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo sin
demencia (CIND), Demencia de Cuerpo de Lewy, Demencia por VIH, complejo de

demencia por SIDA, demencia vascular, síndrome de Down, trauma de cabeza, lesión de cerebro traumática (TBI), demencia pugilística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades prión, apoplejía, isquemia, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dislexia,

5 esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, disfunción cognitiva en esquizofrenia, déficits cognitivos en esquizofrenia tal como memoria, que incluye memoria de trabajo, función ejecutiva, atención, vigilancia, procesamiento de la información, y aprendizaje, demencia (si es leve, moderada o severa) asociada con esquizofrenia, demencia (si es leve, moderada o severa)

10 asociada con esquizofrenia, Parkinsonismo que incluye Enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo post-encefálico, Parkinsonismo-demencia de Gaum, demencia frontotemporal de tipo Parkinson (FTDP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Huntington, Cólera de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, parálisis supranuclear progresiva, síndromes de piernas

15 inquietas, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de neurona motora (MND), atrofia del sistema múltiple (MSA), degeneración corticobasal, síndrome Guillain-Barre (GBS), polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica (CIDP), epilepsia, epilepsia de lóbulo frontal nocturna autosomal dominante, manía, ansiedad, depresión, premenstrual disforia,

20 trastornos de pánico, bulimia, anorexia, narcolepsia, somnolencia en el día excesiva, trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, arrebatos de rabia, trastorno de oposición desafiante, Síndrome de Tourette, autismo, adicción a las drogas y el alcohol, adicción al tabaco, obesidad, caquexia, soriasis, lupus, colangitis aguda, estomatitis aftosa,

25 úlceras, asma, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, íleo post operativo, distonia espástica, diarrea, constipación, pouchitis, pancreatitis, neumonitis vírica, artritis, que incluye, artritis reumatoide y

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

5 Los deterioros cognitivos o disfunciones se puede asociar con trastornos o afecciones siquiátricas, tal como esquizofrenia y otros trastornos sicóticos, que incluyen pero no se limitan a trastorno sicótico, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoefectivo, trastorno delirante, trastorno sicótico breve, trastorno sicótico compartido, y trastornos sicóticos debido a una o más condiciones

10 médicas generales, demencias, y otros trastornos cognitivos, que incluyen pero no se limitan a deterioro cognitivo moderado, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, deterioro de la memoria relacionado con la edad, Demencia de Cuerpo de Lewy, demencia vascular, complejo de demencia por SIDA, dislexia, Parkinsonismo que incluye Enfermedad

15 de Parkinson, deterioro cognitivo y demencia de Enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo de esclerosis múltiple, deterioro cognitivo originado por lesión del cerebro traumática, demencias debido a otras condiciones médicas generales, trastornos de ansiedad, que incluyen pero no se limitan a trastorno del pánico sin agorafobia, trastorno del pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de

20 trastorno del pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de tensión post-traumático, trastorno de tensión agudo, trastorno de ansiedad generalizado y trastorno de ansiedad generalizado debido a condición médica general, trastornos del humor, que incluyen pero no se limitan a trastorno depresivo principal, trastorno distímico, depresión bipolar, manía bipolar, trastorno

25 bipolar I, depresión asociada con episodios maniacos, depresivos o mezcla, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, y trastornos de humor debido a condiciones médicas generales, trastornos del sueño, que incluyen pero no se

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

Los síntomas de esquizofrenia se dividen generalmente en tres categorías: Positiva, Negativa, y Cognitiva. Los síntomas positivos, también se pueden referir como síntomas "sicóticos", e incluyen ilusiones y alucinaciones. "Positivo" se refiere que tiene síntomas abiertos. Los síntomas negativos incluyen afecto plano o carencia de expresión, una incapacidad de iniciar y a través de las actividades, charla breve y carente de sentido, y una carencia de placer o interés en las actividades. "Negativo" se refiere a una carencia de ciertas características que de otra forma estarían presentes en un individuo saludable. Los síntomas cognitivos

pertenecen a procesos de pensamiento. Los síntomas cognitivos incluyen déficits cognitivos tal como memoria, que incluyen memoria de trabajo, función ejecutiva, atención, vigilancia, procesamiento de la información, y aprendizaje, con referencia a Sharma et al., Cognitive Function in Schizophrenia: Deficits, Functional Consequences, and Future Treatment, Psychiatr. Clin. N. Am. 26 (2003) 25-40, incorporado aquí como referencia. La esquizofrenia también afecta el humor. Aunque muchos individuos afectados con esquizofrenia se llegan a deprimir, algunos tienen cambios de humor evidentes y aún estados como bipolares.

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

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

Los compuestos de la presente invención, cuando se emplean en cantidades efectivas, se considera que modulan la actividad del $\alpha 7$ NNR sin interacción apreciable con subtipos nicotínicos que caracterizan los ganglios

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

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

En todavía otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC, tal como un trastorno, enfermedad o afección descrita aquí anteriormente.

Inflamación

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

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

Respuesta Inflamatoria Asociada con Infección Vírica y/o Bacteriana

Muchas infecciones bacterianas y/o víricas (por ejemplo, meningitis, hepatitis y nefritis) se asocian con efectos colaterales acarreados por la formación de toxinas, y la respuesta natural del cuerpo para las bacterias o virus y/o las toxinas. Como se discutió anteriormente, la respuesta del cuerpo a la infección

5 frecuentemente involucra generar una cantidad significativa de TNF y/o otras citoquinas. La sobreexpresión de estas citoquinas puede resultar en lesión significativa, tal como choque séptico (cuando la bacteria es séptica), choque endotóxico, urosepsis, y síndrome de choque tóxico.

10 La expresión de citoquina se media por los NNR, y se puede inhibir al administrar agonistas o agonistas parciales de estos receptores. Aquellos compuestos descritos aquí que son agonistas o agonistas parciales de estos receptores por lo tanto se puede utilizar para minimizar la respuesta inflamatoria asociada con infección bacteriana, así como también infecciones víricas y

15 fúngicas. Ejemplos de tales infecciones bacterianas incluyen ántrax, botulismo, y sepsis. Algunos de estos compuestos también pueden tener propiedades antimicrobianas.

Estos compuestos también se pueden utilizar como terapia adjunta en

20 combinación con terapias existentes para manejar las infecciones bacterianas, víricas, y fúngicas, tal como antibióticos, antivíricos, y antifúngicos. Las antitoxinas también se pueden utilizar para la unión a las toxinas producidas por los agentes infecciosos y la unión de las toxinas permite pasar a través del cuerpo sin generar una repuesta inflamatoria. Se describen ejemplos de antitoxinas, por ejemplo, en

25 la Patente Estadounidense No. 6,310,043 de Bundle et al., incorporado aquí como referencia. Otros agentes efectivos contra las bacterias y otras toxinas pueden ser

efectivas y su efecto terapéutico se puede complementar mediante coadministración con los compuestos descritos aquí.

Dolor

5

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

15

El efecto analgésico es adecuado para tratar dolor de varios géneros o etiología, en particular en tratar dolor inflamatorio e hiperalgesia asociada, dolor neuropático, e hiperalgesia asociada, dolor crónico (por ejemplo, dolor crónico severo, dolor post-operativo, y dolor asociado con varias afecciones que incluyen cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña, y gota). El dolor inflamatorio puede ser de diversos géneros, que incluye artritis y enfermedad reumatoide, teno-sinovitis, y vasculitis. El dolor neuropático incluye neuralgia trigeminal o herpética, dolor de neuropatía diabética, causalgia, dolor de espalda baja, y síndromes de desaferenciación tal como avulsión del plexo braquial.

25

Neovascularización

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

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

Los tipos de tumor representativos que se pueden tratar utilizando los compuestos descritos aquí incluyen NSCLC, cáncer de ovario, cáncer pancreático, carcinoma de mama, carcinoma de colon, carcinoma de recto, carcinoma de pulmón, carcinoma orofaríngeo, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma de esófago, carcinoma de estómago, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de vejiga, carcinoma de conducto biliar, de carcinoma intestino delgado, carcinoma del tracto urinario, carcinoma de riñón, carcinoma de vejiga, carcinoma

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

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

Los compuestos se pueden administrar en tal una forma que ellos se objetivan en el sitio del tumor. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en microesferas, micropartículas o liposomas conjugado con varios anticuerpos que dirigen las micropartículas al tumor. Adicionalmente, los compuestos pueden estar presentes en microesferas, micropartículas o liposomas que se cortan apropiadamente para pasar a través de las arterias y venas, pero se presenta en los glóbulos capilares que rodean los tumores y administran los compuestos

localmente al tumor. Tales dispositivos de suministro de fármaco se conocen en la técnica.

Otros Trastornos

5

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

Usos Diagnósticos

25

Los compuestos se pueden utilizar en composiciones diagnósticas, tal como sondas, particularmente cuando ellas se modifican por incluir marcas apropiadas. Se pueden utilizar sondas, por ejemplo, para determinar el número relativo y/o la

función de receptores específicos, particularmente el subtipo de receptor $\alpha 7$. Para este propósito los compuestos de la presente invención más preferiblemente se marcan con un grupo funcional isotópico radioactivo tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I o ^{125}I .

5

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

10
15
20

25

Los compuestos se pueden administrar utilizando técnicas conocidas. Ver, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 5,969,144 de London et al., como se nota, incorporado como referencia con respecto a tal administración. Los compuestos se pueden administrar en composiciones de formulación que incorporan otros ingredientes, tal como aquellos tipos de ingredientes que son

útiles en formular una composición diagnóstica. Los compuestos útiles de acuerdo con llevar a cabo la presente invención se emplean más preferiblemente en formas de alta pureza. Ver, Patente Estadounidense No. 5,853,696 de Elmalch et al., incorporada aquí como referencia con respecto a tal análisis.

5

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

10

15

20

25

Los compuestos radiomarcados unidos con alta afinidad a subtipos selectivos NNR (por ejemplo, $\alpha 7$) y preferiblemente exhiben unión no específica insignificante a otros subtipos de receptor colinérgico nicotínico (por ejemplo, aquellos subtipos de receptor asociados con músculo y ganglio). Como tal, los compuestos se pueden utilizar como agentes para formación de imagen no invasiva de subtipos de receptor colinérgico nicotínico dentro del cuerpo de un sujeto, particularmente dentro del cerebro para diagnóstico asociado con una variedad de enfermedades y trastornos del SNC.

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

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

Unión del Receptor

Los compuestos de esta invención se pueden utilizar como ligandos de referencia en ensayos de unión para compuestos que unen a subtipos NNR,

particularmente el subtipo del receptor $\alpha 7$. Para este propósito los compuestos de esta invención se marcan preferiblemente con un grupo funcional isotópico radioactivo tal como ^3H , o ^{14}C .

5 V. Ejemplos sintéticos

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

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

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

Se disuelve Hidróxido de potasio (56 g, 0.54 mol) en metanol (420 mL). Se
20 agrega clorhidrato de 3-Quinuclidinona (75 g, 0.49 mol) y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se agrega 3-Piridinacarboxaldehído (58 g, 0.54 mol) y la mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción llega a ser amarilla durante este periodo, con sólidos en torta en las paredes del matraz. Los sólidos se raspan de las paredes y se rompen los trozos.
25 Con agitación rápida, se agrega agua (390 mL). Cuando los sólidos se disuelven, la mezcla se enfría a 4°C durante la noche. Los cristales se recolectan mediante filtración, se lavan con agua, y se secan al aire para obtener 80 g de sólido

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

5 2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

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

10 hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtra a través de tierra diatomácea, y el disolvente se remueve del filtrado mediante evaporación rotatoria. Esto proporciona clorhidrato 2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona crudo, como una goma blanca (20 g), que se trata posteriormente con 2 M de hidróxido de sodio (50 mL) y cloroformo (50 mL) y se agita durante una hora. La capa de

15 cloroformo se separa, y la fase acuosa se trata con 2 M de hidróxido de sodio (~5 mL, suficiente para elevar el pH a 10) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml). Esta mezcla acuosa se extrae con cloroformo (3 x 10 mL), y los extractos de

 cloroformo combinados se secan (sulfato de magnesio anhidro) y se concentran mediante evaporación rotatoria. El residuo (18 g) se disuelve en éter caliente (320

20 mL) y se enfría a 4° C. El sólido blanco se filtra, se lava con una porción pequeña de éter frío y se seca al aire. La concentración del filtrado a -10% de su volumen formado y enfriado a 4° C produce un segundo cultivo. Se obtiene una producción combinada de 16 g (79%).

25 3- Amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano

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

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

Se agrega ácido Di-p-toluoil- D-tartárico (5.33 g, 13.8 mmol) a una solución agitada de 3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano crudo (6.00 g, 27.6 mmol de 1 :9 cis/trans) en metanol (20 mL). Después que se completa la disolución, la solución clara luego se concentra en una masa sólida mediante evaporación rotatoria. El sólido se disuelve en una cantidad mínima de metanol hervido (~5 mL). La solución se enfría lentamente, primero a temperatura ambiente (1 h), luego durante ~ 4 h a 5°C y finalmente a -5°C durante la noche. La sal precipitada se recolecta mediante filtración por succión y se recrystaliza a partir de 5 mL de metanol. Se deja secar al aire 1.4 g del sólido blanco, que se particiona entre cloroformo (5 mL) y 2 M de hidróxido de sodio (5 mL). La capa de cloroformo y 5 mL de extracto de cloroformo de la capa acuosa se combinan, se

secan (sulfato de sodio anhidro) y se concentran para dar un aceite incoloro (0.434 g). La pureza enantiomérica de esta base libre se determina mediante la conversión de una porción en su N-(terc-butoxicarbonil)-L- prolinamida, que luego se analiza para pureza diastereomérica (98%) utilizando LCMS.

5

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

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

20

Se agrega difenilclorofosfato (0.35 mL, 0.46 g, 1.7 mmol) en forma de gotas a una solución de ácido benzofuran-2-carboxílico (0.28 g, 1.7 mmol) y trietilamina (0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) en diclorometano seco (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, una solución de (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1- azabicyclo[2.2.2]octano (0.337 g, 1.55 mmol) (que se deriva de la sal de ácido di-p-toluoil-D-tartárico) y se agrega trietilamina (0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita durante la

25

noche a temperatura ambiente, y luego se trata con 10% de hidróxido de sodio (1 mL). La mezcla bifásica se separa, y la capa orgánica se concentra en un evaporador centrífugo Genevac. El residuo se disuelve en metanol (6 mL) y se purifica por HPLC en una columna de gel de sílice C18, utilizando un gradiente de acetonitrilo/agua, que contiene 0.05% de ácido trifluoroacético, como eluyente. La concentración de las fracciones seleccionadas, se particiona del residuo resultante entre cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la evaporación del cloroformo da 0.310 g (42% de rendimiento) de polvo blanco (95% puro por GCMS). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1H), 7.66 (d, 1 H), 7.58 (dt, 1 H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.13 (dd, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 3.95 (t, 1H), 3.08 (m, 1 H), 2.95 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.03 (m, 1 H), 1.72 (m, 3H), 1.52 (m, 1 H).

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

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

Se agrega difenilclorofosfato (96 µL, 124 mg, 0.46 mmol) en forma de gotas a una solución del ácido benzofuran-2-carboxílico (75 mg, 0.46 mmol) y trietilamina (64 µL, 46 mg, 0.46 mmol) en diclorometano seco (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 min, una solución de (2R,3S)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1- azabicyclo[2.2.2]octano (0.10 g, 0.46 mmol) (que se deriva de la sal de ácido di-p-toluoil-L-tartárico) y se agrega trietilamina (64 µL, 46 mg, 0.46 mmol) en diclorometano seco (1 mL). La mezcla de reacción se agita durante la

noche a temperatura ambiente, y luego se trata con 10% de hidróxido de sodio (1 mL). La mezcla bifásica se separa, y la capa orgánica y un extracto de cloroformo (2 mL) de la capa acuosa se concentran mediante evaporación rotatoria. El residuo se disuelve en metanol y se purifica por HPLC en una columna de gel de sílice C18, utilizando un gradiente de acetonitrilo/agua, que contiene 0.05% de ácido trifluoroacético, como eluyente. La concentración de las fracciones seleccionadas, se particiona del residuo resultante entre cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la evaporación del cloroformo da 82.5 mg (50% de rendimiento) de un polvo blanco. El espectro de RMN es idéntico a aquel obtenido para el isómero 2S,3R. Ya que el precursor inmediato de este material (enantiómero B trans) es enantiomérico al precursor inmediato del compuesto 2S,3R (enantiómero A trans), la configuración absoluta del enantiómero B trans se presume que es 2R,3S.

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

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

Se agregan clorhidrato de 3-Quinuclidinona (8.25 kg, 51.0 mol) y metanol (49.5 L) a un matraz de reacción de vidrio de 100 L, bajo una atmósfera de nitrógeno, equipada con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y condensador. Se agrega hidróxido de potasio (5.55 kg, 99.0 mol) por vía de un embudo de polvo durante un periodo aproximadamente de 30 min, que resulta en una elevación en la temperatura de reacción de 50° C a 56° C. Durante un periodo

aproximadamente de 2 h, se agrega 3-piridinacarboxaldehído (4.80 kg, 44.9 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agita a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 12 h, como la reacción se monitorea mediante cromatografía de capa delgada (TLC). Luego de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se

5 filtra a través de un embudo de vidrio sinterizado y la torta de filtro se lava con metanol (74.2 L). El filtrado se concentra, se transfiere a un matraz de reacción, y se agrega agua (66.0 L). La suspensión se agita durante un mínimo de 30 min, se filtra, y la torta de filtro se lava con agua (90.0 L) hasta que el pH elevado es 7-9. El sólido se seca bajo vacío a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 12 h para dar

10 8.58 kg (89.3%) de 2-((3-piridinil)metileno)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona.

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

15 Se agregan 2-((3-Piridinil)metileno)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (5.40 kg, 25.2 mol) y metanol (40.5 L) a un frasco de reacción de 72L bajo una atmósfera inerte equipada con un agitador mecánico, sonda de temperatura, sistema regulador de gas de baja presión, y calibrador de presión. El espacio superior se

20 llena con nitrógeno, y la mezcla se agita para obtener una solución amarilla clara. Al matraz se agrega 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (270 g). La atmósfera del reactor se evacua utilizando una bomba de vacío, y el espacio superior se reemplaza con hidrógeno de 10 a 20 pulgadas de presión del agua. La evacuación y presurización con hidrógeno se repite dos veces más, se deja el reactor bajo 20 pulgadas de presión del agua de gas de hidrógeno después de la

25 tercera presurización. La mezcla de reacción se agita a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 12 h, y la reacción se monitorea por vía de TLC. Luego de la terminación de la reacción, la suspensión se filtra a través de un lecho de

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

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

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

diclorometano (34.7 L) se repite una vez más, como se hizo anteriormente. Las muestras de cada extracción se presentan para análisis HPLC quiral.

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

El (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (3.8 kg) se transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 100 L limpio, bajo una atmósfera de nitrógeno, ajustado con un agitador mecánico y sonda de temperatura. Se agregan tetrahidrofurano anhidro (7.24 L) y (+)-(R)- α -metilbencilamina (2.55 L, 20.1 mol). Se agrega isopropóxido de Titanio (IV) (6.47 L, 21.8 mol) a la mezcla de reacción agitada durante un periodo de 1 h. La reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante un mínimo de 12 h. Se agrega etanol (36.17 L) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfría por debajo de -5°C , y se agrega borohidruro de sodio (1.53 kg, 40.5 mol) en porciones, se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 15°C (esta adición toma varias horas). La mezcla de reacción luego se agita a $15^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ durante un mínimo de 1 h. La reacción se monitorea mediante HPLC, y luego de la terminación de la reacción (como se indica por menos de 0.5% de (2S)-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona restante), se agrega 2 M de hidróxido de sodio (15.99 L) y la mezcla se agita durante un mínimo de 10 min. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de Celite[®]545 en un embudo tabletop. La torta de filtro se lava con etanol (15.23 L), y el filtrado se concentra para obtener un aceite.

El concentrado se transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 100 L limpio equipado con un agitador mecánico y sonda de temperatura bajo una

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

10

El (2S,3R)-N-((1R)-feniletil)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano se transfiere a un matraz de vidrio de 22 L equipado con un agitador mecánico y sonda de temperatura bajo una atmósfera inerte. Se agrega agua (4.8 L), y la mezcla agitada se enfría a $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se agrega
15 lentamente ácido clorhídrico concentrado (2.97 L) al matraz de reacción, se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de 25°C . La solución resultante se transfiere a un matraz de reacción de 72 L que contiene etanol (18 L), equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y condensador bajo una atmósfera inerte. Al matraz se agrega 10% de paladio sobre carbono (50%
20 húmedo) (311.1 g) y ciclohexeno (14.36 L). La mezcla de reacción se calienta a reflujo solo durante un mínimo de 12 h, y la reacción se monitorea mediante TLC. Luego de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfría por debajo de 45°C , y se filtra a través de un lecho de Celite[®] 545 (1.2 kg) en un embudo de vidrio sinterizado. La torta de filtro se enjuaga con etanol (3 L) y el filtrado se
25 concentra para obtener una fase acuosa. Se agrega agua (500 mL) al filtrado concentrado, y esta capa acuosa combinada se lava con terc-butil metil éter (MTBE) (2 x 4.79 L). Se agrega 2 M de hidróxido de sodio (19.5 L) a la fase

acuosa para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. La mezcla luego se agita durante un mínimo de 10 min. La fase acuosa se extrae con cloroformo (4 x 11.96 L), y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro (2.34 kg). El filtrado se filtra y se concentra para obtener (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano (3.49 kg, > rendimiento cuantitativo) como un aceite.

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

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

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

El (2S,3R)-3-amino-2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano se transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 50 L equipado con un agitador mecánico bajo una atmósfera inerte. Se agregan diclorometano (16.5 L), trietilamina (847 mL, 6.08 mol), ácido benzofuran-2-carboxílico (948 g, 5.85 mol) y hexafluorofosfato O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,1-tetrametiluronio (HBTU) (2.17 kg, 5.85 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agita durante un mínimo de 4 h a temperatura ambiente, y la reacción se monitorea mediante HPLC. Luego de la terminación de la reacción, se agrega 10% de carbonato de potasio acuoso (12.7 L, 17.1 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita durante un mínimo de 5 min. Las capas se separan y la fase orgánica se lava con 10% de solución salina (12.7 L). Las capas se separan y la fase orgánica se enfría a $15^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$. Se agrega lentamente 3 M de ácido clorhídrico (8.0 L) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la mezcla a pH 1. La mezcla luego se agita durante un mínimo de 5 min, y las capas se les permiten particionar durante un mínimo de 5 min. Los sólidos se filtran utilizando un filtro de mesa. Las capas del filtrado se separan, y la fase acuosa y los sólidos del embudo se transfieren al matraz de reacción. Se

agrega lentamente 3 M de hidróxido de sodio (9.0 L) al matraz en porciones para ajustar el pH de la mezcla a pH 14. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 16.5 L). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro (1.71 kg). La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra para dar (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida (1.63 kg, 77.0% de rendimiento) como un sólido amarillo.

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

Se agregan (2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)benzofuran-2-carboxamida (1.62 kg, 4.48 mol) y diclorometano (8.60 kg) en una bombona. El porcentaje peso/peso del material en la solución se determina a través de análisis HPLC. La solución se concentra en un aceite, se agrega acetona (4 L), y la mezcla se concentra en un sólido aceitoso. Se agrega acetona adicional (12 L) al sólido aceitoso en bulbo evaporador rotatorio, y la suspensión resultante se transfiere a un matraz de reacción de vidrio de 50 L con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura, y condensador bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calienta a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Se agrega agua (80.7 g) a la solución, y se agita durante un mínimo de 10 min. Se agrega ácido p-toluenosulfónico (853 g, 4.44 mol) a la mezcla de reacción en porciones durante aproximadamente 15 min. La mezcla de reacción se calienta en reflujo y se mantiene a esta temperatura durante un mínimo de 30 min para obtener una solución. La reacción se enfría a $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 2 h. se agrega acetato Isopropilo (14.1 L) durante aproximadamente 1.5 h. La mezcla de reacción se enfría lentamente a temperatura ambiente durante un mínimo de 10 h. La mezcla se filtra y la torta de filtro se lava con acetato isopropilo (3.5 L). El

producto aislado se seca bajo vacío a $105^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante entre 2 h y 9 h para dar 2.19 kg (88.5% de rendimiento) de p- toluenesulfonato (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, pf $226-228^{\circ}\text{C}$. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8.29 (s, 1 H), 7.78 (m, $J = 5.1$, 1 H), 7.63 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.37 (m, $J = 8.3$, 1H), 7.33 (m, $J = 8.3$, 6.9, 1.0, 1H), 7.18 (m, $J = 7.8$, 6.9, 1.0, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.09 (s, 1 H), 6.99 (dd, $J = 7.9$, 5.1, 1 H), 4.05 (m, $J = 7.7$, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 13.2$, 4.7, 1 H), 3.02 (dd, $J = 13.2$, 11.5, 1 H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (m, 1 H). ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 157.2, 154.1, 150.1, 148.2, 146.4, 145.2, 138.0, 137.0, 130.9, 128.2 (2), 126.9, 126.8, 125.5 (2), 123.7, 123.3, 122.7, 111.7, 100.7, 61.3, 50.2, 48.0, 40.9, 33.1, 26.9, 21.5, 20.8, 17.0.

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

A (para uso en estudios de sección de sal) mediante tratamiento con hidróxido de sodio acuoso y extracción con cloroformo. A través de la evaporación del cloroformo deja un polvo blancuzco, pf $167-170^{\circ}\text{C}$, con las siguientes características espectrales: Electrorociado de ión Positivo MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ión $m/z = 362$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J = 1.6$, 4.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.63 (dt, $J = 1.7$, 7.7 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (m, $J = 8.5$, 7.5 Hz, 1 H), 7.33 (m, $J = 7.7$, 7.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 4.7$, 7.7 Hz, 1 H), 3.71 (m, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.02 (m, 1 H), 2.80 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.55 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.26 (m, 1H). ^{13}C RMN (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.1, 154.1, 150.1, 149.1, 146.8, 136.4, 135.4, 127.1, 126.7, 123.6, 122.9, 122.6, 111.8, 109.3, 61.9, 53.4, 49.9, 40.3, 35.0, 28.1, 26.1, 19.6.

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

5

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

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

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

Se agrega ácido maleico (0.067 g, 0.630 mmol) a una pasta caliente de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (0.203 g, 0.560 mmol) en acetato isopropilo (2 mL), depositando sólidos blancos finos, junto con un residuo pegajoso. Se agregan acetato isopropilo adicional (3 mL) y ácido maleico (0.006 g), y la mezcla se calienta en reflujo, se agrega isopropanol (5 mL) en reflujo. La mezcla resultante de los sólidos blancos se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y los sólidos se lavan con acetato isopropilo (2 mL). El producto se seca bajo vacío a 60° C durante 18 h para dar 0.228 g de un sólido blancuzco escamoso (84.7% de rendimiento), pf 180-182° C. ¹H RMN (DMSOd₆) indica una estequiometría de monosal. Calculado para C₂₂H₂₅N₃O₂ C₄H₄O₄: C, 65.40; H, 5.70; N, 8.80; Encontrado: C, 65.35, 65.29; H, 5.86, 5.68; N, 8.69, 8.78.

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

Monoclorhidrato: Se prepara una solución de ácido clorhídrico/THF al agregar ácido clorhídrico concentrado (1.93 mL de 12M, 23.2 mmol) en forma de gotas a 8.5 mL de THF congelado. La solución se calienta a temperatura ambiente. A un matraz de fondo redondo se agrega (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (8.49 g, 23.5 mmol) y acetona (85 mL). La mezcla se agita y se calienta a 45-50° C hasta que se obtiene una solución completa. La solución de ácido clorhídrico/THF preparada anteriormente se agrega en forma de gotas durante un periodo de 5 min, con THF adicional (1.5 mL) utilizado en la transferencia. Los sólidos blancos granulares se empiezan a formar durante la adición de la solución de ácido. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se agita durante la noche (16 h). Los sólidos se

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

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

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

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

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

Se agrega ácido tartárico (25.6 mg, 0.173 mmol) a una solución de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). La solución resultante se enfría lentamente a temperatura ambiente. No se precipitan los sólidos, ya que la solución se concentra para dar una espuma blanca. Los intentos para cristalizar en isopropanol fallan. La espuma se disuelve en metanol y se agrega otro equivalente a la mitad de ácido tartárico (25.6 mg, 0.173 mmol). La mezcla se concentra para

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

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

Se agrega ácido metaesulfónico (33.2 mg, 0.346 mmol) a una solución de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). El enfriamiento falla en para producir un precipitado. La mezcla se pone en reflujo, y la mezcla caliente se filtra a través de una almohadilla de algodón, que se enjuaga posteriormente con metanol (1 mL). Los volátiles se remueven mediante evaporación rotatoria, y el residuo (espuma amarilla clara) se disuelve en isopropanol caliente (1 mL). De nuevo, el enfriamiento falla en dar un precipitado. Se evapora el isopropanol, y el residuo se suspende en acetona (1 mL). La filtración y el secado en horno de vacío (18 h a 50° C) da 146 mg (92.5% de rendimiento) del sólido beige claro, pf 240-243° C. ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.01 (m, 1H), 4.09 (d, 1 H),

3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 2.67 (s, 3H, ácido metanosulfónico), 1.75-2.15 (m, 5H).

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

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

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

Se agrega ácido R-10-Camforsulfónico (80.3 mg, 0.346 mmol) a una solución de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). El enfriamiento falla en depositar cualquier precipitado. Se remueven los volátiles mediante evaporación rotatoria, y el residuo (espuma blanca) se disuelve en isopropanol

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

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

Se agrega ácido S-10- camforsulfónico (80.3 mg, 0.346 mmol) a una solución de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-
 20 carboxamida (125 mg, 0.346 mmol) en etanol caliente (1 mL). La dilución con acetato de etilo (4 mL) y el enfriamiento falla en depositar cualquier precipitado. Se remueven los volátiles mediante evaporación rotatoria, y el residuo (espuma blanca) se disuelve en isopropanol caliente (1.5 mL). El enfriamiento a 5° C produce cristales blancos. La mezcla se concentra a -0.5 mL y se enfría de nuevo a 5° C. El sólido luego se recolecta mediante filtración por succión y se seca en
 25 vacío, inicialmente 18 h a 45° C, pero luego a temperaturas sucesivamente altas (finalmente a 110° C) para remover isopropanol residual. Esto proporciona 143 mg (69.7% de rendimiento) del sólido blanco, pf 153.5-157° C. ¹H RMN (300 MHz,

D₂O) δ 8.29 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 1 H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 1 H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (m, 1 H), 4.05 (d, 1 H), 3.73 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.95-3.35 (m, 5H, incluye ácido camforsulfónico), 2.67 (d, 1 H, ácido camforsulfónico), 2.23 (m, 2H), 1.70-2.10 (m, 8H, incluye ácido camforsulfónico), 1.46 (m, 1 H, ácido camforsulfónico), 1.25 (m, 1 H, ácido camforsulfónico), 0.84 (s, 3H, ácido camforsulfónico), 0.64 (s, 3H, ácido camforsulfónico).

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

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

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

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

Se precipita una sal de α -ketoglutarato de acetato isopropilo. pf 177° C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1 H, amida), 8.50 (d, 1 H), 8.20 (d, 1H), 7.74 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 1 H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 1 H),

4.10 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.00-3.45 (m, 5H), 2.81 (m, 2H, ácido ketoglurárico), 2.41 (m, 2H, ácido ketoglurárico), 1.96 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

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

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

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

Una muestra del sobrenadante del aislamiento de p-toluenosulfonato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (Ejemplo 2) se concentra mediante evaporación rotatoria, se ajusta el pH 10 con 10% de hidróxido de sodio acuoso y se extrae con diclorometano. El extracto de diclorometano se evapora, y el residuo (1.8 g) se disuelve en etanol absoluto (55 mL) que contiene 0.5% di-n-butilamina. Esta solución se inyecta, en porciones de 0.25 mL, en una columna HPLC quiral Chiralpak® AD de 25 cm x 2.1 cm, eluyendo con 60:40:0.2 de hexano/etanol/di-n-butilamina (velocidad de flujo= 30 mL/min), se monitorea a 270 nm. El aislamiento del efluente que eluye a -7.5 min y que eluye a -13.5 min da, después de la evaporación del disolvente, 0.48 g

(98% pureza quiral) y 0.47 g (99% pureza quiral) respectivamente de aceite incoloro. Los dos espectros RMN son idénticos. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (t, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.55 (dt, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.90 (m, 5H), 2.09 (m, 1 H), 1.88 (m, 4H).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Volumen de inyección: 10 μL

Velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto

Temperatura: 20° C

Detección: UV a 270 nm

Tiempo de Corrida Total: -25 minutos

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

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

Ejemplo 18: XRPD

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

Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD)

15

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

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

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

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

Análisis Termo-Gravimétrico (TGA)

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

Microscopía de Luz Polarizada (PLM)

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

Microscopia de Etapa Caliente (HSM)

Se lleva a cabo Microscopio en Etapa Caliente utilizando un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM combinado con una cámara Mettler-Toledo MTFP82HT de etapa caliente y una cámara de video digital para captura de imagen. Una cantidad pequeña de cada muestra se coloca en un porta objetos con partículas individuales separadas tanto como sea posible. La muestra se inspecciona con magnificación apropiada y luz particularmente polarizada, acoplado a un filtro de color falso λ , mientras se calienta a temperatura ambiente típicamente a 10°C/min.

Absorción de Vapor Gravimétrico (GVS)

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

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

Se obtienen algunas isothermas de adsorción utilizando un analizador de adsorción de humedad Hiden IGASorp, controlado por el software CFRSorp. La temperatura de la muestra se mantiene a 25° C mediante un baño de agua recirculante Huber. La humedad se controla al mezclar corrientes de nitrógeno húmedo y seco, con una velocidad de flujo total de 250 mL/min. La humedad relativa se mide utilizando una sonda calibrada Vaisala RH (rango dinámico de 0-95% RH), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de masa)

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

Parámetro de método genérico GVS

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

El software utiliza un procedimiento de mínimo cuadrados junto con un modelo de relajación de masa, para predecir un valor asintótico. El valor de relajación de masa medido debe estar dentro del 5% de aquel predicho por el software, antes que se seleccione el siguiente valor % RH. El tiempo de equilibrio mínimo se establece en 1 h y el máximo a 4 h. Típicamente, se recuperan muestras después de la terminación de la isoterma y se re-analizan mediante XRPD.

Determinación de Agua por Karl Fischer (KF)

El contenido de agua de cada muestra se mide en un Coulómetro Mettler Toledo DL39 utilizando reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Se introducen muestras sólidas pesadas en el recipiente sobre una bandeja TGA de platino que se conecta a un subsello para evitar el ingreso de agua. Aproximadamente 10 mg de la muestra se utiliza por valoración y se hace la determinación por duplicado.

10 Solubilidad acuosa termodinámica por HPLC

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

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

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

Pureza Química por HPLC

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

Método 1

Tipo de método	Fase inversa con elución de gradiente		
Columna:	Kromasil 5µm C18, 150 x 4.6 mm.		
Temperatura de Columna (° C):	26		
Inyección (µL):	10		
Detección: Longitud de onda, Ancho de	302, 8		

banda, (nm):			
Velocidad de Flujo (mL/min):	1.0		
Fase A:	0.0256 M KH ₂ PO ₄ + 0.02 M 1 sal Na ácido hexano sulfónico		
Fase B:	Acetonitrilo		
Horario	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	90	10
	8	90	10
	40	10	90
	41	90	10
	49	90	10
	50	90	10

Método 2

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

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

Método de Cromatografía de Ión para Aniones

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

Método de Cromatografía de Ión para Cationes

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

Se pesa aproximadamente 50 mg de clorhidrato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida en un frasco de vidrio y se calienta a 50° C. Se agregan porciones de 100 µl de 1-butanol/agua (5% de volumen de agua) al sólido hasta que se forma una solución clara (500 µl total).La muestra se agita a 50° C durante 1 hora y se hacen observaciones. Después de calentar a 50° C durante 1 hora una muestra permanece como solución clara y se enfría de 50° C a 25° C a una velocidad de 1.4° C por hora. La muestra deja una solución clara en enfriamiento y se cubre con una parapelícula,

perforada, y se deja evaporar a temperatura ambiente. Después de 2 semanas, se ven cristales grandes en la muestra parcialmente evaporada. La Figura 13 es un XRPD de monoclóridato de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida que ilustra ambos patrones observados (más claros) y calculados (más oscuros).

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

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

VII. Ensayos Biológicos

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

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

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

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

extracelular: 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, ajustado a pH 7.4 con NaOH acuoso. Se llenan electrodos de borosilicato (3 - 5 MΩ) con el siguiente medio: 130 mM TRIS fosfato, 5 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM EGTA, ajustado a pH 7.4 con KOH acuoso (ver Wu et al., J. Physiol. 576: 103-118 (2006), incorporado como referencia con respecto a tal enseñanza). Bajo estas condiciones, la actividad macro de la corriente obtenida con células completas NNR registran duraciones de hasta 60 min cuando se provocan con una concentración de 1000 μM de acetilcolina (ACh).

Se adoptan procedimientos de manejo celular de notas de aplicación Collectricon para Dynaflo. En resumen, después de la remoción de la incubadora, se lavan las células a fondo tres veces con medio de registro y se colocan en la etapa de un microscopio Zeisse invertido. En necesario un promedio de 5 min antes que se establezca la configuración de registro de células completas. Para evitar la modificación de las condiciones celulares, se registra una única célula por carga sencilla de células en el chip de silicio Dynaflo. No se pueden detectar diferencias en la fracción de células sensibles entre condiciones experimentales. Más del 95% de las células responde a ACh, y cada célula presente una corriente medible que se tiene en cuenta. Las células se mantienen a -60 mV a través del experimento. Todas las soluciones de artículo de prueba se preparan diariamente a partir de soluciones madre. La solución madre de acetilcolina fresca (ACh) se hace diariamente en solución de Ringer y se diluye. Las curvas de respuesta de dosis se describen por las ecuaciones de Hill sencillas utilizando software Prism 5.0.

Se prepararan oocitos *Xenopus* que expresan NNR α7 humano como se describe por Papke y Papke, Brit. J. Pharmacol. 137: 49-61 (2002), incorporado

como referencia. Se utilizan sapos africanos *Xenopus laevis* hembras maduras (>9 cm) (Nasco, Ft. Atkinson, WI) como una fuente de oocitos. Antes de cirugía, se anestesian los sapos al colocar el animal en una solución de 1.5 g/L de etil éster de ácido 3-aminobenzoico durante 30 min. Se remueven los oocitos a partir de una incisión hecha en el abdomen.

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

Se conducen experimentos utilizando OpusXpress 6000A (Axon Instruments, Union City CA). OpusXpress es un sistema integrado que suministra empalamiento automatizado y pinzamiento de voltaje de hasta ocho oocitos en paralelo. El voltaje y los electrodos de corriente se cargan con 3 M KCl. Las células son pinzadas con voltaje a un potencial de -60mV. Se recolectan los datos a 50 Hz y se filtran a 20 Hz. Se hace baño a las células de interfusión con solución de Ringer, y las soluciones agonistas se suministran a una placa de 96 pozos a través de puntas desechables, que eliminan cualquier posibilidad de contaminación cruzada. Se establecen velocidades de flujo a 2 mL/min. Se alternan aplicaciones de fármaco entre los controles ACh y agonistas experimentales. Se hacen aplicaciones a 12 segundos de duración seguido por periodos de lavado de 181 segundos.

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

Se conduce una caracterización de comportamiento del Compuesto A de acuerdo con los siguientes protocolos. Se desarrolla la tarea de reconocimiento de objeto (OR) de acuerdo con la descripción de Ennaceur y Delacour Behav. Brain Res. 100: 85-92 (1988), incorporado como referencia. Realiza el paradigma de laberinto de brazo radial (RAM) de acuerdo con la descripción de Levin et al., Behav. Pharm. 10: 675-680 (1999), incorporado como referencia. Se desarrolla el ensayo de inhibición de pre-pulso (PPI) de acuerdo con la descripción de Suemaru et al., Brit. J. Pharmacol. 142(5): 843-850 (2004). Se desarrolla el ensayo de actividad locomotora inducida por apomorfina inversa (APO LOCO) de acuerdo con la descripción de Roux et al., Curr. Protocols in Pharmacol. Unit 5.17 (1999).

Resumen de la Actividad Biológica In Vitro

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

La actividad funcional de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o un sal farmacéuticamente aceptable de la misma (Compuesto A) y sus estereoisómeros se examinan utilizando técnicas electrofisiológicas de pinza de parche con NNR $\alpha 7$ de rata expresa establemente en células GH4C1 (de mamífero). En estos experimentos, el Compuesto A, produce un perfil funcional diferente destacado en comparación con otros isómeros individuales y con la mezcla racémica de todos los cuatro isómeros. Como se puede ver en las Figuras 1A y 1B, el Compuesto A es mucho más potente y eficaz en provocar una respuesta funcional ($E_{\max} = 93\%$ con relación a acetilcolina (ACh); $EC_{50} = 14$ nM) que cualquiera de los otros isómeros o la mezcla de cuatro isómeros. De hecho, el Compuesto A (el isómero 2S,3R) es el único isómero de N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida que es capaz de proporcionar potente agonismo a través del rango

de concentración de 1-50 nM, con 10 nM que se asocian con actividad in vivo como se describe aquí, como se muestra en la Figura 1 B.

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

Los compuestos exhiben poca o ninguna actividad agonista en modelos funcionales que llevan los receptores de tipo muscular (subtipo $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ en células clonales TE671/RD humanas), o receptores de tipo ganglio (subtipo $\alpha 3\beta 4$ en el subclon Shooter de células PC12 de feocromocitoma de rata y en células clonales

SHSY-5Y humanas), lo que genera $\leq 10\%$ (músculo humano), $\leq 20\%$ (ganglio de rata) y $\leq 10\%$ (ganglio humano) de respuesta de nicotina en estos subtipos. Estos datos indican la selectividad para los subtipos del SNC sobre los subtipos PNS.

5 Debido a la cercana homología estructural y de secuencia entre los receptores $\alpha 7$ y 5-hidroxitriptamina (5HT₃), y la reactividad cruzada de estos 2 receptores observada otros ligandos nicotínicos, la afinidad del Compuesto A a los receptores 5HT₃ se investiga. El Compuesto (10 μ M) presenta 59% de inhibición de unión de radioligando en el receptor 5HT₃ de ratón y 25% de inhibición en el receptor humano. La investigación de activación funcional en el receptor 5HT₃ humano sugiere una activación mínima a ninguna (es decir, se obtiene una respuesta máxima del 15% de activación en 100 μ M).

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

20 Los datos muestran que el Compuesto A es selectivo para los ligandos NNR $\alpha 7$. El Compuesto A no se une bien a aquellos subtipos del receptor nicotínico que son característicos del sistema nervioso periférico o en receptores serotoninérgicos 5HT₃ o muscarínicos. Así, el Compuesto A posee potencial terapéutico en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central sin producir efectos colaterales asociados con la interacción con el sistema nervioso periférico.

Resumen de Actividad Biológica *In Vivo*

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

Para que un compuesto sea útil para el tratamiento de la disfunción cognitiva en esquizofrenia, ésta no debe disminuir los efectos de antipsicóticos clásicos o atípicos contra los síntomas positivos de esquizofrenia. Así, resume que, en adición a sus propiedades cognitivas mejoradoras, el Compuesto A también presenta efectividad en invertir la actividad locomotriz inducida por apomorfina (APO LOCO) (Figura 8) y modelos de inhibición de pre-pulso (PPI) (Figura 9) de síntomas positivos de esquizofrenia. Así, (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida se esperaría

que proporcione un beneficio adicional contra los síntomas positivos, así como también los cognitivos asociados con esquizofrenia.

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

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

UN MÉTODO PARA FABRICAR (2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-1-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO

5 Resumen

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

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

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende resolución dinámica de (2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ona, seguido por aminación reductiva estereoselectiva de la cetona resuelta.
2. Un método para fabricar (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la intermediación de (2)-2((3-piridinil)metil)1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona di-p-toluoil-D-tartrato.
3. El método para fabricar (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el método no involucra el uso de purificación cromatográfica.

106

ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY

REACTIONS,
MECHANISMS, AND
STRUCTURE

THIRD EDITION

Jerry March

Professor of Chemistry
Adelphi University

A Wiley-Interscience Publication

JOHN WILEY & SONS

New York • Chichester • Brisbane • Toronto • Singapore

106
107

Copyright © 1985 by John Wiley & Sons, Inc.

All rights reserved. Published simultaneously in Canada.

Reproduction or translation of any part of this work beyond that permitted by Section 107 or 108 of the 1976 United States Copyright Act without the permission of the copyright owner is unlawful. Requests for permission or further information should be addressed to the Permissions Department, John Wiley & Sons, Inc.

Library of Congress Cataloging in Publication Data:

March, Jerry, 1929–

Advanced organic chemistry.

"A Wiley-Interscience publication."

Includes bibliographical references and indexes.

I. Chemistry, Organic. I. Title.

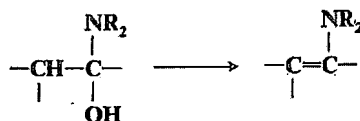
QD251.2.M37 1985 547 84-15311
ISBN 0-471-88841-9

Printed in the United States of America

10 9 8

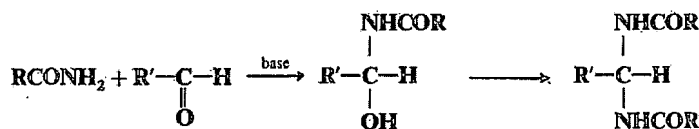
- Reductions (*Continued*)
 definitions, 1048
 mechanisms, 1048–1051
 selectivity, 1093–1096
 as a side reaction in Grignard addition, 819, 822, 825
 Reductive acylation, 791
 Reductive alkylation:
 of alcohols, 791
 of ammonia and amines, 798–800
 of mercaptans, 795
 Reductive amination, 798
 Reductive coupling, 1110–1117
 Reed reaction, 637
 Re faces, 118
Referativnyi Zhurnal, 1127
 Reformatsky reaction, 822–824
 Regioselectivity, definition, 322
 Rehybridization, 130, 133, 137
 Reilly-Hickinbottom rearrangement, 504
 Reimer-Tiemann reaction, 489, 492
 Reissert compounds, 398
 Remote functionality, introduction of, 1043, 1055–1056, 1078
 Resolution:
 definition, 83
 methods of, 103–107
 Resonance, 24–35
 rules of, 31–33
 steric inhibition of, 34–35, 471
 Resonance effects, 33–34
 on acid and base strength, 231, 235–236
 in arenium ions, 455–457
 on reactivity, 237–239, 243–248
 Resonance energy, 25, 27, 28, 32, 40, 42, 43
 Resonance integral, 27
 Restricted rotation, and chirality, 89–93, 109–115
 Retention of configuration:
 in cyclopropane systems, 677–678
 in electrophilic substitution, 513–515, 517
 in free radical substitution, 610, 612–613
 in migrations, 945, 949, 993, 994, 997, 1000, 1018
 in nucleophilic substitution, 265, 268–269, 274, 277–278, 286–287
 Retrograde aldol condensation, 831
 Retropinacol rearrangement, 961
 Review articles, 1135–1137
 Rhodium complexes, 1076
 Rhodium ions, 1039–1041
 Rho values, in Hammett equation, 242–246, 249–250, 303, 464, 474, 610, 887
 Ring-chain tautomerism, 70
 Ring-closing reactions, entropy of, 185, 187
 Ring-contraction reactions, 964–966, 971, 974, 975, 990
 Ring currents, 37–38, 51, 60, 62–64
 Ring-expansion reactions, 283, 771–772, 865, 964–967, 977, 985, 986, 988–990, 1019–1020, 1022
 "Ring Systems Handbook," 1134
 Ring systems index, 1128–1129
 Ritter reaction, 860–861
 Riveting with carbon, 996
 Robinson annulation, 834
 "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds," 1137
 Rosenmund reduction, 396
 Rosenmund-von Braun reaction, 594
 Rotational barriers, 121–123
 Rotaxanes, 80–81, 93
 Rotamers, 120
 Ruthenium complexes, 1119
 Ruthenium tetroxide, 1051*n*, 1057, 1071, 1080, 1088
 Ruzicka cyclization, 442
 R values, 248
 Sacrificial hyperconjugation, 65
 Sadtler spectra, 1134
 Salt effects, 261, 318, 516
 Salt-free conditions, 846
 Samarium iodide, 1111
 Sanderson electronegativity scale, 14
 Sandmeyer reaction, 477, 647, 648
 Sandwich compounds, 44–45
 α -Santalene, 405
 Saponification, 334
 Saytzeff rule, 899*n*
 SCF method, 26
s character, and acidity, 154
 Schiemann reaction, 602–603
 Schiff bases, *see* Imines
 Schlenk equilibrium, 158–160, 820
 Schmidt rearrangement, 945, 986–987
 Scholl reaction, 484
 Schotten-Baumann procedure, 346, 370
 Schrödinger equation, 3, 4
SCI, 1143–1144
Science Citation Index, 1143–1144
S configuration, 97
 Scoopy reactions, 852
 SeC mechanism, 516
 Secondary isotope effects, 199–201, 304, 579
 Secondary orbital overlap, 758
 Secondary sources, 1121, 1125–1141
 Second order Beckmann rearrangements, 931
 Second-order reactions, 192, 195–196
s-E conformation, 976
 Seeding, 107
 Sei mechanism, 513–516, 520, 521–523, 552
 Selectivity:
 of free-radical abstractions, 613–617
 in reductions, 1093–1096
 Selectivity-reactivity relationship, 174–175
 Selectivity relationship, 464–466
 Selenides:
 formation of, 362, 536–537, 550
 oxidation of, 913, 1089
 reaction with organometallic compounds, 411
 reduction of, 653
 Selenium, 536, 1053

is present, **14** is converted to the more stable *aminal* (**15**).^{139a} However, if an α -hydrogen is present, water (from **14**) or RNH_2 (from **15**) can be lost in that direction to give an enamine:¹⁴⁰



This is the most common method for the preparation of enamines and usually takes place when an aldehyde or ketone containing an α -hydrogen is treated with a secondary amine. The water is usually removed azeotropically or with a drying agent,¹⁴¹ but molecular sieves can also be used.¹⁴² Secondary amine perchlorates react with aldehydes and ketones to give iminium salts (**2**, p. 785).¹⁴³ Tertiary amines can only give salts (**16**).

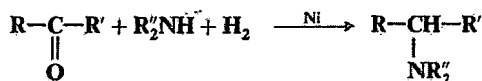
Amides can add to aldehydes in the presence of bases (so the nucleophile is actually RCONH^-) or acids to give acylated amino alcohols, which often react further to give alkylidene or arylidene bisamides:¹⁴⁴



If the R' group contains an α -hydrogen, water may split out.

OS I, 80, 355, 381; II, 31, 49, 65, 202, 231, 422; III, 95, 328, 329, 332, 358, 374, 513, 753, 827; IV, 210, 605, 638, 824; V, 191, 277, 533, 567, 627, 703, 716, 736, 758, 808, 941, 1070; **50**, 66; **53**, 44, 48, 59; **54**, 39, 46, 93; **56**, 72; **58**, 56; **59**, 153, 190; **60**, 34; **61**, 129. Also see OS IV, 283, 464.

6-15 Reductive Alkylation of Ammonia or Amines Hydro,dialkylamino-de-oxo-bisubstitution



When an aldehyde or a ketone is treated with ammonia or a primary or secondary amine in the presence of hydrogen and a hydrogenation catalyst (heterogeneous or homogeneous¹⁴⁵), *reductive alkylation* of ammonia or the amine (or *reductive amination* of the carbonyl compound) takes

^{139a}For a review of *aminals*, see Duhamel, in Patai, "The Chemistry of Functional Groups, Supplement F," pt. 2, pp. 849-907, Wiley, New York, 1982.

¹⁴⁰For reviews of the preparation of enamines, see Pitacco and Valentin, in Patai, Ref. 139a, pt. 1, pp. 623-714; in Cook, Ref. 45, the articles by Haynes, pp. 55-100, and Kuehne, 315-341; Szmuszkowicz, *Adv. Org. Chem.* **4**, 1-113 (1963), pp. 9-12; Sandler and Karo, Ref. 73, vol. 2, pp. 86-94 (1971).

¹⁴¹For example, TiCl_4 : White and Weingarten, *J. Org. Chem.* **32**, 213 (1967); Kuo and Daly, *J. Org. Chem.* **35**, 1861 (1970).

¹⁴²Brannock, Bell, Burplitt, and Kelly, *J. Org. Chem.* **29**, 801 (1964); Taguchi and Westheimer, *J. Org. Chem.* **36**, 1570 (1971); Roelofsen and van Bekkum, Ref. 136; Carlson, Nilsson, and Strömqvist, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **37**, 7 (1983).

¹⁴³Leonard and Paukstelis, *J. Org. Chem.* **28**, 3021 (1963).

¹⁴⁴For reviews, see Challis and Challis, in Zabicky, Ref. 62, pp. 754-759; Zaugg and Martin, *Org. React.* **14**, 52-269 (1965), pp. 91-95, 104-112. For a discussion, see Gilbert, *Synthesis* **30** (1972).

¹⁴⁵Markó and Bakos, *J. Organomet. Chem.* **81**, 411 (1974).

1104

VANCED CHEMISTRY

' Board

nmett Harold H. Williams

ard

ert Stork

ley R. Herschbach

le

s: Principles and Selected Topics

tion

Theory

etics

anical Applications)

) Theory of Molecular Excitons

ls

Structure

Thermodynamics

nd Randall) Thermodynamics
igh-resolution Nuclear Magnetic

tion of Stability Constants

l Silicon

eactions

hemistry

STEREOCHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS

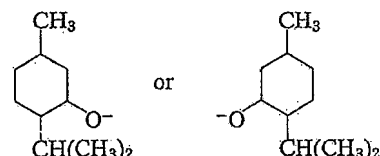
ERNEST L. ELIEL

*Professor of Chemistry
University of Notre Dame*

McGRAW-HILL BOOK COMPANY, INC. 1962
New York San Francisco Toronto London

of the figure is clearly identical with the central carbon atom not asymmetric of symmetry. Inspection of the unfold alternating axis of symmetry possessing no other element of sym-

where R is the menthoxy group



and alternating axis of symmetry.

2) has indeed been prepared¹⁶ and

giving the number of stereoisomers in ¹⁷

ns of Stereochemistry," American Book

Chemie," Franz Deuticke, Leipzig, 1932, 68.

somerism, in H. Gilman, ed., "Organic New York, 1943, pp. 224-240.

Chemistry," 3d ed., John Wiley & Sons,

h, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2399 (1959); for an
ow, *ibid.*, 78, 5646 (1956).

Chapter 4

RACEMIC MODIFICATIONS

4-1. Nature of Racemic Modifications

It was pointed out in Chap. 2 that the individual molecules of most substances are optically active† if they are dissymmetric. Nevertheless, the substance in bulk may not be optically active, because it may be constituted of approximately equal numbers of dextrorotatory (+) and levorotatory (-) molecules so that the average rotation is zero. Such an assembly of molecules, one half of which are mirror images of the other half, is called a "racemic modification"‡ and is denoted by the symbol ($\pm$). The term "racemic modification" evidently does not apply to individual molecules; rather it is a statistical concept which arises when large numbers of molecules are considered. To make this point clear to oneself, one might imagine a lazy Maxwellian demon,§ sitting between two lakes of one and the same optically active substance, except that the substance in one lake is dextrorotatory, that in the other levorotatory. The demon is then instructed to assemble a mole of the substance in a glass by picking individual molecules at random out of the two lakes. It is clear that the first molecule that he picks will be either dextrorotatory or levorotatory and there is a 50-50 chance that the first two molecules he picks will be of the same rotation. Even after he has picked 20 molecules, there is a fair chance that he will have significantly more of one kind than of the other. But after he has picked 6.02×10^{23} molecules, one can be quite sure that any fluctuation in favor of one kind of molecule or the other will be so minor as to be experimentally undetectable and the material in the glass will not rotate the plane of polarized light.

In this chapter, the formation of racemic modifications will be considered in Sec. 4-2; their properties, especially in the solid state, in Sec. 4-3; and the important process of separating the dextrorotatory and levorotatory molecules, known as "resolution," will be described in Sec. 4-4.

Note: All references above 81 are listed in the General References at the end of the chapter.

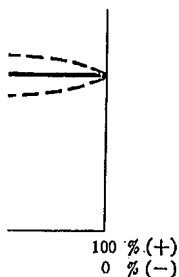
† Unfortunately, this statement is of doubtful operational significance, inasmuch as the optical activity of an individual molecule has never been observed and possibly never will be.

‡ The term "*dl* pair" is also frequently used. "Racemic mixture" has been erroneously used in the same context but actually has a more restricted meaning; see below.

§ A lazy Maxwellian demon is one who accomplishes only what would happen on its own account anyway.

ve 103°C., although below that tem-

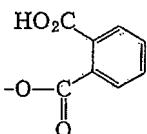
nished from a mixture or solid solu-
trum in the solid state with that of
shows a different spectrum. Some-
nd. For example, the active acid
(Fig. 4-20) shows evidence of *intra-*



Optical activity of racemic solid solution.

as the racemate shows evidence of
, presumably between molecules of

e racemic forms is by making use of
13 Admixture of one of the pure
uses the melting point, whereas the
leads to a depression. In the case
Its from such admixture. (For reli-



Isobutyl acid phthalate.

mine the melting points of several
ins tracing part of the diagrams of
e noted that a saturated solution of
saturated also with respect to either
all racemic compounds. Thus, if to
ication a few crystals of one of the

75, 4585 (1953).
(1899); see also Ref. 11.

enantiomers are added, the crystals will dissolve (and the solution will become optically active) only if one is dealing with a compound.†

Yet another way of distinguishing the racemic forms is by examination of the unit cell through X-ray crystallography.¹⁴ The unit cell of the compound contains equal numbers of enantiomeric molecules, whereas in the mixture or solid solution it contains only molecules of one enantiomer or the other, but not both.

4.4. Resolution of Racemic Modifications

By "resolution" of a racemic modification is meant the separation (not usually in quantitative recovery) of the two enantiomers‡ in the pure state. This process is of considerable practical importance, for, as indicated in Sec. 4-2b, synthetic processes usually lead to racemic modifications. On the other hand, many of the chemicals occurring in both plants and animals are found there as pure enantiomers. Any total synthesis of such naturally occurring compounds must, therefore, involve a resolution step.

Of the several methods of resolution which will be described in this section, only resolution via conversion to diastereoisomers (Sec. 4-4b) and resolution by biochemical methods (Sec. 4-4e) are generally useful. The other methods are included mainly because of their considerable theoretical interest.§

a. Resolution by Mechanical Separation of Crystals. When one is dealing with a racemic *mixture*, macroscopic crystals of either the (+) or the (-) form are usually present. Provided that the crystals are visually distinct, it should be possible to pick them apart by means of tweezers and thus to effect resolution. The first resolution ever to be brought about was achieved in this way by Louis Pasteur in 1848.¹⁵ Pasteur prepared the sodium ammonium salt of racemic tartaric acid and allowed it to crystallize in large crystals by slow evaporation of the aqueous solution. He then picked apart the two kinds of crystals, making use of the fact that they were hemihedral, i.e., showed dissymmetry in the crystal state. All crystals having the dissymmetric facets disposed in one orientation belonged to one enantiomer, whereas the mirror-image crystals, whose dissymmetric facets were disposed in the opposite orientation, belonged to the other enantiomer (cf. Fig. 1-1). When the two batches of crystals were separately redissolved, the resulting solutions rotated the plane of polarized light to an equal extent in opposite directions. It is fortunate (and perhaps fortuitous) that Pasteur allowed his

† Provided that the compound is less soluble than the enantiomers, as in the case shown in Fig. 4-18.

‡ Sometimes the term is employed even though only one of the enantiomers is obtained pure. When some separation of the enantiomers occurs but neither is obtained completely free of the other, one speaks of "partial resolution."

§ Sometimes the best route to an optically active compound is synthesis (by conventional means) from optically active precursors rather than resolution. Examples are given in Chap. 5 (Sec. 5-5).

¹⁴ For example, K. Pettersson, *Arkiv Kemi*, 7, 347 (1954).

¹⁵ L. Pasteur, *Ann. chim. et phys.*, [3]24, 442 (1848).