

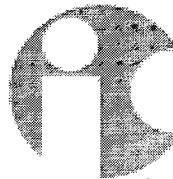


No. 14-060707- -00000-0000

Fecha: 2014-03-20 16:31:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89



TM TAMAYO
ROYALTIES • PATENTS • TRADEMARKS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION
PCT/ FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO 1,4-DIAZABICICLO[3.2.2]NONANOS COMO LIGANDOS
DE RECEPTORES NICOTÍNICOS NEURONALES DE ACETILCOLINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TARGACEPT, INC.

DOMICILIO: WISTON-SALEN, NORTH CAROLINA,
USA

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTA, D.C. 20 de marzo de 2014



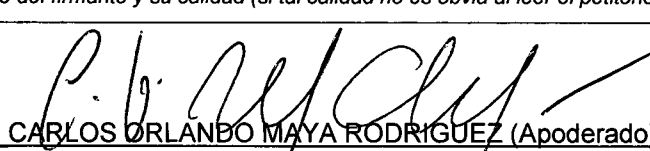
No. 14-060707- -00000-0000

Fecha: 2014-03-20 16:31:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

ación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/051518	Fecha 2012/08/20
	Publicación Internacional No.	WO 2013/028587 A1	Fecha 2013/02/28
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
	1,4-DIAZABICICLO[3.2.2]NONANOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS NEURONALES DE ACETILCOLINA		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	1. TARGACEPT, INC		EXTRANJERA
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101	No. TELÉFONO
	CIUDAD	Winston-Salem	CORREO ELECTRÓNICO
	DEPARTAMENTO/ESTADO	Carolina del Norte	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	USA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. MAZUROV	Anatoly A	US
	2. MIAO	Lan	US
	3. SHOWALTER	Todd	US
	4.		
	5.		
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1. US	North Carolina 27410	Greensboro 3704 Timberoak Drive, Greensboro
	2. US	North Carolina 27006	Advance 226 March Ferry Road, Advance
	3. US	North Carolina 27012	Clemmons 100 Claron Court, Clemmons
	4.		
	5.		
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	MAYA RODRIGUEZ	Carlos Orlando	C.C. 17117818 T.P. 17.402
	DIRECCIÓN	Cra. 13 A No. 28-38 Ofc. 230 MZ 2 PARQUE BAVARIA	No. TELÉFONO 3 419841
	CIUDAD	BOGOTÁ D.C.	CORREO ELECTRÓNICO consultas@tmtamayo.net
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. USA		US	61/526,181	2011-08-22
2.				
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		N° 14-0026332	Fecha 10-03-2014
	COMPROBANTE POR REIVINDICACIÓN ADICIONAL A 10		No.	Fecha:
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ (Apoderado)				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 74 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 09 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 02 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☒ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0026332

Bogotá D.C., Marzo 10 de 2014 - 13:02:56

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS LTDA

NI 830.091.650

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601648250	10/03/2014	515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



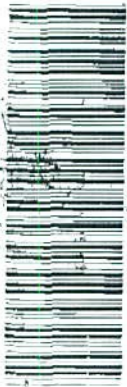
No. 14-060707- -00000-0000

Fecha: 2014-03-20 16:31:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

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

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

, Marzo 10 de 2014 - 13:02:56



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

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



N 014024347

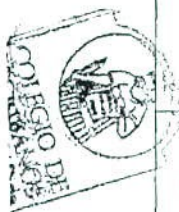
de la Ciudad de Buenos Aires

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

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO



L 010295840



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



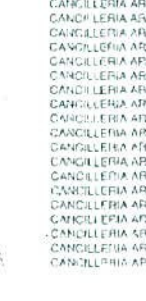
Buenos Aires, Miércoles 10 de Agosto de 2011

ESC. HUGO DANIEL HADIS
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO de
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO



APOSTILLE (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País ARGENTINA
El presente documento público
2. Ha sido firmado por HUGO DANIEL HADIS
3. Quien actúa en calidad de FUNCIONARIO HABILITANTE
4. Lleva el sello/timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS
5. En BUENOS AIRES 6. El día 15/08/2011
7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO
INTERNACIONAL Y CULTO
8. Bajo el Número: 154817/2011
9. Sello/Timbre: 39

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

Tipo de Documento: ACTUACION NOTARIAL
Titular del Documento: GOYTIA DANIEL

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



2011154817



9B22B3473A782479FD594FD0209D4990

	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>14</u> / <u>03</u> / <u>20</u> / AAAA MM DD		Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	N - 60707	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: Folios 8 anexa cd contiene un total de archivos = 9 en total 9 archivos en PDF los cuales fueron procesados correctamente Yenny



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIL ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

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

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing (day/month/year) 10 October 2012 (10-10-2012)
Applicant's or agent's file reference T1032910WO	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2012/051518	International filing date (day/month/year) 20 August 2012 (20-08-2012)
Applicant TARGACEPT, INC.	

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

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

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

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

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

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

4. Reminders

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

BONOMELLI, Federico
Tel: +49 (0)89 2399-8459

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference T1032910WO	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2012/051518	International filing date (day/month/year) 20/08/2012	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/08/2011	
Applicant TARGACEPT, INC.			

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/051518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/04 A61K31/551 A61P25/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/071758 A1 (TARGACEPT INC [US]; AKIREDDY SRINIVASA RAO [US]; BHATTI BALWINDER SING) 16 June 2011 (2011-06-16) the whole document -----	1-9
A	WO 2010/002971 A1 (TARGACEPT INC [US]; MAZUROV ANATOLY [US]; MIAO LAN [US]; XIAO YUN-DE []) 7 January 2010 (2010-01-07) the whole document -----	1-9
A	WO 2009/018505 A1 (TARGACEPT INC [US]; BENCHERIF MEROUANE [US]; BENSON LISA [US]; DULL GA) 5 February 2009 (2009-02-05) the whole document -----	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 2012

Date of mailing of the international search report

10/10/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Usuelli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/051518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011071758	A1	16-06-2011	AR 079271 A1 04-01-2012
		AU 2010328419 A1 21-06-2012	
		CA 2782409 A1 16-06-2011	
		CN 102648202 A 22-08-2012	
		EP 2509982 A1 17-10-2012	
		TW 201138776 A 16-11-2011	
		WO 2011071758 A1 16-06-2011	

WO 2010002971	A1	07-01-2010	AR 072467 A1 01-09-2010
		AU 2009266994 A1 07-01-2010	
		CA 2731790 A1 07-01-2010	
		CN 102131816 A 20-07-2011	
		EP 2356125 A1 17-08-2011	
		KR 20110038093 A 13-04-2011	
		RU 2011103776 A 10-08-2012	
		TW 201004963 A 01-02-2010	
		US 2011257168 A1 20-10-2011	
		WO 2010002971 A1 07-01-2010	

WO 2009018505	A1	05-02-2009	AR 067775 A1 21-10-2009
		AU 2008283807 A1 05-02-2009	
		AU 2008283813 A1 05-02-2009	
		AU 2012203288 A1 21-06-2012	
		CA 2694504 A1 05-02-2009	
		CA 2694510 A1 05-02-2009	
		CN 101784273 A 21-07-2010	
		CN 101868237 A 20-10-2010	
		CO 6260080 A2 22-03-2011	
		CO 6260081 A2 22-03-2011	
		EC SP10010007 A 30-07-2010	
		EC SP10010008 A 30-04-2010	
		EP 2182949 A1 12-05-2010	
		EP 2185152 A2 19-05-2010	
		EP 2409703 A1 25-01-2012	
		EP 2431037 A1 21-03-2012	
		EP 2465501 A1 20-06-2012	
		EP 2484363 A1 08-08-2012	
		JP 2010535251 A 18-11-2010	
		JP 2010535252 A 18-11-2010	
		KR 20100051684 A 17-05-2010	
		KR 20100063043 A 10-06-2010	
		NZ 582828 A 30-09-2011	
		NZ 582986 A 12-01-2012	
		PE 05662009 A1 13-05-2009	
		TW 200914004 A 01-04-2009	
		US 2009048290 A1 19-02-2009	
		US 2011124678 A1 26-05-2011	
		US 2011263859 A1 27-10-2011	
		US 2012129885 A1 24-05-2012	
		UY 31265 A 14-12-2009	
		WO 2009018505 A1 05-02-2009	
		WO 2009018511 A2 05-02-2009	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2012/051518

International filing date (day/month/year)
20.08.2012

Priority date (day/month/year)
22.08.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D498/04 A61K31/551 A61P25/00

Applicant
TARGACEPT, INC.

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Usuelli, Ambrogio
Telephone No. +49 89 2399-7366



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2012051518

Box No. I Basis of the opinion

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

1- Reference is made to the following documents:

d1: WO 2011/071758 A1

d2: WO 2010/002971 A1

d3: WO 2009/018505 A1

2- Present compounds of formula I differ from the compounds disclosed in d1 to d3 at least on account of the isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one moiety.

Hence, the requirements of Art. 33.2 PCT are met.

Present compounds of formula I modulate the activity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. The activity is supported by the experimental data disclosed in Table 1.

D1 to d3 relate to compounds having the same activity of present molecules of formula I. On account of the structural differences with the compounds of d1 to d3, it is considered that the skilled person would not arrive to present compounds in an obvious manner.

Accordingly the requirements of Art. 33.3 PCT are met.

3- Claims 7 and 9 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to methods of medical treatment of the human or animal body, but may allow, however, claims to a product for a first or further medical treatment.

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

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

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Fix, Amy H. Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC P.O. Box 7037 Atlanta, GA 30357-0037 Estados Unidos	PCT NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DE LA OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL, O LA DECLARACIÓN (Norma 44.1 del PCT) Fecha de remisión (día/mes/año) 10 de octubre de 2012 (10-08- 2012)
Referencia de archivo del Solicitante o Agente T1032910PCT	PARA OTROS TRAMITES Véanse los párrafo 1 y 4 a continuación
Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2012/051518	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 20 de agosto de 2012 (20-08- 2012)
Solicitante: TARGACEPT, INC.	
1. [x] Por la presente se notifica al solicitante que el informe de búsqueda internacional y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se han establecido y se transmiten con la presente: Presentación de modificaciones y testimonio conforme a la Cláusula 19. El solicitante tiene derecho, si lo desea, de modificar las reivindicaciones de la solicitud de patente internacional (véase la Norma 46):	

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

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

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

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

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

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

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

solicitante será notificado en cuanto haya una resolución.

4. Recordatorios:

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

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

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

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

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

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/EP Oficina de Patentes Europea NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado: BONOMELLI, Federico Tel: +49 (0)89 2399-8459
--	--

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Cláusula 18 y Normas 43 y 44 del PCT)

Referencia de Archivo del Solicitante o agente: T1032910WO	PARA REALIZAR Véase el Formulario OTROS PCT/ISA/220 y, cuando TRAMITES corresponda, del punto 5 a continuación.	
Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/US2012/051518	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año): 20-08-2012	Fecha de Prioridad (Más antigua) (día/mes/año): 22-08- 2011
Solicitante: TARGACEPT, INC.		
Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante conforme a la Cláusula 18. Se transmite una copia del mismo a la Oficina Internacional. Este informe de búsqueda internacional consta de <u>3</u> páginas. [x] Está acompañado asimismo de una copia de cada documento de arte previo citado en el informe 1. Fundamento de Informe		

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

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

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

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

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

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

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

4. Con respecto al **título**:

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad como

sigue:

5. Con respecto al **resumen**:

☒ el texto es aprobado como lo presentó el solicitante

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

6. Con respecto a los dibujos,

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

☐ sugerida por el Solicitante

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

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

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

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2012/051518
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO: INV. C07D498/04 A61K31/551 A61P25/00 ADD. De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.	
B. CAMPOS DE BÚSQUEDA	
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación) C07D A61K A61P	
Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:	
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados): EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data	

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
A	WO 2011/071758 A1 (TAR6ACEPT INC [US]; AKIREDDY SRINIVASA RAO [US]; BHATTI BALWINDER SING) 16 de junio de 2011 (16-06-2011) el documento completo	1-9
A	WO 2010/002971 A1 (TARGACEPT INC [US]; MAZUROV ANATOLY [US]; MIAO LAN [US]; XIAO YUN-DE []) 7 de enero de 2010 (7-01-2010) el documento completo	1-9
A	WO 2009/018505 A1 (TARGACEPT INC [US]; BENCHERIF MEROUANE [US]; BENSON LISA [US]; DULL GA) 5 de febrero de 2009 (5-02-2009) el documento complete	1-9
[] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C. [x] Véase el anexo de familia de patentes		
* Categorías especiales de "T": documento posterior		

documentos citados: publicado con posterioridad a

"A": documento que define el la fecha de presentación estado general del arte que no internacional o a la fecha de se considera de particular prioridad y que no está en relevancia conflicto con la solicitud

"E": documento anterior pero pero citado para comprender un publicado en la fecha de principio o teoría que presentación internacional o sustenta la invención.

con posterioridad a ella. "X": documento de particular

"L": documento que puede relevancia: la invención arrojar dudas sobre la reivindicada no puede reivindicación de prioridad o considerarse nueva o no puede que se cita para establecer la considerarse que implica una fecha de publicación de otra actividad inventiva cuando el cita o por otra razón especial documento se toma solo.

(especificada). "Y": documento de particular

"O": documento que refiere a relevancia: la invención una revelación oral, uso, reivindicada no puede exhibición u otro medio. considerarse que implica una

"P": documento publicado antes actividad inventiva cuando el de la fecha de presentación documento se combina con otro internacional pero con u otros documentos, siendo posterioridad a la fecha de dicha combinación obvia para prioridad reivindicada. un experto en el arte.

"&": documento miembro de la misma familia de patentes.	
Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional 2 de octubre de 2012	Fecha de envío del informe de búsqueda internacional 10/10/2012
Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 Fax N° 82-42-472-7140	Funcionario Autorizado: Usuelli, Ambrogio

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud de Patente Internacional N°

PCT/US2012/051518

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Datos de la publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2011071758 A1	16-06-2011	AR 079271 A1	04-01-2012
		AU 2010328419 A1	21-06-2012
		CA 2782409 A1	16-06-2011
		CN 102648202 A	22-08-2012
		EP 2509982 A1	17-10-2012
		TW 201138776 A	16-11-2011
		WO 2011071758 A1	16-06-2011
WO 2010002971 A1	07-01-2010	AR 072467 A1	01-09-2010
		AU 2009266994 A1	07-01-2010
		CA 2731790 A1	07-01-2010
		CN 102131816 A	20-07-2011
		EP 2356125 A1	17-08-2011
		KR 20110038093 A	13-04-2011
		RU 2011103776 A	10-08-2012
		TW 201004963 A	01-02-2010
		US 2011257168 A1	20-10-2011
		WO 2010002971 A1	07-01-2010
WO 2009018505 A1	05-02-2009	AR 067775 A1	21-10-2009
		AU 2008283807 A1	05-02-2009
		AU 2008283813 A1	05-02-2009
		AU 2012203288 A1	21-06-2012
		CA 2694504 A1	05-02-2009
		CA 2694510 A1	05-02-2009
		CN 101784273 A	21-07-2010
		CN 101868237 A	20-10-2010
		CO 6260080 A2	22-03-2011
		CO 6260081 A2	22-03-2011
		EC SP10010007 A	30-07-2010
		EC SP10010008 A	30-04-2010
		EP 2182949 A1	12-05-2010
		EP 2185152 A2	19-05-2010
		EP 2409703 A1	25-01-2012
		EP 2431037 A1	21-03-2012
		EP 2465501 A1	20-06-2012
		EP 2484363 A1	08-08-2012
		JP 2010535251 A	18-11-2010
		JP 2010535252 A	18-11-2010
		KR 20100051684 A	17-05-2010
		KR 20100063043 A	10-06-2010
		NZ 582828 A	30-09-2011
		NZ 582986 A	12-01-2012
		PE 05662009 A1	13-05-2009
		TW 200914004 A	01-04-2009
		US 2009048290 A1	19-02-2009
		US 2011124678 A1	26-05-2011
		US 2011263859 A1	27-10-2011
		US 2012129885 A1	24-05-2012
		UY 31265 A	14-12-2009
		WO 2009018505 A1	05-02-2009
		WO 2009018511 A2	05-02-2009

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Véase el formulario PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Norma 43bis.1 del PCT)	
		Fecha de remisión (día/mes/año) Véase el formulario PCT/ISA/210 (página 2)	
Referencia de archivo del Solicitante o Agente Véase el formulario PCT/ISA/220		PARA OTROS TRAMITES Véase el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2012/051518	Fecha de Presentación internacional (día, mes, año) 20-08-2012	Fecha de prioridad (día/mes/año) 22-08-2011	
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC INV. C07D498/04 A61K31/551 A61P25/00			
Solicitante: TARGACEPT, INC.			

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

☒ Casillero N° I. Fundamento del informe

☐ Casillero N° II. Prioridad

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

☐ Casillero N° IV. Falta de unidad de invención

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

☐ Casillero N° VI. Ciertos documentos citados

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

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

2. OTRAS MEDIDAS

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

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

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

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

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

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA:	Fecha de finalización	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea	de esta opinión	Usuelli, Ambrogio
D-80298 Munich	Véase el	Nº Telefónico: +49 89 2399-7366
Tel. +49 89 2399 - 0	formulario	Oficina de Patentes Europea
Fax: +49 89 2399 - 4465	PCT/ISA/210	

OPINIÓN ESCRITA DE LA Solicitud de Patente Internacional N°
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA PCT/US2012/051518
INTERNACIONAL

Casillero N° I. Fundamento de esta opinión.

1. Con respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido basada en:

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

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

2. ☐ Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada o notificada por esta autoridad conforme a la Norma 91 (Norma 43bis.1(a)).

3. Con respecto a todas **las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos** que se revelan en la solicitud de patente internacional, esta opinión se ha establecido basado en un listado de secuencias presentado o provisto:

a. (medio)

☐ en papel

☐ una forma electrónica

b. (fecha)

☐ en la solicitud de patente internacional presentada

☐ junto con la solicitud de patente internacional en forma electrónica

☐ con posterioridad ante esta Autoridad con propósitos de búsqueda.

4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado o provisto más de una versión o copia de un listado de secuencias, se prestaron las declaraciones requeridas de que la información de las copias posteriores o adicionales es idéntica a aquella de la solicitud de patente presentada o no va más allá de la solicitud de patente presentada, según corresponda.

5. Comentarios adicionales

Casillero Nº V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N) Sí: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones

Actividad Inventiva (IS) Sí: Reivindicaciones: 1-9

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA) Sí: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones:

2. Citas y explicaciones:

Véase la página aparte

Formulario PCT/ISA/237 (abril de 2007)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD	Solicitud de Patente
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Internacional N°
(PÁGINA APARTE)	PCT/US2012/051518

Con referencia al Punto V:

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

1- Se hace referencia a los siguientes documentos:

d1: WO 2011/071758 A1

d2: WO 2010/002971 A1

d3: WO 2009/018505 A1

2- Los presentes compuestos de la fórmula I difieren de los compuestos revelados en d1 a d3 por lo menos debido al grupo isoxazolo[2,3-a]pirimidin-ona.

Por lo tanto, se cumplen los requisitos del Artículo 33.2 del PCT.

Los presentes compuestos de la fórmula I modulan la actividad de los receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina. La actividad está respaldada por datos experimentales revelados en la Tabla 1.

D1 a d3 se relacionan con compuestos que tienen la misma actividad de las presentes moléculas de la fórmula I. Debido a las diferencias estructurales con los compuestos de d1 a d3, se considera que el experto en el arte no llegaría a los presentes compuestos en una forma obvia.

Por consiguiente, se cumplen los requisitos del Artículo 33.3 del PCT.

- 3- Las reivindicaciones 7 y 9 se relacionan con un objeto que esta Autoridad considera que está cubierto por las disposiciones de la Norma 39.1 (iv)/67.1(iv) del PCT. La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, por ejemplo, no reconoce como patentables reivindicaciones de métodos de tratamiento médico del cuerpo humano o de un animal, pero puede permitir, por ejemplo, reivindicaciones de un producto para un primer o posterior tratamiento médico.

Medidas posibles con posterioridad a la recepción del informe de búsqueda internacional (ISR) y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional (WO-ISA)

Información General	Para todas las solicitudes de patentes presentadas el 1/01/2004 o con posterioridad a esa fecha la ISA competente establecerá un ISR. El mismo estará acompañado por la WO-ISA. A diferencia de la opinión escrita anterior del IPEA (Norma 66.2 del PCT), no implica que se responda a la WO-ISA, sino que se la debe tener en consideración para otras medidas de procedimientos. Este documento explica las posibilidades.
---------------------	---

Enmienda de reivindicaciones conforme al Artículo 19 del PCT	Dentro de los 2 meses posteriores a la fecha de remisión del ISR y la WO-ISA el solicitante podrá presentar reivindicaciones enmendadas conforme al Artículo 19 del PCT directamente ante la Oficina Internacional de la WIPO. La reforma al PCT de 2004 no modificó este procedimiento. Para más información véase la Norma 46 del PCT así como el formulario PCT/ISA/220 y las Notas al formulario PCT/ISA/220 correspondientes.
--	--

Presentación de En principio, la WO-ISA se considerará como
pedido de examen la opinión escrita de la IPEA. Este producto,
preliminar en muchos casos, hace innecesario presentar
internacional un pedido de examen preliminar internacional.
Si el solicitante, de todos modos desea
presentar un pedido éste deberá realizarse
con anterioridad al vencimiento de 3 meses
posteriores a la fecha de remisión del
ISR/WO-ISA o 22 meses posteriores a la fecha
de prioridad, la que venza con posterioridad
(Norma 54bis del PCT). Las enmiendas conforme
al Artículo 34 del PCT se podrá presentar
ante la IPEA como anteriormente, normalmente
en forma simultánea con la presentación del
pedido (Norma 66.1 (b) del PCT).

Si se presenta el pedido de examen preliminar
internacional y no se han recibido
comentarios/enmiendas la WO-ISA será
transformada por la IPEA en un IPRP (Informe
Preliminar Internacional sobre
Patentabilidad) que simplemente reflejaría el
contenido de la WO-ISA. El pedido aún se
puede retirar (Artículo 37 del PCT).

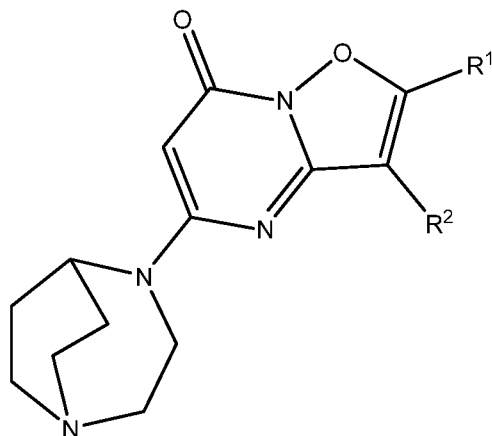
Presentación de Con posterioridad a la recepción del ISR/WO-
comentarios ISA el solicitante podrá presentar
informales comentarios informales sobre la WO-ISA
directamente ante la Oficina Internacional de
la WIPO. Éstos se comunicarán a las Oficinas
designadas junto con el IPRP (Informe
Preliminar Internacional sobre
Patentabilidad) a los 30 meses de la fecha de
la prioridad. También recurra al casillero
siguiente

Fin de la Fase Al final de esta fase internacional la
Internacional Oficina Internacional de la WIPO transformará
la WO-ISA o, si se presentó un pedido, la
opinión escrita de la IPEA en el IPRP, que
luego se transmitirá junto con posibles
comentarios informales a las Oficinas
designadas. El IPRP reemplaza al IPRP
anterior (Informe de examen preliminar
internacional).

Normas del PCT Norma 43 del PCT, Norma 43bis del PCT, Norma
relevantes y más 44 del PCT, Norma 44bis del PCT, Boletín del
información PCT del 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



Formula I

wherein:

each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, aryl, or aryl-substituted C_{1-6} alkyl, or

R^1 and R^2 combine with the carbon atoms to which they are attached to form a 5- or 6-membered carbocyclic ring, either aromatic or non-aromatic,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound selected from:

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-ethyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-benzyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-2-phenyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one, and

2-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-4H-pyrimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-one,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claims 1

- 3 and one or more pharmaceutically acceptable carrier.
5. The pharmaceutical composition of claim 4, further comprising one or more additional active therapeutic agent.
 6. A method of treating a $\alpha 7$ mediated disorder comprising
5 administering a compound of Claims 1 – 3.
 7. Use of a compound of Claims 1 – 3 in the preparation of a medicament for the treatment of a $\alpha 7$ mediated disorder.
 8. A compound of Claims 1 – 3 for use in the treatment of a $\alpha 7$ mediated disorder.
 - 10 9. The method, use, or compound for use of Claims 6 – 8, wherein the $\alpha 7$ mediated disorder is age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type,
15 Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, central ischemia, peripheral ischemia,
20 attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism, Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum,
25 frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, spastic dystonia, dyskinesia, hyperkinesia, essential tremor, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob disease, multiple
30 sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy,
35 autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness,

5

bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, conduct disorder, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, compulsive overeating and sexual dysfunction.



(43) International Publication Date
28 February 2013 (28.02.2013)

(10) International Publication Number
WO 2013/028587 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 498/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2012/051518
- (22) International Filing Date:
20 August 2012 (20.08.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/526,181 22 August 2011 (22.08.2011) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **TARGACEPT, INC.** [US/US]; 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **MAZUROV, Anatoly A.** [US/US]; 3704 Timberoak Drive, Greensboro, North Carolina 27410 (US). **MIAO, Lan** [US/US]; 226 March Ferry Road, Advance, North Carolina 27006 (US). **SHOWALTER, Todd** [US/US]; 100 Claron Court, Clemmons, North Carolina 27012 (US).
- (74) Agent: **FIX, Amy H.**; Attn: Patent Docketing, P.O. Box 7037, Atlanta, Georgia 30357 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

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

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

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

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

(54) Title: 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANES AS NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

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



WO 2013/028587 A1

**1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANES AS NEURONAL NICOTINIC
ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS**

Field of the Invention

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

Background of the Invention

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

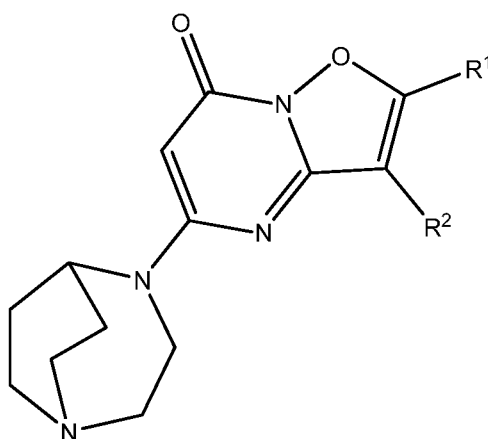
5 *Ther.* **327**: 239 (2008), Jonnala and Buccafusco, *J. Neurosci. Res.* **66**: 565 (2001)); addiction (Dwoskin and Crooks, *Biochem. Pharmacol.* **63**: 89 (2002), Coe et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15(22)**: 4889 (2005)); obesity (Li et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **3**: 899 (2003)); and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

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

25 **Summary of the Invention**

The present invention includes compounds which bind with high affinity to NNRs, preferably of the $\alpha 7$ subtype. The present invention also relates to pharmaceutically acceptable salts prepared from these compounds.

The present invention includes compounds of Formula I:



Formula I

wherein:

each of R¹ and R² individually is H, C₁₋₆ alkyl, aryl, or aryl-substituted C₁₋₆ alkyl, or

- 5 R¹ and R² combine with the carbon atoms to which they are attached to form a 5- or 6-membered carbocyclic ring, either aromatic or non-aromatic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention includes pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The pharmaceutical compositions of the present invention can be used for treating or preventing a wide variety of conditions or disorders, particularly those disorders mediated by nicotinic acetylcholine receptors, more particularly those mediated by the α7 subtype, more particularly age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, central ischemia, peripheral ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism including

10 Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, spastic dystonia,

15

20

25

dyskinesia, hyperkinesia, essential tremor, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, 5 Guillain-Barré Syndrome (GBS), and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive 10 disorder, rage outbursts, conduct disorder, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, compulsive overeating and sexual dysfunction. Thus, the present invention includes a method for treating, delaying the onset of, or slowing the progression of such disorders in mammals in need of such treatment. The 15 methods involve administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, including a salt thereof, or a pharmaceutical composition that includes such compounds.

Brief Description of the Figures

Figures 1 and 2 illustrate the effects of the compounds of the present 20 invention in providing a considerable reduction in airway hyperresponsiveness, as demonstrated through the ovalbumin-induced allergic asthma model, a widely used model to reproduce the airway eosinophilia, pulmonary inflammation, and elevated IgE levels found during asthma and similar conditions and disorders such as COPD, rhinitis, and the 25 like.

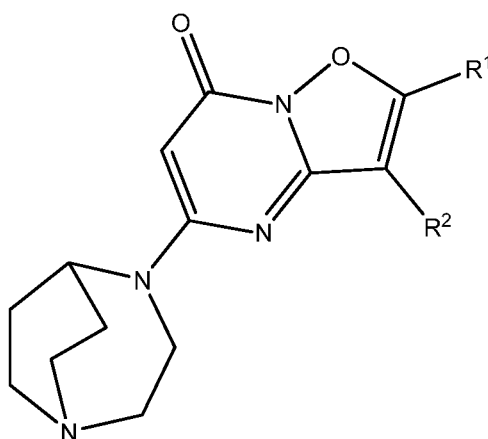
Figure 1 illustrates Compound A reduces methacholine (MCh)-induced bronchoconstriction in ova-challenged mice. Penh is an index of airway resistance. Asterisks indicate $P > 0.05$ compared to control.

Figure 2 provides an illustration by a percentage change in Penh. 30 Again, asterisks indicate $P > 0.05$ compared to control.

Detailed Description of the Invention

I. Compounds

The present invention includes compounds of Formula I:



Formula I

wherein

each of R¹ and R² individually is H, C₁₋₆ alkyl, aryl, or aryl-substituted C₁₋₆ alkyl, or

- 5 R¹ and R² combine with the carbon atoms to which they are attached to form a 5- or 6-membered carbocyclic ring, either aromatic or non-aromatic; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

- 10 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-ethyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

- 15 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-benzyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-2-phenyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

2-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-4H-pyrimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-one,

- 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, the present invention is compound 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This compound may also be referred to as Compound A.

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

One aspect of the present invention includes a method for the

treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors comprising the administration of a compound of the present invention. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 7$ subtype. In a further embodiment, the disease or condition is age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, central ischemia, peripheral ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism including Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, spastic dystonia, dyskinesia, hyperkinesia, essential tremor, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, conduct disorder, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, compulsive overeating, or sexual dysfunction.

One aspect of the present invention includes use of a compound of the present invention for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors comprising the administration of a compound of the present invention. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 7$ subtype. In a

further embodiment, the disease or condition is age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, central ischemia, peripheral ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism including Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, spastic dystonia, dyskinesia, hyperkinesia, essential tremor, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear palsy, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jacob disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, conduct disorder, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, compulsive overeating and sexual dysfunction.

One aspect of the present invention includes a compound of the present invention for use as an active therapeutic substance. One aspect, thus, includes a compound of the present invention for use in the treatment or prevention of a disease or condition mediated by neuronal nicotinic receptors comprising the administration of a compound of the present invention. In one embodiment, the neuronal nicotinic receptors are of the $\alpha 7$ subtype. In a further embodiment, the disease or condition is age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile

dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, central ischemia, peripheral ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism including Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, spastic dystonia, dyskinesia, hyperkinesia, essential tremor, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, conduct disorder, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, compulsive overeating and sexual dysfunction.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

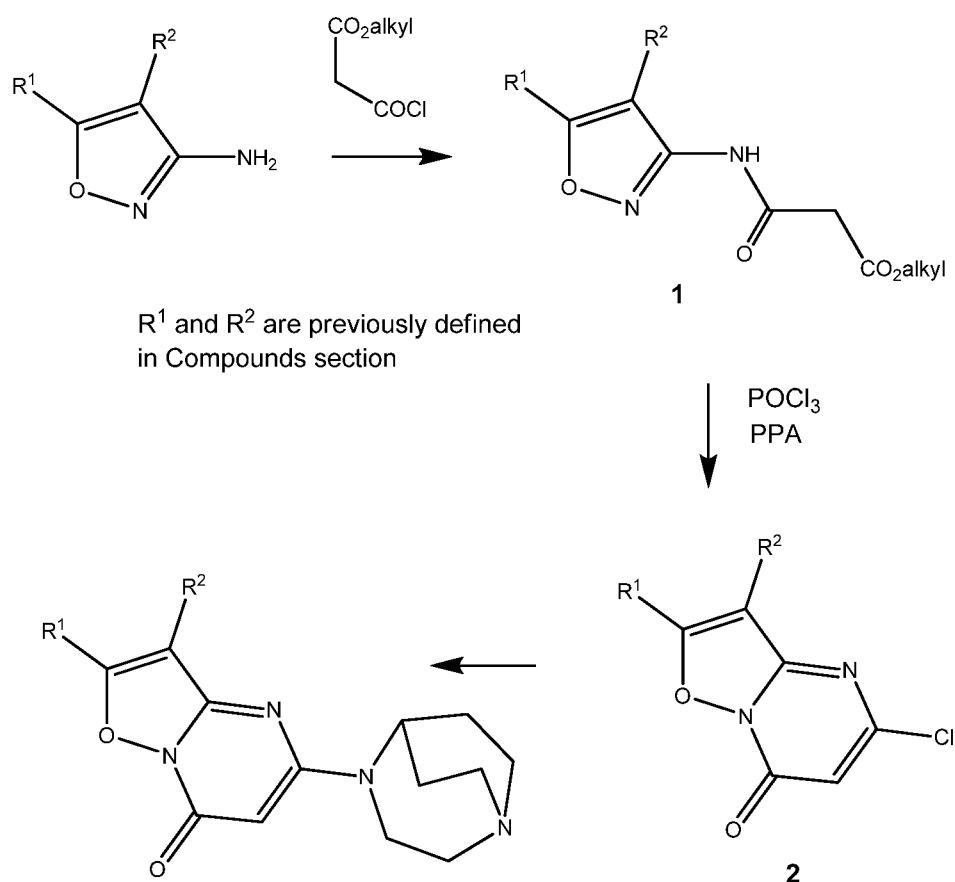
 Typically, but not absolutely, the salts of the present invention are
35 pharmaceutically acceptable salts. Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention.

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

II. General Synthetic Methods

As will be appreciated by those skilled in the art of organic synthesis, compounds of the present invention can be made by a variety of means. Certain compounds of the present invention can be made using transformations outlined in Scheme 1 and described by Roma et al., Bioorg. Med. Chem. 8: 751-768 (2000). Thus, reaction of an alkyl malonyl chloride with a 3-aminoisoxazole derivative (i.e., a 3-aminoisoxazole appropriately substituted in either or both of the 4 and 5 positions), in the presence of an appropriate base (to neutralize the hydrochloric acid byproduct), gives a malonamide (Compound 1). Reaction of Compound 1 with phosphoryl chloride and polyphosphoric acid (PPA) provides a 5-chloro-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one derivative (substituted in either or both of the 2 and 3 positions; Compound 2). Compound 2 can then be reacted with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane to give compounds of the present invention.

Scheme 1



The chemistry shown in Scheme 1 is amenable to use with alkyl, aryl and fused aryl substituents on the isoxazole-derived portion (see Synthetic Examples 1 – 3). Also, certain intermediates shown in Scheme 1 are commercially available. For example, 5-chloro-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one (Compound 2, where R¹ = methyl, R² = H) can be purchased from Aldrich, Enamine, and others.

As will be appreciated by those skilled in the art, the use of certain starting materials containing ancillary reactive functional groups may require additional protection/deprotection steps to prevent interference with the coupling reaction. Such protection/deprotection steps are well known in the art (for example, see T. W. Green and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)).

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

undesirable combinations.

Those skilled in the art of organic synthesis will appreciate that there exist multiple means of producing compounds of the present invention, as well as means for producing compounds of the present invention which are
5 labeled with a radioisotope appropriate to various uses. For example, a ^3H - or ^{14}C -labeled alkyl malonyl chloride can be used as a starting material (for coupling with a suitable 3-aminoisoxazole derivative) in Scheme 1. The subsequent reactions (in Scheme 1) are amenable to retention of these "labels", resulting in formation of an isotopically modified compound suitable
10 for use in receptor binding and metabolism studies or as an alternative therapeutic compound.

III. Pharmaceutical Compositions

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

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

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

The formulations may also be administered using other means, for

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

 The compounds of the present invention may be used in the treatment of a variety of disorders and conditions and, as such, may be used in
20 combination with a variety of other suitable therapeutic agents useful in the treatment or prophylaxis of those disorders or conditions. Thus, one embodiment of the present invention includes the administration of the compound of the present invention in combination with other therapeutic compounds. For example, the compound of the present invention can be
25 used in combination with other NNR ligands (such as varenicline), allosteric modulators of NNRs, antioxidants (such as free radical scavenging agents), antibacterial agents (such as penicillin antibiotics), antiviral agents (such as nucleoside analogs, like zidovudine and acyclovir), anticoagulants (such as warfarin), anti-inflammatory agents (such as NSAIDs), anti-pyretics,
30 analgesics, anesthetics (such as used in surgery), acetylcholinesterase inhibitors (such as donepezil and galantamine), antipsychotics (such as haloperidol, clozapine, olanzapine, and quetiapine), immuno-suppressants (such as cyclosporin and methotrexate), neuroprotective agents, steroids (such as steroid hormones), corticosteroids (such as dexamethasone,
35 predisone, and hydrocortisone), vitamins, minerals, nutraceuticals, anti-depressants (such as imipramine, fluoxetine, paroxetine, escitalopram, sertraline, venlafaxine, and duloxetine), anxiolytics (such as alprazolam and

buspirone), anticonvulsants (such as phenytoin and gabapentin), vasodilators (such as prazosin and sildenafil), mood stabilizers (such as valproate and aripiprazole), anti-cancer drugs (such as anti-proliferatives), antihypertensive agents (such as atenolol, clonidine, amlodipine, verapamil, and olmesartan),
5 laxatives, stool softeners, diuretics (such as furosemide), anti-spasmodics (such as dicyclomine), anti-dyskinetic agents, and anti-ulcer medications (such as esomeprazole). Such a combination of pharmaceutically active agents may be administered together or separately and, when administered separately, administration may occur simultaneously or sequentially, in any
10 order. The amounts of the compounds or agents and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired therapeutic effect. The administration in combination of a compound of the present invention with other treatment agents may be in combination by administration concomitantly in: (1) a unitary pharmaceutical composition
15 including both compounds; or (2) separate pharmaceutical compositions each including one of the compounds. Alternatively, the combination may be administered separately in a sequential manner wherein one treatment agent is administered first and the other second. Such sequential administration may be close in time or remote in time.

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

25 **IV. Methods/Uses**

The compounds of the present invention can be used for the prevention or treatment of various conditions or disorders for which other types of nicotinic compounds have been proposed or are shown to be useful as therapeutics, such as CNS disorders, inflammation, inflammatory response
30 associated with bacterial and/or viral infection, pain, diabetes, metabolic syndrome, autoimmune disorders, dermatological conditions, addictions, obesity or other disorders described in further detail herein. This compound can also be used as a diagnostic agent in receptor binding studies (in vitro and in vivo). Such therapeutic and other teachings are described, for
35 example, in references previously listed herein, including Williams et al., *Drug News Perspec.* **7(4)**: 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1)**: 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1)**: 79-100 (1996), Yang et

al., *Acta Pharmacol. Sin.* **30(6)**: 740-751 (2009), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291**: 390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91**: 1447 (1999), Lavand'homme and Eisenbach, *Anesthesiology* **91**: 1455 (1999), Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40(28)**: 4169-94 (1997), Bannon et al., *Science* **279**: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, and U.S. Patent Nos. 5,583,140 to Bencherif et al., 5,597,919 to Dull et al., 5,604,231 to Smith et al. and 5,852,041 to Cosford et al.

10 CNS Disorders

The compounds and their pharmaceutical compositions are useful in the treatment or prevention of a variety of CNS disorders, including neurodegenerative disorders, neuropsychiatric disorders, neurologic disorders, and addictions. The compounds and their pharmaceutical compositions can be used to treat or prevent cognitive deficits and dysfunctions, age-related and otherwise; attentional disorders and dementias, including those due to infectious agents or metabolic disturbances; to provide neuroprotection; to treat convulsions and multiple cerebral infarcts; to treat mood disorders, compulsions and addictive behaviors; to provide analgesia; to control inflammation, such as mediated by cytokines and nuclear factor kappa B; to treat inflammatory disorders; to provide pain relief; and to treat infections, as anti-infectious agents for treating bacterial, fungal, and viral infections. Among the disorders, diseases and conditions that the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention can be used to treat or prevent are: age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, central ischemia, peripheral ischemia, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism including Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease,

- Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, spastic dystonia, dyskinesia, hyperkinesia, essential tremor, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob
- 5 disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal lobe
- 10 epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, conduct disorder, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, compulsive overeating and sexual dysfunction.
- 15 Cognitive impairments or dysfunctions may be associated with psychiatric disorders or conditions, such as schizophrenia and other psychotic disorders, including but not limited to psychotic disorder, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, and psychotic disorders due to a general
- 20 medical conditions, dementias and other cognitive disorders, including but not limited to mild cognitive impairment, pre-senile dementia, Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, age-related memory impairment, Lewy body dementia, vascular dementia, AIDS dementia complex, dyslexia, Parkinsonism including Parkinson's disease,
- 25 cognitive impairment and dementia of Parkinson's Disease, cognitive impairment of multiple sclerosis, cognitive impairment caused by traumatic brain injury, dementias due to other general medical conditions, anxiety disorders, including but not limited to panic disorder without agoraphobia, panic disorder with agoraphobia, agoraphobia without history of panic
- 30 disorder, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder and generalized anxiety disorder due to a general medical condition, mood disorders, including but not limited to major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar depression, bipolar mania, bipolar I disorder, depression
- 35 associated with manic, depressive or mixed episodes, bipolar II disorder, cyclothymic disorder, and mood disorders due to general medical conditions, sleep disorders, including but not limited to dyssomnia disorders, primary

insomnia, primary hypersomnia, narcolepsy, parasomnia disorders, nightmare disorder, sleep terror disorder and sleepwalking disorder, mental retardation, learning disorders, motor skills disorders, communication disorders, pervasive developmental disorders, attention-deficit and disruptive behavior disorders, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, feeding and eating disorders of infancy, childhood, or adults, tic disorders, elimination disorders, substance-related disorders, including but not limited to substance dependence, substance abuse, substance intoxication, substance withdrawal, alcohol-related disorders, amphetamine or amphetamine-like-related disorders, caffeine-related disorders, cannabis-related disorders, cocaine-related disorders, hallucinogen-related disorders, inhalant-related disorders, nicotine-related disorders, opioid-related disorders, phencyclidine or phencyclidine-like-related disorders, and sedative-, hypnotic- or anxiolytic-related disorders, personality disorders, including but not limited to obsessive-compulsive personality disorder and impulse-control disorders. Cognitive performance may be assessed with a validated cognitive scale, such as, for example, the cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog). One measure of the effectiveness of the compounds of the present invention in improving cognition may include measuring a patient's degree of change according to such a scale.

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

The above conditions and disorders are discussed in further detail, for example, in the American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000. This Manual may also be referred to for greater detail on the symptoms and diagnostic features associated with substance use, abuse, and dependence.

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

The compounds of the present invention, when employed in effective amounts, are believed to modulate the activity of the $\alpha 7$ -containing NNRs without appreciable interaction with the nicotinic subtypes that characterize the human ganglia, as demonstrated by a lack of the ability to elicit nicotinic function in adrenal chromaffin tissue, or skeletal muscle, further demonstrated by a lack of the ability to elicit nicotinic function in cell preparations expressing muscle-type nicotinic receptors. Thus, these compounds are believed capable of treating or preventing diseases, disorders and conditions without eliciting significant side effects associated activity at ganglionic and neuromuscular sites. Thus, administration of the compounds is believed to provide a therapeutic window in which treatment of certain diseases, disorders and conditions is provided, and certain side effects are avoided. That is, an effective dose of the compound is believed sufficient to provide the desired effects upon the disease, disorder or condition, but is believed insufficient, namely is not at a high enough level, to provide undesirable side effects.

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

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

Inflammation

The nervous system, primarily through the vagus nerve, is known to regulate the magnitude of the innate immune response by inhibiting the release of macrophage tumor necrosis factor (TNF). This physiological mechanism is known as the "cholinergic anti-inflammatory pathway" (see, for example, Tracey, "The Inflammatory Reflex," *Nature* **420**: 853-9 (2002)). Excessive inflammation and tumor necrosis factor synthesis cause morbidity and even mortality in a variety of diseases.

Inflammatory conditions that can be treated or prevented by administering the compounds described herein include, but are not limited to, type II diabetes, rheumatoid arthritis, asthma, psoriasis, chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory disease or chronic and acute inflammation, ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, atopic

dermatitis, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, autoimmune disease, gout, ankylosing spondylitis, transplant rejection, psoriatic arthritis, atherosclerosis, postoperative ileus, pouchitis, sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis, fibromyalgia, multiple sclerosis, neurodegeneration, stroke, 5 pancreatitis, sepsis, amyotrophic lateral sclerosis, Hashimoto's thyroiditis, Addison's disease, type I diabetes, dermatomyositis, Sjogren syndrome, myasthenia gravis, Graves disease, celiac disease or sprue, uveitis, endotoxemia, gout, acute pseudogout, acute gouty arthritis, arthritis, allograft rejection, chronic transplant rejection, mononuclear-phagocyte dependent 10 lung injury, idiopathic pulmonary fibrosis, adult respiratory distress syndrome, acute chest syndrome in sickle cell disease, irritable bowel syndrome, ulcers, acute cholangitis, aphthous stomatitis, cachexia, glomerulonephritis, lupus nephritis, thrombosis, and graft vs. host reaction.

Inflammatory Response Associated with Bacterial and/or Viral Infection

15 Many bacterial and/or viral infections are associated with side effects brought on by the formation of toxins, and the body's natural response to the bacteria or virus and/or the toxins. As discussed above, the body's response to infection often involves generating a significant amount of TNF and/or other cytokines. The over-expression of these cytokines can result in significant 20 injury, such as septic shock (when the bacteria is sepsis), endotoxic shock, urosepsis, viral pneumonitis and toxic shock syndrome.

Cytokine expression is mediated by NNRs, and can be inhibited by administering agonists or partial agonists of these receptors. Those compounds described herein that are agonists or partial agonists of these 25 receptors can therefore be used to minimize the inflammatory response associated with bacterial infection, as well as viral and fungal infections. Examples of such bacterial infections include anthrax, botulism, and sepsis. Some of these compounds may also have antimicrobial properties.

These compounds can also be used as adjunct therapy in 30 combination with existing therapies to manage bacterial, viral and fungal infections, such as antibiotics, antivirals and antifungals. Antitoxins can also be used to bind to toxins produced by the infectious agents and allow the bound toxins to pass through the body without generating an inflammatory response. Examples of antitoxins are disclosed, for example, in U.S. Patent 35 No. 6,310,043 to Bundle *et al.* Other agents effective against bacterial and other toxins can be effective and their therapeutic effect can be complemented by co-administration with the compounds described herein.

Neovascularization

The $\alpha 7$ NNR is associated with neovascularization. Inhibition of neovascularization, for example, by administering antagonists (or at certain dosages, partial agonists) of the $\alpha 7$ NNR can treat or prevent conditions characterized by undesirable neovascularization or angiogenesis. Such conditions can include those characterized by inflammatory angiogenesis and/or ischemia-induced angiogenesis. Neovascularization associated with tumor growth can also be inhibited by administering those compounds described herein that function as antagonists or partial agonists of $\alpha 7$ NNR.

Specific antagonism of $\alpha 7$ NNR-specific activity reduces the angiogenic response to inflammation, ischemia, and neoplasia. Guidance regarding appropriate animal model systems for evaluating the compounds described herein can be found, for example, in Heeschen, C. *et al.*, "A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors," *J. Clin. Invest.* **110**(4):527-36 (2002).

Representative tumor types that can be treated using the compounds described herein include NSCLC, ovarian cancer, pancreatic cancer, breast carcinoma, colon carcinoma, rectum carcinoma, lung carcinoma, oropharynx carcinoma, hypopharynx carcinoma, esophagus carcinoma, stomach carcinoma, pancreas carcinoma, liver carcinoma, gallbladder carcinoma, bile duct carcinoma, small intestine carcinoma, urinary tract carcinoma, kidney carcinoma, bladder carcinoma, urothelium carcinoma, female genital tract carcinoma, cervix carcinoma, uterus carcinoma, ovarian carcinoma, choriocarcinoma, gestational trophoblastic disease, male genital tract carcinoma, prostate carcinoma, seminal vesicles carcinoma, testes carcinoma, germ cell tumors, endocrine gland carcinoma, thyroid carcinoma, adrenal carcinoma, pituitary gland carcinoma, skin carcinoma, hemangiomas, melanomas, sarcomas, bone and soft tissue sarcoma, Kaposi's sarcoma, tumors of the brain, tumors of the nerves, tumors of the eyes, tumors of the meninges, astrocytomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas, meningiomas, solid tumors arising from hematopoietic malignancies (such as leukemias, chloromas, plasmacytomas and the plaques and tumors of mycosis fungoides and cutaneous T-cell lymphoma/leukemia), and solid tumors arising from lymphomas.

The compounds can also be administered in conjunction with other forms of anti-cancer treatment, including co-administration with antineoplastic antitumor agents such as cis-platin, adriamycin, daunomycin, and the like,

and/or anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) agents, as such are known in the art.

The compounds can be administered in such a manner that they are targeted to the tumor site. For example, the compounds can be administered
5 in microspheres, microparticles or liposomes conjugated to various antibodies that direct the microparticles to the tumor. Additionally, the compounds can be present in microspheres, microparticles or liposomes that are appropriately sized to pass through the arteries and veins, but lodge in capillary beds surrounding tumors and administer the compounds locally to the tumor. Such
10 drug delivery devices are known in the art.

Alternately, treatment with $\alpha 7$ NNR agonists can encourage neovascularization in conditions where new vascular growth is beneficial, including those in which older vasculature has been compromised by disease (vascular diseases).

15 Pain

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

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

Other Disorders

In addition to treating CNS disorders, inflammation, and neovascularization, and pain, the compounds of the present invention can be also used to prevent or treat certain other conditions, diseases, and disorders in which NNRs play a role. Examples include autoimmune disorders such as lupus, disorders associated with cytokine release, cachexia secondary to infection (e.g., as occurs in AIDS, AIDS related complex and neoplasia), obesity, pemphitis, urinary incontinence, overactive bladder, diarrhea, constipation, retinal diseases, infectious diseases, myasthenia, Eaton-Lambert syndrome, hypertension, preeclampsia, osteoporosis, vasoconstriction, vasodilatation, cardiac arrhythmias, type I diabetes, type II diabetes, bulimia, anorexia, fertility disorders and sexual dysfunction, as well as those indications set forth in published PCT application WO 98/25619. The compounds of this invention can also be administered to increase the viability of stem cells in therapy, to treat convulsions such as those that are symptomatic of epilepsy, and to treat conditions such as syphilis and Creutzfeld-Jakob disease. Lastly, the compounds of this invention may be used to treat a variety of dermatological disorders, including but not limited to psoriasis, dermatitis, acne, pustulosis, vitilago, and the like.

Diagnostic Uses

The compounds can be used in diagnostic compositions, such as probes, particularly when they are modified to include appropriate labels. The probes can be used, for example, to determine the relative number and/or function of specific receptors, particularly the $\alpha 7$ -containing receptor subtypes. For this purpose the compounds of the present invention most preferably are labeled with a radioactive isotopic moiety such as ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I or ^{125}I .

The administered compounds can be detected using known detection methods appropriate for the label used. Examples of detection methods include position emission topography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT). The radiolabels described above are useful in PET (e.g., ^{11}C , ^{18}F or ^{76}Br) and SPECT (e.g., ^{123}I) imaging, with half-lives of about 20.4 minutes for ^{11}C , about 109 minutes for ^{18}F , about 13 hours for ^{123}I , and about 16 hours for ^{76}Br . A high specific activity is desired to visualize the selected receptor subtypes at non-saturating concentrations. The administered doses typically are below the toxic range and provide high contrast images. The compounds are expected to be capable of administration in non-toxic levels. Determination of dose is carried out in a

manner known to one skilled in the art of radiolabel imaging. See, for example, U.S. Patent No. 5,969,144 to London *et al.*

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

After the compounds are administered to a subject (*e.g.*, a human subject), the presence of that compound within the subject can be imaged and quantified by appropriate techniques in order to indicate the presence, quantity, and functionality of selected NNR subtypes. In addition to humans, the compounds can also be administered to animals, such as mice, rats, dogs, and monkeys. SPECT and PET imaging can be carried out using any appropriate technique and apparatus. See Villemagne *et al.*, In: Arneric *et al.* (Eds.) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) and U.S. Patent No. 5,853,696 to Elmalch *et al.*, each herein incorporated by reference, for a disclosure of representative imaging techniques.

The radiolabeled compounds bind with high affinity to selective NNR subtypes (*e.g.*, $\alpha 7$ -containing) and preferably exhibit negligible non-specific binding to other nicotinic cholinergic receptor subtypes (*e.g.*, those receptor subtypes associated with muscle and ganglia). As such, the compounds can be used as agents for noninvasive imaging of nicotinic cholinergic receptor subtypes within the body of a subject, particularly within the brain for diagnosis associated with a variety of CNS diseases and disorders.

In one aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to diagnose disease in a subject, such as a human patient. The method involves administering to that patient a detectably labeled compound as described herein, and detecting the binding of that compound to selected NNR subtypes (*e.g.*, $\alpha 7$ -containing receptor subtypes). Those skilled in the art of using diagnostic tools, such as PET and SPECT, can use the radiolabeled compounds described herein to diagnose a wide variety of conditions and disorders, including conditions and disorders associated with dysfunction of the central and autonomic nervous systems. Such disorders

include a wide variety of CNS diseases and disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and schizophrenia. These and other representative diseases and disorders that can be evaluated include those that are set forth in U.S. Patent No. 5,952,339 to Bencherif *et al.*

5 In another aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to monitor selective nicotinic receptor subtypes of a subject, such as a human patient. The method involves administering a detectably labeled compound as described herein to that patient and detecting the binding of that compound to selected nicotinic receptor subtypes namely, the $\alpha 7$ -
10 containing receptor subtypes.

Receptor Binding

The compounds of this invention can be used as reference ligands in binding assays for compounds which bind to NNR subtypes, particularly the $\alpha 7$ -containing receptor subtypes. For this purpose the compounds of this
15 invention are preferably labeled with a radioactive isotopic moiety such as ^3H , or ^{14}C . Examples of such binding assays are described in detail below.

V. Synthetic Examples

Example 1: 5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one hemigalactarate

20 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonane (1.32 g, 10.5 mmol) and 5-chloro-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one (1.93 g, 10.5 mmol) were dissolved in anhydrous acetonitrile (52 mL). After addition of potassium carbonate (2.92 g, 20.9 mmol) and 18-crown-6 (277 mg, 1.05 mmol), the mixture was stirred and heated at reflux for 16 h. The reaction mixture was
25 concentrated under reduced pressure. The residue was slurried in methanol (50 mL) and filtered. The filter cake was washed with methanol, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in water/TFA (10:1) and purified by preparative HPLC, using an acetonitrile/water gradient (0.05% TFA). Selected fractions were concentrated, providing 5-(1,4-
30 diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (1.0 g, 25% yield), as a pale yellow oil. This material was dissolved in water (10 mL) and cooled to 0°C in an ice bath. A solution of 5M sodium hydroxide was added drop-wise until a pH of 14 was reached. The mixture was extracted with chloroform (3 x 30 mL), and the combined organic
35 extracts were dried over anhydrous sodium sulfate. The drying agent was removed by filtration, and the filtrate was concentrated in vacuo to obtain 514

mg (1.87 mmol) of 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one free base, as a white solid (73% recovery). The free base was dissolved in methanol (2 mL) and combined with mucic (galactaric) acid (197 mg, 0.938 mmol) and water (3 mL). The mixture was sonicated for 10 min and filtered. The filtrate was concentrated to provide 582 mg of the 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one hemigalactarate as a white solid (82% yield). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 2.06 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.40 (m, 6H), 3.84 (s, 1H, galactaric acid), 4.06 (t, 2H), 4.18 (s, 1H, galactaric acid), 4.45 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.26 (s, 1H); LCMS (m/z): 275.3 (M+1).

Example 2: 5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-phenyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one

5-Phenylisoxazol-3-amine (957 mg, 5.98 mmol) was dissolved in a mixture of anhydrous dichloromethane (4 mL) and anhydrous pyridine (1.5 mL, 19 mmol). To this mixture was added, drop-wise, a solution of ethyl malonyl chloride (1.00 g, 6.64 mmol) in anhydrous dichloromethane (4 mL). The resulting warm mixture (from slight exotherm) was stirred at ambient temperature for 30 min and quenched with the addition of cold water (20 mL). Solid sodium carbonate was added until a pH of 10 was reached, and the mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The organic layer was separated and the aqueous layer back-extracted with dichloromethane (4 x 30 mL). The combined organic extracts were passed through a phase separator column and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via flash chromatography, utilizing a gradient of 0 to 50% ethyl acetate in hexanes, to provide ethyl 3-oxo-3-[(5-phenylisoxazol-3-yl)amino]propanoate. The entire sample was dissolved in phosphoryl chloride (1.85 mL, 30.7 mmol) and polyphosphoric acid (1.00 mL, 24.6 mmol) and heated with stirring at 110°C for 3 h. After cooling, anhydrous ethanol (5 mL) was added to the reaction, and the mixture refluxed at 80°C for 30 min. The reaction mixture was poured into cold water (75 mL). The precipitated solid was collected by filtration and dried in high vacuum to yield 5-chloro-2-phenylisoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one as a brown solid (28% yield).

1,4-Diaza-bicyclo[3.2.2]nonane (100 mg, 0.792 mmol) and 5-chloro-2-phenyl-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one (454 mg, 1.84 mmol) were dissolved in anhydrous acetonitrile (4 mL). After addition of potassium carbonate (221 mg, 1.58 mmol) and 18-crown-6 (21 mg, 79 μmol), the mixture was stirred

and heated at reflux for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was slurried in methanol (10 mL) and filtered. The filter cake was washed with methanol, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in ethanol and purified by preparative HPLC, using an acetonitrile/water gradient (0.05% TFA). Selected fractions were concentrated, providing 69.8 mg of 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-2-phenyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one trifluoroacetate as an orange oil (20% yield). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.19 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 3.56 (m, 7H), 4.27 (t, 2H), 4.60 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.97 (d, 2H); LCMS (m/z): 337.5 (M+1).

Example 3: 2-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-4H-pyrimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-one

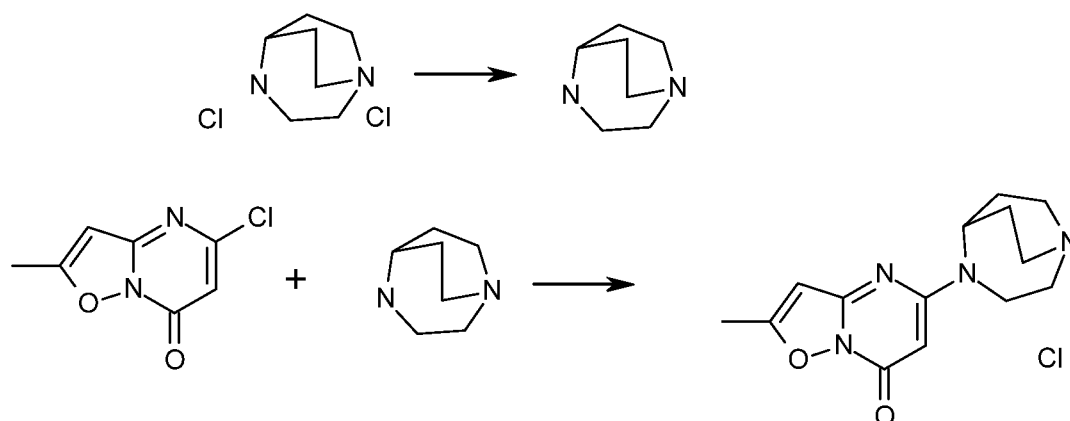
1,2-Benzoxazol-3-amine (802 mg, 5.98 mmol) was dissolved in a mixture of anhydrous dichloromethane (4 mL) and anhydrous pyridine (1.5 mL, 19 mmol). To this mixture was added, drop-wise, a solution of ethyl malonyl chloride (1.00 g, 6.64 mmol) in anhydrous dichloromethane (4 mL). The resulting warm mixture (from slight exotherm) was stirred at ambient temperature for 30 min and quenched with the addition of cold water (20 mL). Solid sodium carbonate was added until a pH of 10 was reached, and the mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The organic layer was separated and the aqueous layer back-extracted with dichloromethane (4 x 30 mL). The combined organic layers were passed through a phase separator column and concentrated under reduced pressure to yield crude ethyl 3-(1,2-benzoxazol-3-ylamino)-3-oxopropanoate. The entire sample was dissolved in phosphoryl chloride (1.85 mL, 30.7 mmol) and polyphosphoric acid (1.00 mL, 24.6 mmol) and heated with stirring at 110°C for 4 h. After cooling, anhydrous ethanol (5 mL) was added, and the mixture was refluxed at 80°C for 30 min. After cooling, the solution was diluted with dichloromethane and the organic layer was separated. The aqueous layer was then back-extracted with dichloromethane (4 x 30 mL). The combined organic layers were passed through a phase separator column and concentrated under reduced pressure. Purification via flash chromatography, utilizing a gradient of 0 to 75% ethyl acetate in hexanes, provided 2-chloropyrimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-one as a white solid (489 mg, 33% yield).

1,4-Diaza-bicyclo[3.2.2]nonane (100 mg, 0.792 mmol) and 2-chloropyrimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-one (489 mg, 1.84 mmol) were

dissolved in anhydrous acetonitrile (4 mL). After addition of potassium carbonate (221 mg, 2.22 mmol) and 18-crown-6 (21 mg, 79 μ mol), the reaction mixture was stirred and heated at reflux for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was slurried in methanol (30 mL). The mixture was filtered, and the collected solid was washed with methanol. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude material was dissolved in ethanol and purified by preparative HPLC, using an acetonitrile/water gradient (0.05% TFA). Selected fractions were concentrated, providing 56.9 mg of 2-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-4H-pyrimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-one trifluoroacetate salt as a beige solid (17% yield). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.22 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.62 (m, 7H), 4.36 (t, 2H), 4.64 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.00 (d, 1H); LCMS (m/z): 311.5 ($M+1$).

Example 4: Salt Formation

Scheme II



1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dihydrochloride (0.81 g; 4.1 mmol) was taken up in water (4 mL; 222 mmol). The solution was cooled to 17°C. Next was added sodium hydroxide (50 mass% in H_2O ; 10 mmol) and the pH was measured as $\sim 13+$. The solution was extracted thrice with 2-methyltetrahydrofuran (15 mL total) and the combined extract solvent was removed *in vacuo* to yield colorless oil 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (391 mg; 3.0983 mmol; 76% Yield).

5-chloro-2-methyl-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one was taken up in ethanol (8 mL/g) and this solution was warmed to 60°C. 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (1.0 to 2.0 equivalents); to this was added in 0.1 equivalent/hour doses until the starting pyrimidinone was consumed

(monitored by UPLC/UV). The reaction was cooled to ambient temperature and filtered. The white solid was suspended in methanol (8 mL/g) at ambient temperature for 24 hours, then filtered to yield product. (40-60% Yield). ¹H NMR (D₂O) δ 6.22 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.41 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 2H); MS MH⁺ (C₁₄H₁₉N₄O₂) 275.2.

While the hydrochloride is exemplified, other salts may be formed using analogous procedures.

VI. Biological Assays

Example 5: Characterization of Interactions at Nicotinic Acetylcholine

Receptors

Cell lines

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

Receptor Binding Assays

Preparation of membranes from rat tissues. Rat cortices were obtained from Analytical Biological Services, Incorporated (ABS, Wilmington, Delaware). Tissues were dissected from female Sprague-Dawley rats, frozen and shipped on dry ice. Tissues were stored at -20 °C until needed for membrane preparation. Cortices from 10 rats were pooled and homogenized by Polytron (Kinematica GmbH, Switzerland) in 10 volumes (weight:volume) of ice-cold preparative buffer (KCl, 11 mM; KH₂PO₄, 6mM; NaCl 137 mM; Na₂HPO₄ 8 mM; HEPES (free acid), 20 mM; iodoacetamide, 5 mM; EDTA,

1.5 mM; 0.1 mM PMSF pH 7.4). The resulting homogenate was centrifuged at 40,000 g for 20 minutes at 4 °C and the resulting pellet was resuspended in 20 volumes of ice-cold water. After 60-minute incubation at 4 °C, a new pellet was collected by centrifugation at 40,000 g for 20 minutes at 4 °C. The final
5 pellet was resuspended in preparative buffer and stored at -20 °C. On the day of the assay, tissue was thawed, centrifuged at 40,000 g for 20 minutes and then resuspended in PBS (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, Life Technologies, pH 7.4) to a final concentration of 2-3 mg protein/mL. Protein concentrations were determined using the Pierce BCA Protein Assay kit
10 (Pierce Biotechnology, Rockford, IL), with bovine serum albumin as the standard.

Preparation of membranes from clonal cell lines. Cells were harvested in ice-cold PBS, pH 7.4, then homogenized with a polytron (Brinkmann Instruments, Westbury, NY). Homogenates were centrifuged at 40,000g for 20 minutes
15 (4 °C). The pellet was resuspended in PBS and protein concentration determined using the Pierce BCA Protein Assay kit (Pierce Biotechnology, Rockford, IL).

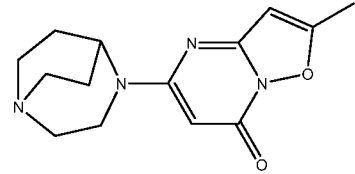
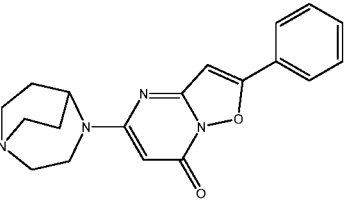
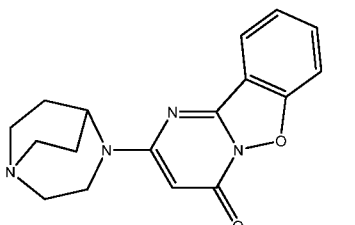
Competition binding to receptors in membrane preparations. Binding to nicotinic receptors was assayed on membranes using standard methods
20 adapted from published procedures (Lippiello and Fernandes, 1986; Davies et al., 1999). In brief, membranes were reconstituted from frozen stocks (approximately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

Binding data analysis. Binding data were expressed as percent total control binding. Replicates for each point were averaged and plotted against the log of drug concentration. The IC₅₀ (concentration of the compound that produces
35 50% inhibition of binding) was determined by least squares non-linear regression using GraphPad Prism software (GraphPAD, San Diego, CA). K_i was calculated using the Cheng-Prusoff equation (Cheng and Prusoff, 1973).

Example 6: Tabular Receptor Binding Data

- Compounds of Table 1, representative of the present invention, exhibited inhibition constants (K_i values) at the human $\alpha 7$ subtype in the range of 42 nM to 280 nM, indicating high affinity for the $\alpha 7$ subtype. K_i values at the $\alpha 4\beta 2$ subtype are greater than 1000 nM, indicating lower affinity for the $\alpha 4\beta 2$ subtype.

Table 1

Structure	Human $\alpha 4\beta 2$ K_i (nM)	Human $\alpha 7$ K_i (nM)
	3200	42
	1200	280
	1200	55

Example 7: Ovalbumin-induced Lung Inflammation Model

- Ovalbumin-induced allergic asthma is a widely used model to reproduce the airway eosinophilia, pulmonary inflammation and elevated IgE levels found during asthma. Studies can be run with or without airway hyper-responsiveness (AHR) measurements. Allergic asthma is typically triggered by allergens in the air such as pollen, mold, dust mites, etc., and is commonly characterized by reversible airway destruction, elevated levels of IgE causing mast cell activation, chronic airway inflammation, and airway hyper-responsiveness (AHR). The immunological processes involved are

characterized by proliferation and activation of Th2 lymphocytes, setting off an allergic cascade.

Figures 1 and 2 illustrate Compound A and Control compounds in the ovalbumin-induced lung inflammation model. For detailed procedures, see
5 Hamelmann E, Schwarze J, Takeda K, Oshiba A, Larsen GL, Irvin CG, and Gelfand EW. *Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmography*. Am. J. Respir. Crit. Care Med 156: 766–775, 1997, herein incorporated by reference.

As shown in Figures 1 and 2, Compound A demonstrates statistically
10 significant results in the present study, thereby supporting the ability of the compounds of the present invention to be useful in the treatment of, among other indications, asthma, COPD, rhinitis (especially allergic rhinitis), hypersensitivity pneumonitis (Farmer's lung), and Sarcoidosis.

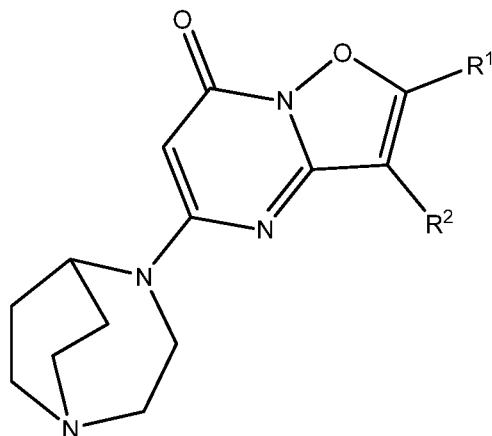
The specific pharmacological responses observed may vary according
15 to and depending on the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with practice of the present invention.

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

30

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



Formula I

wherein:

each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, aryl, or aryl-substituted C_{1-6} alkyl, or

R^1 and R^2 combine with the carbon atoms to which they are attached to form a 5- or 6-membered carbocyclic ring, either aromatic or non-aromatic,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound selected from:

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-ethyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-benzyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-2-phenyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one, and

2-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-4H-pyrimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-one,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-2-methyl-7H-isoxazolo[2,3-a]pyrimidin-7-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claims 1

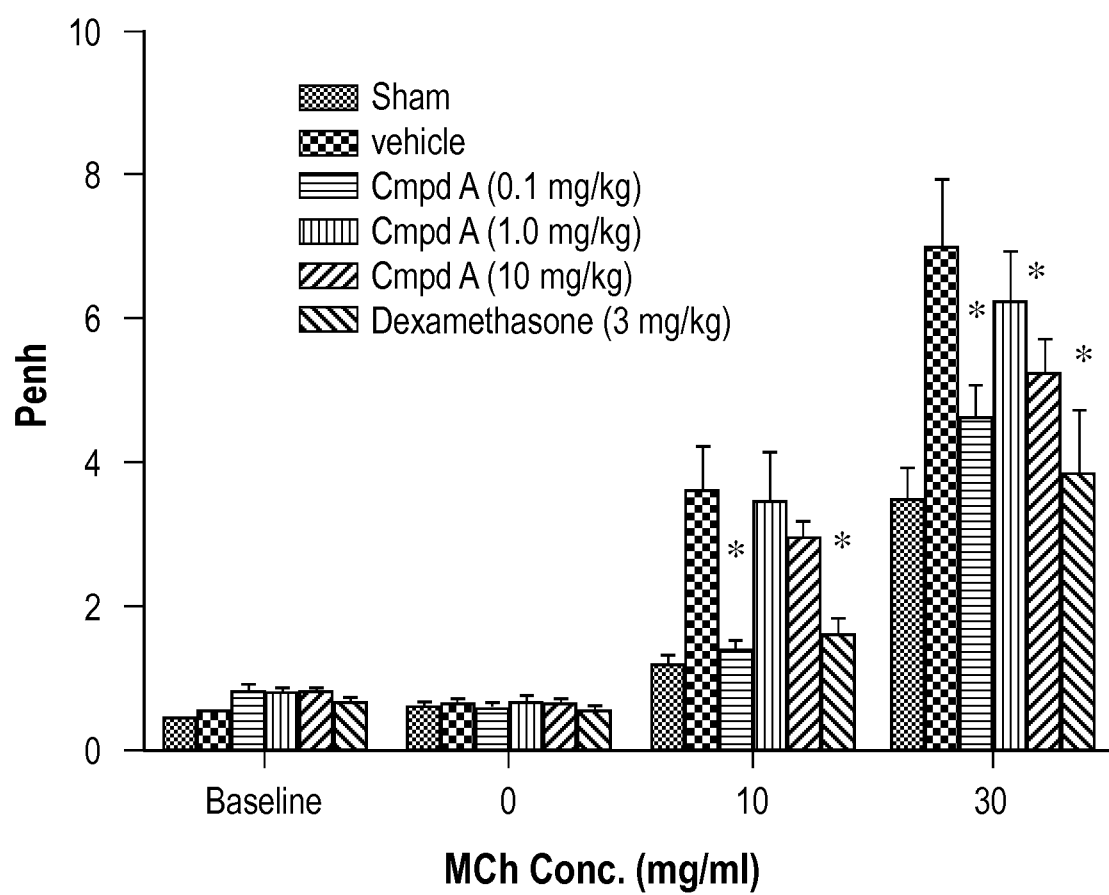
- 3 and one or more pharmaceutically acceptable carrier.
5. The pharmaceutical composition of claim 4, further comprising one or more additional active therapeutic agent.
 6. A method of treating a $\alpha 7$ mediated disorder comprising
5 administering a compound of Claims 1 – 3.
 7. Use of a compound of Claims 1 – 3 in the preparation of a medicament for the treatment of a $\alpha 7$ mediated disorder.
 8. A compound of Claims 1 – 3 for use in the treatment of a $\alpha 7$ mediated disorder.
 - 10 9. The method, use, or compound for use of Claims 6 – 8, wherein the $\alpha 7$ mediated disorder is age-associated memory impairment (AAMI), mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline (ARCD), pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type,
15 Alzheimer's disease, cognitive impairment no dementia (CIND), Lewy body dementia, HIV-dementia, AIDS dementia complex, vascular dementia, Down syndrome, head trauma, traumatic brain injury (TBI), dementia pugilistica, Creutzfeld-Jacob Disease and prion diseases, stroke, central ischemia, peripheral ischemia,
20 attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, cognitive dysfunction in schizophrenia, cognitive deficits in schizophrenia, Parkinsonism, Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum,
25 frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, dyskinesias, L-dopa induced dyskinesia, tardive dyskinesia, spastic dystonia, dyskinesia, hyperkinesia, essential tremor, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob disease, multiple
30 sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron diseases (MND), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration, Guillain-Barré Syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), epilepsy,
35 autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, mania, anxiety, depression, premenstrual dysphoria, panic disorders, bulimia, anorexia, narcolepsy, excessive daytime sleepiness,

5

bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, conduct disorder, oppositional defiant disorder, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, compulsive overeating and sexual dysfunction.

1/2

Airway Hyperresponsiveness

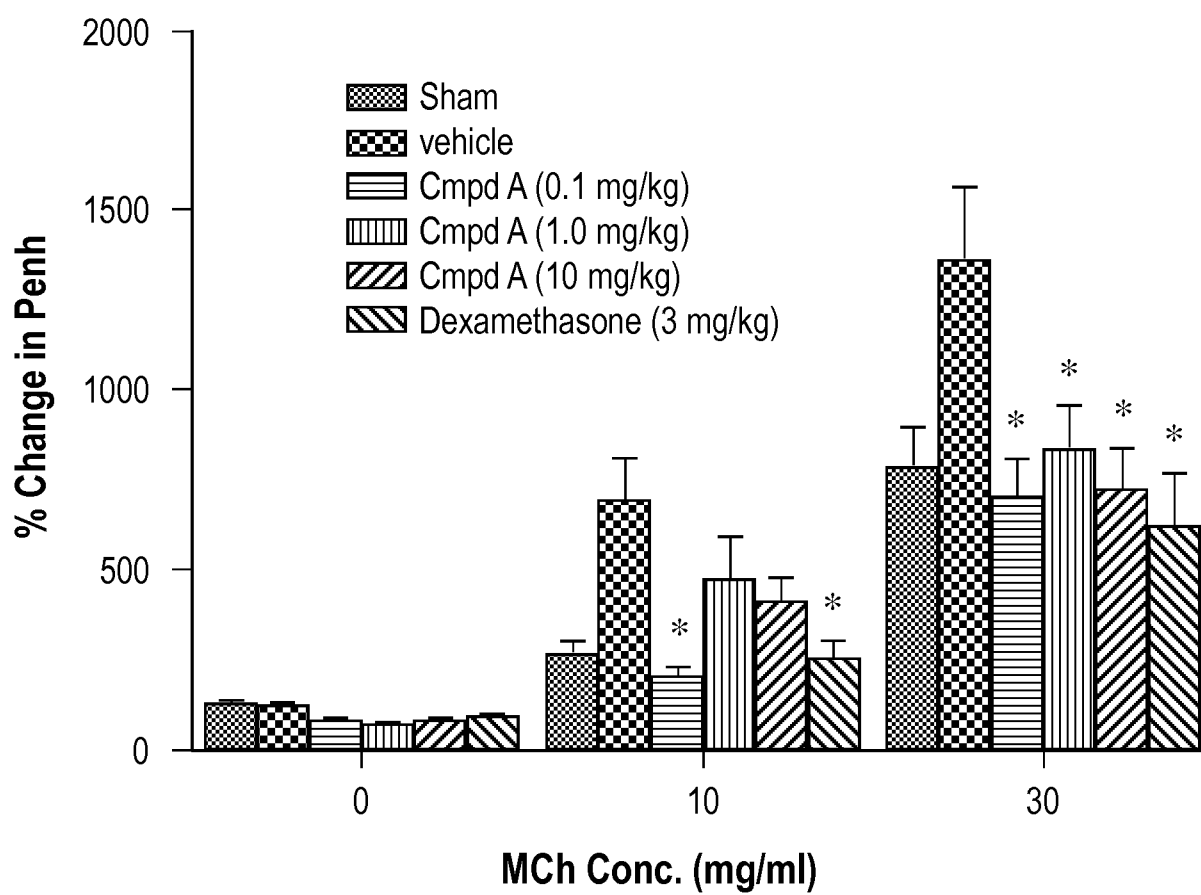


*p < 0.05 vs. vehicle control

Fig. 1

2/2

Airway Hyperresponsiveness



*p < 0.05 vs. vehicle control

Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/051518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/04 A61K31/551 A61P25/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/071758 A1 (TARGACEPT INC [US]; AKIREDDY SRINIVASA RAO [US]; BHATTI BALWINDER SING) 16 June 2011 (2011-06-16) the whole document -----	1-9
A	WO 2010/002971 A1 (TARGACEPT INC [US]; MAZUROV ANATOLY [US]; MIAO LAN [US]; XIAO YUN-DE []) 7 January 2010 (2010-01-07) the whole document -----	1-9
A	WO 2009/018505 A1 (TARGACEPT INC [US]; BENCHERIF MEROUANE [US]; BENSON LISA [US]; DULL GA) 5 February 2009 (2009-02-05) the whole document -----	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 2012

Date of mailing of the international search report

10/10/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Usuelli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/051518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011071758	A1	16-06-2011	AR 079271 A1 04-01-2012
		AU 2010328419 A1 21-06-2012	
		CA 2782409 A1 16-06-2011	
		CN 102648202 A 22-08-2012	
		EP 2509982 A1 17-10-2012	
		TW 201138776 A 16-11-2011	
		WO 2011071758 A1 16-06-2011	
WO 2010002971	A1	07-01-2010	AR 072467 A1 01-09-2010
		AU 2009266994 A1 07-01-2010	
		CA 2731790 A1 07-01-2010	
		CN 102131816 A 20-07-2011	
		EP 2356125 A1 17-08-2011	
		KR 20110038093 A 13-04-2011	
		RU 2011103776 A 10-08-2012	
		TW 201004963 A 01-02-2010	
		US 2011257168 A1 20-10-2011	
		WO 2010002971 A1 07-01-2010	
WO 2009018505	A1	05-02-2009	AR 067775 A1 21-10-2009
		AU 2008283807 A1 05-02-2009	
		AU 2008283813 A1 05-02-2009	
		AU 2012203288 A1 21-06-2012	
		CA 2694504 A1 05-02-2009	
		CA 2694510 A1 05-02-2009	
		CN 101784273 A 21-07-2010	
		CN 101868237 A 20-10-2010	
		CO 6260080 A2 22-03-2011	
		CO 6260081 A2 22-03-2011	
		EC SP10010007 A 30-07-2010	
		EC SP10010008 A 30-04-2010	
		EP 2182949 A1 12-05-2010	
		EP 2185152 A2 19-05-2010	
		EP 2409703 A1 25-01-2012	
		EP 2431037 A1 21-03-2012	
		EP 2465501 A1 20-06-2012	
		EP 2484363 A1 08-08-2012	
		JP 2010535251 A 18-11-2010	
		JP 2010535252 A 18-11-2010	
		KR 20100051684 A 17-05-2010	
		KR 20100063043 A 10-06-2010	
		NZ 582828 A 30-09-2011	
		NZ 582986 A 12-01-2012	
		PE 05662009 A1 13-05-2009	
		TW 200914004 A 01-04-2009	
		US 2009048290 A1 19-02-2009	
		US 2011124678 A1 26-05-2011	
		US 2011263859 A1 27-10-2011	
		US 2012129885 A1 24-05-2012	
		UY 31265 A 14-12-2009	
		WO 2009018505 A1 05-02-2009	
		WO 2009018511 A2 05-02-2009	

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional:
28 de febrero de 2013 (28-02-2013)



WIPO | PCT

(10) Publicación Internacional Número:

WO 2013/028587 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes
C07D 498/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(21) Solicitud de Patente Internacional Número:
PCT/US2012/051518

(22) Fecha de Presentación Internacional:
20 de agosto de 2012 (20-08-2012)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
61/526.181 22 de agosto 2011 (22/08/2011) US

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

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para US):
MAZUROV, Anatoly A. [US/US]; 3704 Timberoak Drive,
Greensboro, North Carolina 27410 (US). MIAO, Lan
[US/US]; 226 March Ferry Road, Advance, North Carolina
27006 (US). SHOWALTER, Todd [US/US]; 100 Claron
Court, Clemmons, North Carolina 27012 (US).

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

(81) Estados Designados (salvo que se indique de otro
modo, para todos los tipos de protección nacional
existentes): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB,

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

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

Declaraciones Juradas conforme a la Norma 4.17:

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

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

Publicada:

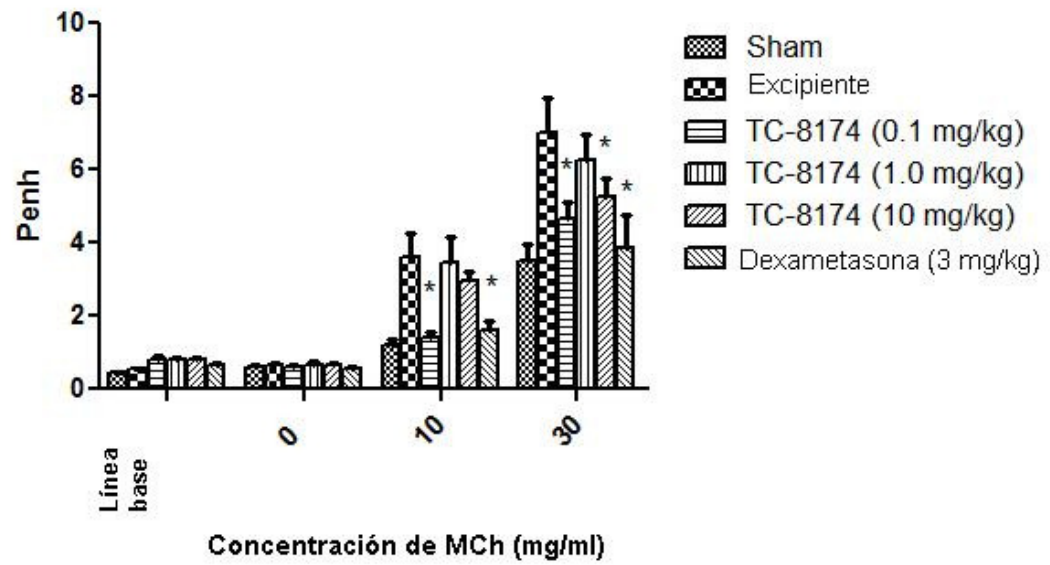
-- con informe de búsqueda internacional (Artículo 21(3)).

(56) Título: 1,4-DIAZABICICLO[3.2.2]NONANOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES
NICOTÍNICOS NEURONALES DE ACETILCOLINA

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

FIGURA 1

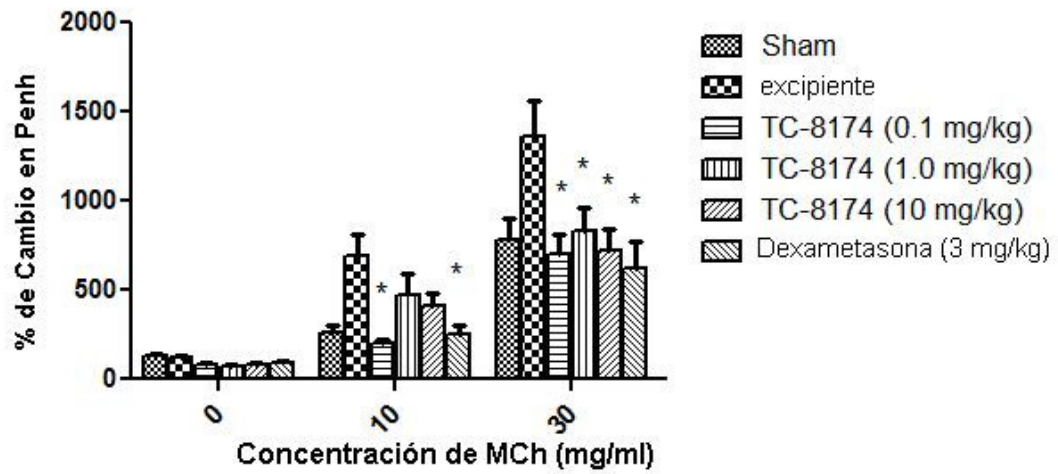
Hipersensibilidad de Vías Respiratorias



*p<0,05 contra control excipiente

FIGURA 2

Hipersensibilidad de Vías Respiratorias



*p<0,05 contra control excipiente

1,4-DIAZABICICLO[3.2.2]NONANOS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES**NICOTÍNICOS NEURONALES DE ACETILCOLINA****Campo de la Invención**

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

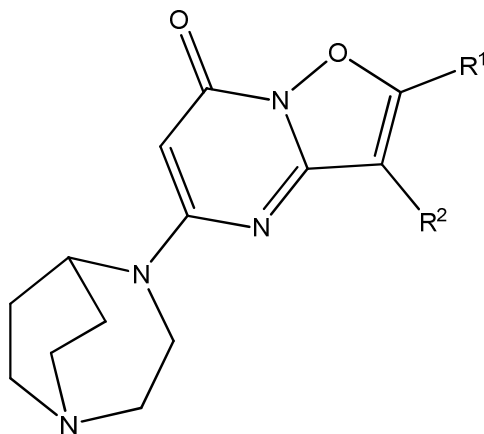
Existe una distribución heterogénea de subtipos de nAChR en los sistemas nerviosos central y periférico. Por ejemplo, los subtipos que $\alpha 4\beta 2$, que contienen $\alpha 6$, $\alpha 7$, y $\alpha 3\beta 2$ predominan en el cerebro de los vertebrados, mientras que el subtipo $\alpha 3\beta 4$ predomina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

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

Resumen de la invención

La presente invención incluye compuestos que se unen con alta afinidad a NNR, preferentemente del subtipo $\alpha 7$. La presente invención también se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de estos compuestos.

La presente invención incluye compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

cada uno de R^1 y R^2 individualmente es H, alquilo de C_{1-6} , arilo, o alquilo de C_{1-6} sustituido con arilo, o

R^1 y R^2 se combinan con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros aromático o no aromático,

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de él. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar para tratar o prevenir una amplia variedad de condiciones o trastornos, particularmente aquellos mediados por los receptores nicotínicos de acetilcolina, más particularmente aquellos mediados por el subtipo $\alpha 7$, más particularmente el deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), el deterioro cognitivo leve (MCI), el deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD), la demencia presenil, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, la demencia senil, la demencia del tipo de Alzheimer, la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo que no es demencia (CIND), la demencia de los cuerpos de Lewy, la demencia relacionada con el VIH, el complejo de SIDA y demencia, la demencia vascular, el síndrome de Down, el trauma de la cabeza, la lesión cerebral traumática

(TBI), la demencia pugilística, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades previas, el ataque, la isquemia central, la isquemia periférica, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la dislexia, la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, el parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo-demencia de Guam, la demencia frontotemporal del tipo de Parkinson (FTDP), la enfermedad de Pick, la enfermedad de Niemann-Pick, la Enfermedad de Huntington, la corea de Huntington, la discinesia, la discinesia inducida por L-dopa, la discinesia tardía, la distonía espástica, la discinesia, la hipercinesia, el temblor esencial, la parálisis supranuclear progresiva, la paresis supranuclear progresiva, el síndrome de pierna inquieta, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de las neuronas motoras (MND), la atrofia de múltiples sistemas (MSA), la degeneración corticobasal, el Síndrome de Guillain-Barré (GBS), y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), la epilepsia, la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, las manías, la ansiedad, la depresión, la disforia premenstrual, los trastornos de pánico, la bulimia, la

anorexia, la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva, el trastorno bipolar, el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno obsesivo compulsivo, los ataques de ira, el trastorno de conducta, el trastorno de oposición desafiante, el síndrome de Tourette, el autismo, la adicción a las drogas y al alcohol, la adicción al tabaco, la reacción excesiva compulsiva y la disfunción sexual. Por lo tanto, la presente invención incluye un método para tratar, retardar el inicio o hacer lento el avance de dichos trastornos en mamíferos que necesitan dicho tratamiento. Los métodos consisten en administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, que incluye las sales de él o una composición farmacéutica que incluye dichos compuestos.

Breve Descripción de las Figuras

Las Figuras 1 y 2 ilustran los efectos de los compuestos de la presente invención al proveer una reducción considerable en la hipersensibilidad de las vías respiratorias como se demuestra a través del modelo de asma alérgica inducida por ovalbúmina, un modelo ampliamente utilizado para reproducir la eosinofilia de vías respiratorias y los niveles elevados de IgE hallados durante el asma y las condiciones y trastornos similares tales como COPD, rinitis y similares.

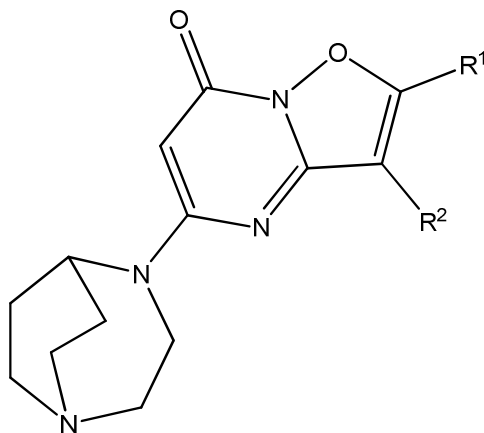
La Figura 1 ilustra que el Compuesto A reduce la broncoconstricción inducida por metacolina (MCh) en ratones desafiados con ova. Penh es un índice de resistencia de las vías respiratorias. Los asteriscos indican $P > 0,06$ comparado con control.

La Figura 2 proporciona una ilustración por un cambio de porcentaje en Penh. Nuevamente, los asteriscos indican $P > 0,05$ comparado con control.

Descripción Detallada de la Invención

I. Definiciones

La presente invención incluye compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

en donde

cada uno de R^1 y R^2 individualmente es H, alquilo de C_{1-6} , arilo, o alquilo de C_{1-6} sustituido con arilo, o

R^1 y R^2 se combinan con los átomos de carbono a los cuales

están unidos para formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, aromático o no aromático;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

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

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-etil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-bencil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-2-fenil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona,

2-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-4H-pirimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

En una realización, la presente invención es el compuesto 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de él. El anillo del compuesto también se puede denominar Compuesto A.

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

Un aspecto de la presente invención incluye un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por los receptores nicotínicos neuronales que comprende la administración de un compuesto de la presente invención. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo $\alpha 7$. En otra realización, la enfermedad o condición es el deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), el deterioro cognitivo leve (MCI), el deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD), la demencia presenil, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, la demencia senil, la demencia del tipo de Alzheimer, la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo que no es demencia (CIND), la demencia de los cuerpos de Lewy, la demencia relacionada con el VIH, el complejo de SIDA y demencia, la demencia vascular, el síndrome de Down, el trauma de la cabeza, la lesión cerebral traumática (TBI), la demencia pugilística, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades previas, el ataque, la isquemia central, la isquemia periférica, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la dislexia, la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno

esquizoafectivo, la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, el parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo-demencia de Guam, la demencia frontotemporal del tipo de Parkinson (FTDP), la enfermedad de Pick, la enfermedad de Niemann-Pick, la Enfermedad de Huntington, la corea de Huntington, la discinesia, la discinesia inducida por L-dopa, la discinesia tardía, la distonía espástica, la discinesia, la hipercinesia, el temblor esencial, la parálisis supranuclear progresiva, la paresis supranuclear progresiva, el síndrome de pierna inquieta, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de las neuronas motoras (MND), la atrofia de múltiples sistemas (MSA), la degeneración corticobasal, el Síndrome de Guillain-Barré (GBS), y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), la epilepsia, la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, las manías, la ansiedad, la depresión, la disforia premenstrual, los trastornos de pánico, la bulimia, la anorexia, la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva, los trastornos bipolares, el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno obsesivo compulsivo, los ataques de ira, el trastorno de conducta, el trastorno de oposición desafiante, el síndrome de Tourette, el autismo, la adicción a

las drogas y al alcohol, la adicción al tabaco, la reacción excesiva compulsiva y la disfunción sexual.

Un aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por receptores nicotínicos neuronales que comprende la administración de un compuesto de la presente invención. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo $\alpha 7$. En otra realización, la enfermedad o condición es el deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), el deterioro cognitivo leve (MCI), el deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD), la demencia presenil, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, la demencia senil, la demencia del tipo de Alzheimer, la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo que no es demencia (CIND), la demencia de los cuerpos de Lewy, la demencia relacionada con el VIH, el complejo de SIDA y demencia, la demencia vascular, el síndrome de Down, el trauma de la cabeza, la lesión cerebral traumática (TBI), la demencia pugilística, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades previas, el ataque, la isquemia central, la isquemia periférica, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la dislexia, la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno

esquizoafectivo, la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, el parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo-demencia de Guam, la demencia frontotemporal del tipo de Parkinson (FTDP), la enfermedad de Pick, la enfermedad de Niemann-Pick, la Enfermedad de Huntington, la corea de Huntington, la discinesia, la discinesia inducida por L-dopa, la discinesia tardía, la distonía espástica, la discinesia, la hipercinesia, el temblor esencial, la parálisis supranuclear progresiva, la paresis supranuclear progresiva, el síndrome de pierna inquieta, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de las neuronas motoras (MND), la atrofia de múltiples sistemas (MSA), la degeneración corticobasal, el Síndrome de Guillain-Barré (GBS), y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), la epilepsia, la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, las manías, la ansiedad, la depresión, la disforia premenstrual, los trastornos de pánico, la bulimia, la anorexia, la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva, los trastornos bipolares, el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno obsesivo compulsivo, los ataques de ira, el trastorno de conducta, el trastorno de oposición desafiante, el síndrome de Tourette, el autismo, la adicción a

las drogas y al alcohol, la adicción al tabaco, la reacción excesiva compulsiva y la disfunción sexual.

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso como una sustancia terapéutica activa. Un aspecto, por lo tanto, incluye un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una condición mediada por receptores nicotínicos neuronales que comprende la administración de un compuesto de la presente invención. En una realización, los receptores nicotínicos neuronales son del subtipo $\alpha 7$. En otra realización, la enfermedad o condición es el deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), el deterioro cognitivo leve (MCI), el deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD), la demencia presenil, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, la demencia senil, la demencia del tipo de Alzheimer, la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo que no es demencia (CIND), la demencia de los cuerpos de Lewy, la demencia relacionada con el VIH, el complejo de SIDA y demencia, la demencia vascular, el síndrome de Down, el trauma de la cabeza, la lesión cerebral traumática (TBI), la demencia pugilística, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades previas, el ataque, la isquemia central, la isquemia periférica, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la

dislexia, la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, el parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo-demencia de Guam, la demencia frontotemporal del tipo de Parkinson (FTDP), la enfermedad de Pick, la enfermedad de Niemann-Pick, la Enfermedad de Huntington, la corea de Huntington, la discinesia, la discinesia inducida por L-dopa, la discinesia tardía, la distonía espástica, la discinesia, la hipercinesia, el temblor esencial, la parálisis supranuclear progresiva, la paresis supranuclear progresiva, el síndrome de pierna inquieta, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de las neuronas motoras (MND), la atrofia de múltiples sistemas (MSA), la degeneración corticobasal, el Síndrome de Guillain-Barré (GBS), y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), la epilepsia, la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, las manías, la ansiedad, la depresión, la disforia premenstrual, los trastornos de pánico, la bulimia, la anorexia, la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva, los trastornos bipolares, el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno obsesivo compulsivo, los ataques de ira, el trastorno de conducta, el trastorno de oposición desafiante,

el síndrome de Tourette, el autismo, la adicción a las drogas y al alcohol, la adicción al tabaco, la reacción excesiva compulsiva y la disfunción sexual.

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

Las siguientes definiciones están destinadas a aclarar, en forma no taxativa, los términos definidos. Si un término particular utilizado en la presente no se define específicamente, dicho término no se debe considerar indefinido. En cambio, los términos se utilizan dentro de sus definiciones aceptadas.

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

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

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o en puente completamente saturado opcionalmente sustituido, estando permitidos varios grados de sustitución. Ejemplos de grupos "cicloalquilo" como se utiliza en la presente incluyen, en forma no taxativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se usa en la presente, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, que opcionalmente contiene uno o más grados de insaturación y que también contiene uno o más heteroátomos, que pueden ser opcionalmente sustituidos, con varios grados de sustitución permitidos. Ejemplos de heteroátomos incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que incluyen N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Preferentemente, el anillo tiene de tres a doce miembros,

preferentemente de tres a ocho miembros y está totalmente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Dichos anillos opcionalmente se pueden fusionar a uno o más de otro anillo(s) heterocíclico o anillo(s) de cicloalquilo. Ejemplos de grupos "heterocíclicos" como se utiliza en la presente incluyen, en forma no taxativa, tetrahidrofurano, pirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahidrotiopirano, y tetrahidrotiofeno.

Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a un solo anillo de benceno o sistema de anillo de benceno fusionado que opcionalmente se puede sustituir con varios grados de sustitución permitidos. Ejemplos de grupos "arilo" como se utiliza en la presente incluyen, en forma no taxativa, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, antraceno, y fenantreno. Preferentemente, los anillos de arilo tienen de cinco a diez miembros.

Como se utiliza en la presente, un sistema de anillo de benceno fusionado comprendido dentro del término "arilo" incluye hidrocarburos policíclicos fusionados, a saber donde un hidrocarburo cíclico con una cantidad inferior a la máxima de enlaces dobles no acumulativos, por ejemplo, donde un anillo de hidrocarburo saturado (cicloalquilo, tal como un

anillo de ciclopentilo) se fusiona con un anillo aromático (arilo, tal como un anillo de benceno) para formar, por ejemplo, grupos tales como indanilo y acenaftenilo, y también incluye grupos tales como, ejemplos no taxativos, dihidronaftaleno y tetrahidronaftaleno.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de cinco a siete miembros, o a un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado que comprende dos de tales anillos aromáticos, que se puede sustituir opcionalmente, con varios grados de sustitución permitidos. Preferentemente, dichos anillos contienen de cinco a diez miembros. Estos anillos de heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, donde N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos son sustituciones de heteroátomos admisibles. Ejemplos de grupos "heteroarilo" como se utilizan en la presente incluyen, en forma no taxativa, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzofurano, benzoxazol, benzotiofeno, indol, indazol, benzimidazol, imidazopiridina, pirazolopiridina, y pirazolopirimidina.

Como se utiliza en la presente, varios grados de sustitución incluyen la sustitución con uno o más alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_1-$, ${}_6C(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_dNR^bC(=O)R^a$, $-O(CR^aR^b)_1-$, ${}_6NR^bSO_2R^a$, $-OC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, o $-NR^2SO_2R^3$; donde cada R^a y R^b individualmente es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o arilalquilo, o R^a y R^b pueden combinarse con los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo de 3 a 10 miembros. Por lo tanto, como un ejemplo, Cy puede ser piridinilo que se puede sustituir en primer lugar por un halógeno, tal como F, y en segundo lugar por un alcoxi, tal como $-OCH_3$.

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

Como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, que se sustituye con por lo menos un halógeno. Ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o recta como se utilizan en la presente incluyen, en forma no taxativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo sustituido independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo,

fluoro, cloro, bromo, y yodo. Se debe interpretar que el término "haloalquilo" incluye sustituyentes tales como grupos perfluoroalquilo tales como $-\text{CF}_3$.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo $-\text{OR}^a$, donde R^a es alquilo definido en la presente. En forma similar, el término "alquiltio" se refiere a un grupo $-\text{SR}^a$, donde R^a es alquilo definido en la presente.

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

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

Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador(es), diluyente(s),

excipiente(s) o formas de sales de los compuestos de la presente invención que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de la composición farmacéutica.

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

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

La dosis eficaz puede variar según factores tales como la condición del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno, y la manera en la cual se administra la composición farmacéutica. Normalmente, para ser administrados en una dosis eficaz, los compuestos se pueden administrar en una cantidad menor de 5 mg/kg de peso del paciente. Los compuestos se pueden administrar en una cantidad desde menos de 1 mg/kg de peso del paciente hasta menos de 100 μ g/kg de peso del paciente, y también entre 1 μ g/kg y menos de 100 μ g/kg de peso del paciente. Las dosis eficaces precedentes normalmente representan aquella cantidad que se puede administrar como una sola dosis, o como una o más dosis que se pueden administrar durante un período de 24 horas.

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

En los ejemplos descritos a continuación, los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos comunes de síntesis orgánica (T. W. Green

y P. G. M. Wuts (1999) *Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, que se incorpora en la presente como referencia con respecto a grupos protectores). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en el arte. La selección de procesos así como las condiciones de la reacción y el orden de su ejecución estarán de acuerdo con la preparación de compuestos de la presente invención.

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

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

A menos que se diga de otro modo, las estructuras descritas en la presente también incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos en forma

isotópica. Los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, el deuterio se ha usado ampliamente para examinar la farmacocinética y el metabolismo de compuestos biológicamente activos. Aunque el deuterio se comporta en forma similar al hidrógeno desde una perspectiva química, existen diferencias importantes en las energías de los enlaces y las longitudes de los enlaces entre un enlace de deuterio-carbono y un enlace de hidrógeno-carbono. En consecuencia, el reemplazo de hidrógeno por deuterio en un compuesto biológicamente activo puede derivar en un compuesto que generalmente retiene la potencia bioquímica y la selectividad pero que manifiesta propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) muy diferentes comparado con su par libre de isótopos. Por lo tanto, la sustitución con deuterio puede derivar en eficacia, seguridad y/o tolerabilidad del fármaco mejorada para algunos compuestos biológicamente activos.

Los compuestos de la presente invención pueden cristalizarse en más de una forma, una característica denominada polimorfismo, y dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. El

polimorfismo generalmente puede ocurrir como una respuesta a cambios en la temperatura, la presión o ambas. El polimorfismo también puede derivar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir mediante diferentes características físicas conocidas en el arte tales como los patrones de difracción de rayos X, la solubilidad y el punto de fusión.

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

Cuando se desea un compuesto como un solo enantiómero, el mismo se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica, mediante la resolución del producto final o todos los

compuestos intermedios convenientes, o mediante métodos cromatográficos quirales que son conocidos en el arte. La resolución del producto final, un compuesto intermedio, o un material de partida se puede efectuar mediante cualquier método adecuado conocido en el arte. Véase, por ejemplo, *Estereoquímica de Compuestos Orgánicos* (Wiley-Interscience, 1994).

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

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

Ejemplos de sales farmacéuticamente adecuadas incluyen sales de adición ácidas inorgánicas tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición ácidas orgánicas

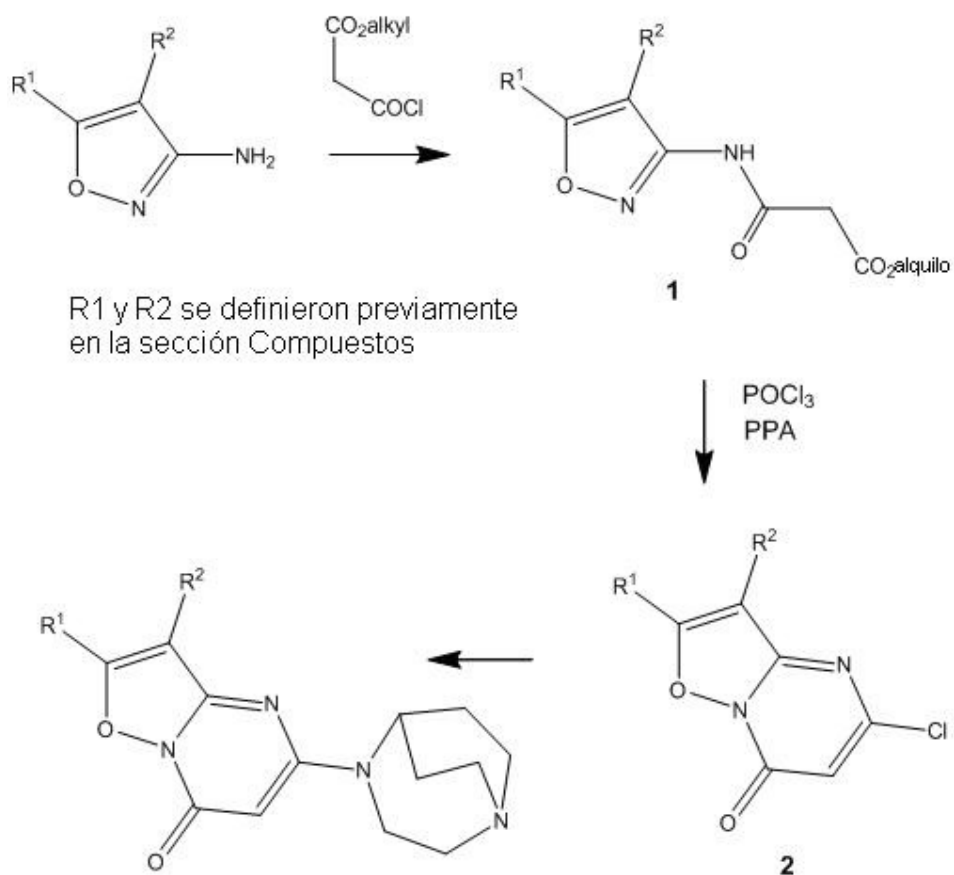
tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácido tales como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicilohexilamina; y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; y sales con aminoácido básico tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

II. Métodos Sintéticos Generales

Como lo apreciarán los expertos en el arte de la síntesis orgánica, los compuestos de la presente invención se pueden elaborar mediante una variedad de medios. Ciertos compuestos de la presente invención se pueden elaborar utilizando las transformaciones resumidas en el Esquema 1 y descritas por Roma et al., Bioorg. Med. Chem. 8: 751-768 (2000). Por lo tanto, la reacción de un cloruro de alquil malonilo con un derivado de 3-aminoisoxazol (es decir, un 3-aminoisoxazol sustituido apropiadamente en alguna o ambas posiciones 4 y 5), en la presencia de una base apropiada (para neutralizar el

subproducto ácido clorhídrico), da una malonamida (Compuesto 1). La reacción del Compuesto 1 con cloruro de fosforilo y ácido polifosfórico (PPA) proporciona un derivado de 5-cloro-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona (sustituido en alguna o ambas posiciones 2 y 3; Compuesto 2). El Compuesto 2 luego puede reaccionar con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano para dar los compuestos de la presente invención.

Esquema 1



La composición química mostrada en el Esquema 1 es dócil al uso con alquilo, arilo y sustituyentes de arilo fusionado sobre la parte derivada de isoxazol (véanse los Ejemplos de Síntesis 1-3). Además, ciertos compuestos intermedios mostrados en el Esquema 1 están comercialmente disponibles. Por ejemplo, la 5-cloro-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona (Compuesto 2, donde R^1 = metilo, R^2 = H) se puede adquirir a Aldrich, Enamine, y otros.

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

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

Los expertos en el arte de la síntesis orgánica apreciarán que existen varios medios para producir compuestos de la presente invención, así como medios para producir compuestos de la presente invención que se marcan con un radioisótopo apropiado para diferentes usos. Por ejemplo, se puede utilizar un cloruro de alquil malonilo marcado con ^3H o ^{14}C , como el material de partida (para el acoplamiento con un derivado de 3-aminoisoxazol adecuado) en el Esquema 1. Las reacciones posteriores (en el Esquema 1) son dóciles a la retención de estas "marcas", lo cual deriva en la formación de un compuesto modificado isotópicamente adecuado para su uso en los estudios de unión al receptor y de metabolismo o como un compuesto terapéutico alternativo.

III. Composiciones Farmacéuticas

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

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

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

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

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

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

Los fármacos se pueden absorber a través de las superficies mucosas, tales como aquellas que están dentro del pasaje nasal y dentro de la cavidad oral. La administración de fármacos a

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otro aspecto de la presente invención incluye la terapia de combinación que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto de la presente invención y otra u otras terapias que incluyen

quimioterapia, terapia de radiación, terapia génica o inmunoterapia.

IV. Métodos/Usos

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

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

Trastornos del Sistema Nervioso Central

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

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

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

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

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

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

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

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

Las condiciones y trastornos precedentes se discuten más detalladamente, por ejemplo, en el Manual de Diagnóstico y Estadísticas de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense de Trastornos Mentales, Cuarta Edición, Revisión del Texto, Washington, DC, Asociación Psiquiátrica Estadounidense, 2000. También se puede recurrir a este Manual para ver más detalles sobre los síntomas y características de diagnóstico asociadas al uso, abuso y dependencia de drogas.

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

Los compuestos de la presente invención, cuando se emplean en cantidades eficaces, se cree que modulan la actividad de los NNR que contienen $\alpha 7$ sin interacción apreciable con los subtipos nicotínicos que caracterizan a los ganglios humanos, como lo demuestra la falta de la capacidad de producir la función nicotínica en el tejido de cromafina adrenal, o el músculo esquelético, también demostrado por una falta de la capacidad de producir la función nicotínica en preparaciones de células que expresan receptores nicotínicos de tipo muscular. Por lo tanto, estos compuestos se cree que son capaces de tratar o prevenir enfermedades, trastornos y condiciones sin producir efectos colaterales importantes asociados con la actividad en sitios ganglionares y neuromusculares. Por lo tanto, se cree que la administración de los compuestos proporciona una ventana terapéutica en la cual el tratamiento de ciertas enfermedades, trastornos y condiciones, y se evitan ciertos efectos colaterales. Es decir,

se cree que una dosis eficaz de los compuestos es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre la enfermedad, trastorno o condición, pero se cree que es insuficiente, es decir no está a un nivel suficientemente alto para proporcionar efectos colaterales indeseables.

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

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

Inflamación

El sistema nervioso, principalmente a través del nervio vago, se sabe que regula la magnitud de la respuesta inmune innata inhibiendo la liberación del factor de necrosis tumoral de macrófago (TNF). Este mecanismo fisiológico se denomina "vía antiinflamatoria colinérgica" (véase, por ejemplo, Tracey, "El

Reflejo Inflamatorio," *Naturaleza* **420**: 853-9 (2002)). La síntesis de inflamación excesiva y factor de necrosis tumoral provoca morbilidad y aún mortalidad en una variedad de enfermedades.

Las condiciones inflamatorias que se pueden tratar y prevenir mediante la administración de los compuestos descritos en la presente incluyen, en forma no taxativa, diabetes tipo II, artritis reumatoide, asma, soriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria o inflamación crónica y aguda, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis, enfermedad autoinmune, gota, espondilitis anquilosante, rechazo de transplante, artritis soriásica, aterosclerosis, íleo postoperatorio, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, fibromialgia, esclerosis múltiple, neurodegeneración, ataque, pancreatitis, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, diabetes tipo I, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, miastenia grave, enfermedad de Graves, enfermedad o esprue celíaco, uveítis, endotoxemia, pseudogota aguda, artritis gotosa aguda, rechazo de aloinjerto, rechazo de injerto crónico, lesión pulmonar que depende de los fagocitos mononucleares, fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos,

síndrome torácico agudo en la enfermedad de las células falciformes, síndrome de intestino irritable, úlceras, colangitis aguda, estomatitis aftosa, caquexia, glomerulonefritis, nefritis lúpica, trombosis y rechazo del injerto contra el huésped.

Respuesta Inflamatoria Asociada a Infección Bacteriana y/o Viral

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

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

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

Neovascularización

El NNR $\alpha 7$ está asociado a la neovascularización. La inhibición de la neovascularización, por ejemplo, administrando antagonistas (o a ciertas dosificaciones, los agonistas

parciales) del NNR $\alpha 7$ puede tratar o prevenir condiciones caracterizadas por la neovascularización o angiogénesis indeseable. Dichas condiciones pueden incluir aquellas caracterizadas por la angiogénesis inflamatoria y/o la angiogénesis inducida por la isquemia. La neovascularización asociada al crecimiento de tumores también se puede inhibir administrando aquellos compuestos descritos en la presente que funcionan como antagonistas o agonistas parciales de NNR $\alpha 7$.

El antagonismo específico de la actividad específica de NNR $\alpha 7$ reduce la respuesta angiogénica a la inflamación, isquemia y neoplasia. Se puede encontrar una guía con respecto a los sistemas de modelos animales apropiados para evaluar los compuestos descritos en la presente, por ejemplo, en Heeschen, C. *et al.*, "Una vía angiogénica novedosa mediada por los receptores nicotínicos no neuronales de acetilcolina," *J. Clin. Invest.* **110(4)**:527-36 (2002).

Los tipos de tumores representativos que se pueden tratar utilizando los compuestos descritos en la presente incluyen NSCLC, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, carcinoma de mamas, carcinoma de colon, carcinoma de recto, carcinoma de pulmón, carcinoma de orofaringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de esófago, carcinoma de estómago, carcinoma de

páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma de conducto biliar, carcinoma de intestino delgado, carcinoma de tracto urinario, carcinoma de riñón, carcinoma de vejiga, carcinoma de urotelio, carcinoma de tracto genital femenino, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de útero, carcinoma de ovarios, coriocarcinoma, enfermedad trofoblástica gestacional, carcinoma del tracto genital masculino, carcinoma de próstata, carcinoma de las vesículas seminales, carcinoma de testículos, tumores de las células germinales, carcinoma de las glándulas endocrinas, carcinoma de tiroides, carcinoma adrenal, carcinoma de las glándulas pituitarias, carcinoma de la piel, hemangiomas, melanomas, sarcomas, sarcoma de huesos y tejidos blandos, sarcoma 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 que surgen de tumores hematopoyéticos (tales como leucemias, cloromas, plasmacitomas y las placas y los tumores de micosis mingoide y linfoma/leucemia de las células T) y tumores sólidos que surgen de linfomas.

Los compuestos también se pueden administrar en conjunto con otras formas del tratamiento anticáncer, que incluyen la administración conjunta con agentes antitumorales antineoplásicos tales como cisplatino, adriamicina,

daunomicina y similares, y/o agentes anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), tales como los conocidos en el arte.

Los compuestos se pueden administrar de manera tal que se dirijan al sitio del tumor. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en microesferas, micropartículas o liposomas conjugados a diferentes anticuerpos que se dirigen las micropartículas al tumor. Además, los compuestos pueden estar presentes en microesferas, micropartículas o liposomas que tienen el tamaño apropiado atravesar las arterias y las venas, pero alojarse en los lechos capilares que rodean a los tumores y administrar los compuestos localmente al tumor. Dichos dispositivos de suministro de fármacos son conocidos en el arte.

Alternativamente, el tratamiento con agonistas de NNR α_7 pueden alentar la neovascularización en condiciones en las cuales el crecimiento vascular nuevo es beneficioso, que incluyen aquellas en las cuales la vasculatura más antigua se ha visto comprometida por la enfermedad (enfermedades vasculares).

Dolor

Los compuestos se pueden administrar para tratar y/o prevenir el dolor, que incluye dolor agudo, neurológico, inflamatorio, neuropático y crónico. Los compuestos se pueden usar en conjunto con opiatos para minimizar la posibilidad de la adicción a opiatos (por ejemplo, terapia conservadora de la morfina). La actividad analgésica de los compuestos descritos en la presente se puede demostrar en modelos de dolor inflamatorio persistente y de dolor neuropático, realizados como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 20010056084 A1 (Allgeier et al.) (por ejemplo, hiperalgesia mecánica en el modelo de rata de adyuvante completo de Freund de dolor inflamatorio e hiperalgesia mecánica en el modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón de dolor neuropático).

El efecto analgésico es adecuado para tratar el dolor de diferentes orígenes o etiologías, específicamente en el tratamiento del dolor inflamatorio y la hiperalgesia asociada a él, del dolor neuropático y la hiperalgesia asociada a él, del dolor crónico (por ejemplo, dolor crónico grave, dolor postoperatorio y dolor asociado a diferentes condiciones que incluyen cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota). El dolor inflamatorio puede ser de diversos orígenes, que incluyen artritis y enfermedad reumatoide, tenosinovitis y vasculitis. El dolor neuropático incluye

neuralgia del trigémino o herpético, neuropatías tales como dolor de neuropatía diabética, causalgia, dolor de espalda baja y síndrome de desaferenciación tal como avulsión del plexo braquial.

Otros trastornos

Además de tratar trastornos del sistema nervioso central, inflamación y neovascularización y dolor, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir o tratar otras ciertas condiciones, enfermedades y trastornos en donde los NNR cumplen una función. Los ejemplos incluyen trastornos autoinmunes tales como lupus, trastornos asociados a la liberación de citoquinas, caquexia secundaria a la infección (por ejemplo, como ocurre en el SIDA, el complejo relacionado con el SIDA y la neoplasia), obesidad, penfitis, incontinencia urinaria, vejiga sobreactiva, diarrea, constipación, enfermedades retinales, enfermedades infecciosas, miastenia, síndrome de Eaton-Lambert, hipertensión, preeclampsia, osteoporosis, vasoconstricción, vasodilatación, arritmias cardíacas, diabetes tipo I, diabetes tipo II, bulimia, anorexia, trastornos de fertilidad y disfunción sexual, así como aquellas indicaciones expuestas en la publicación de solicitud de patente PCT WO 98/25619. Los compuestos de esta invención también se pueden administrar

para aumentar la viabilidad de las células madre en la terapia, para tratar las convulsiones tales como aquellas que son síntomas de la epilepsia y para tratar condiciones tales como sífilis y enfermedad de Creutzfeld-Jacob. Finalmente, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar una variedad de trastornos dermatológicos, que incluyen en forma no taxativa soriasis, dermatitis, acné, pustulosis, vitiligo, y similares.

Usos de Diagnóstico

Los compuestos se pueden usar en composiciones de diagnóstico, tales como sondas, específicamente cuando se modifican para incluir marcadores apropiados. Las sondas se pueden usar, por ejemplo, para determinar el número relativo y/o la función de receptores específicos, específicamente los subtipos de receptores que contienen $\alpha 7$. Con este fin los compuestos de la presente invención más preferentemente se marcan con un grupo isotópico radioactivo tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I o ^{125}I .

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

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

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

Después de que los compuestos se administran a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano), la presencia de ese compuesto dentro del sujeto se puede representar en imágenes y cuantificar mediante técnicas apropiadas para indicar la presencia, la cantidad y la funcionalidad de subtipos seleccionados de NNR. Además de los humanos, los compuestos también se pueden administrar a animales, tales como ratones, ratas, perros y monos. Las imágenes de SPECT y PET se pueden llevar a cabo usando cualquier técnica y aparato apropiado. Véase Villemagne et al, en: Arneric et al (Editores) *Receptores Nicotínicos Neuronales: Farmacología y Oportunidades Terapéuticas*, 235-250 (1998) y la Patente Estadounidense N° 5.853.696 de Elmach et al, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia, por la revelación de técnicas de formación de imágenes representativas.

Los compuestos radiomarcados se unen con alta afinidad a subtipos de NNR selectivos (por ejemplo, que contienen $\alpha 7$) y preferentemente presentan unión no específica despreciable a otros subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos (por ejemplo, aquellos subtipos de receptores asociados a los músculos y los ganglios). Como tales, los compuestos se pueden usar como agentes para la formación de imágenes no invasiva de subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos dentro del

cuerpo de un sujeto, específicamente dentro del cerebro para el diagnóstico asociado a una variedad de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central.

En un aspecto, las composiciones de diagnóstico se pueden usar en un método para diagnosticar enfermedades en un sujeto, tal como un paciente humano. El método consiste en administrar a ese paciente un compuesto marcado en forma detectable como se describe en la presente, y detectar la unión de ese compuesto a subtipos de NNR seleccionados (por ejemplo, subtipos de receptores que contienen $\alpha 7$). Los expertos en el arte del uso de herramientas de diagnóstico, tales como PET y SPECT, pueden usar los compuestos radiomarcados descritos en la presente para diagnosticar una amplia variedad de condiciones y trastornos, que incluyen condiciones y trastornos asociados a la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo. Dichos trastornos incluyen una amplia variedad de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. Éstas y otras enfermedades y trastornos representativos que se pueden evaluar incluyen aquellos expuestos en la Patente Estadounidense N° 5.952.339 de Bencherif et al.

En otro aspecto, las composiciones de diagnóstico se pueden usar en un método para monitorear subtipos de receptores nicotínicos selectivos de un sujeto, tal como un sujeto humano. El método consiste en administrar un compuesto marcado en forma detectable que se describe en la presente a ese paciente y detectar la unión de ese compuesto a subtipos de receptores nicotínicos seleccionados a saber, los subtipos de receptores que contienen $\alpha 7$.

Unión al Receptor

Los compuestos de esta invención se pueden usar como ligandos de referencia en ensayos de unión para compuestos que se unen a subtipos de NNR, específicamente los subtipos de receptores que contienen $\alpha 7$. Con este fin los compuestos de esta invención preferentemente se marcan con un grupo isotópico radioactivo tales como ^3H o ^{14}C . Ejemplos de dichos ensayos de unión se describen detalladamente a continuación.

V. Ejemplos Sintéticos

Ejemplo 1: Hemigalactarato de 5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona

1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano (1,32 g, 10,5 mmol) y 5-cloro-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona (1,93 g, 10,5 mmol) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (52 mL). Después de agregar carbonato de potasio (2,92 g, 20,9 mmol) y 18-corona-6 (277 mg, 1,05 mmol), la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en metanol (50 mL) y se filtró. La torta de filtro se lavó con metanol y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se disolvió en agua/TFA (10:1) y se purificó HPLC preparativa, utilizando un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05% de TFA). Las fracciones seleccionadas se concentraron y proporcionaron trifluoroacetato de 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona (1,0 g, 25% de rendimiento), como un aceite amarillo pálido. Este material se disolvió en agua (10 mL) y se enfrió a 0°C en baño de hielo. Se agregó una solución de 5M hidróxido de sodio gota a gota hasta que se alcanzó un pH de 14. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 30 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró en vacío y se obtuvieron 514 mg (1,87 mmol) de la base libre de 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona, como un sólido blanco (73% de recuperación). La base libre se disolvió en metanol (2 mL)

y se combinó con ácido mícico (galactárico) (197 mg, 0,938 mmol) y agua (3 mL). La mezcla se sometió a la acción del ultrasonido durante 10 minutos y se filtró. El producto filtrado se concentró y proporcionó 582 mg del hemigalactarato de 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona como un sólido blanco (82% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 2,06 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,40 (m, 6H), 3,84 (s, 1H, ácido galactárico), 4,06 (t, 2H), 4,18 (s, 1H, ácido galactárico), 4,45 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 6,26 (s, 1H); LCMS (m/z): 275,3 (M+1).

Ejemplo 2: 5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-fenil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona

Se disolvió 5-fenilisoxazol-3-amina (957 mg, 5,98 mmol) en una mezcla de diclorometano anhidro (4 mL) y piridina anhidra (1,5 mL, 19 mmol). A esta mezcla se agregó, gota a gota, una solución de cloruro de etil malonilo (1,00 g, 6,64 mmol) en diclorometano anhidro (4 mL). La mezcla caliente resultante (de la exotermia leve) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió agregando agua fría (20 mL). Se agregó carbonato de sodio sólido hasta que se alcanzó un pH de 10 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente

con diclorometano (4 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una columna de separador de fases y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía rápida utilizando un gradiente del 0 al 50% de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar 3-oxo-3-[(5-fenilisoxazol-3-il)amino]propanoato de etilo. La muestra completa se disolvió en cloruro de fosforilo (1,85 mL, 30,7 mmol) y ácido polifosfórico (1,00 mL, 24,6 mmol) y se calentó con agitación a 110°C durante 3 horas. Después de enfriar, se agregó etanol (5 mL) a la reacción y la mezcla se sometió a reflujo a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se vertió en agua fría (75 mL). El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó en alto vacío y dio 5-cloro-2-fenilisoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona como un sólido marrón (28% de rendimiento).

1,4-Diaza-biciclo[3.2.2]nonano (100 mg, 0,792 mmol) y 5-cloro-2-fenil-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona (454 mg, 1,84 mmol) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (4 mL). Después de agregar carbonato de potasio (221 mg, 1,58 mmol) y 18-corona-6 (21 mg, 79 µmol), la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en metanol (10 mL) y se filtró. La torta de filtro se lavó metanol y el producto filtrado se concentró en vacío. El residuo se disolvió en

etanol y se purificó mediante HPLC preparativa, utilizando un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05% TFA). Las fracciones seleccionadas se concentraron y proporcionaron 69,8 mg de trifluoroacetato de 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-2-fenil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona como un aceite naranja (20% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2,19 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,56 (m, 7H), 4,27 (t, 2H), 4,60 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,97 (d, 2H); LCMS (m/z): 337,5 (M+1).

Ejemplo 3: 2-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-4H-pirimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-ona

1,2-Benzoxazol-3-amina (802 mg, 5,98 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano anhidro (4 mL) y piridina anhidra (1,5 mL, 19 mmol). A esta mezcla se agregó, gota a gota, una solución de cloruro de etilo malonilo (1,00 g, 6,64 mmol) en diclorometano anhidro (4 mL). La mezcla caliente resultante (a partir de una exotermia leve) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió agregando agua fría (20 mL). Se agregó carbonato de sodio sólido hasta que se alcanzó un pH de 10 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con diclorometano (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una columna de separador de

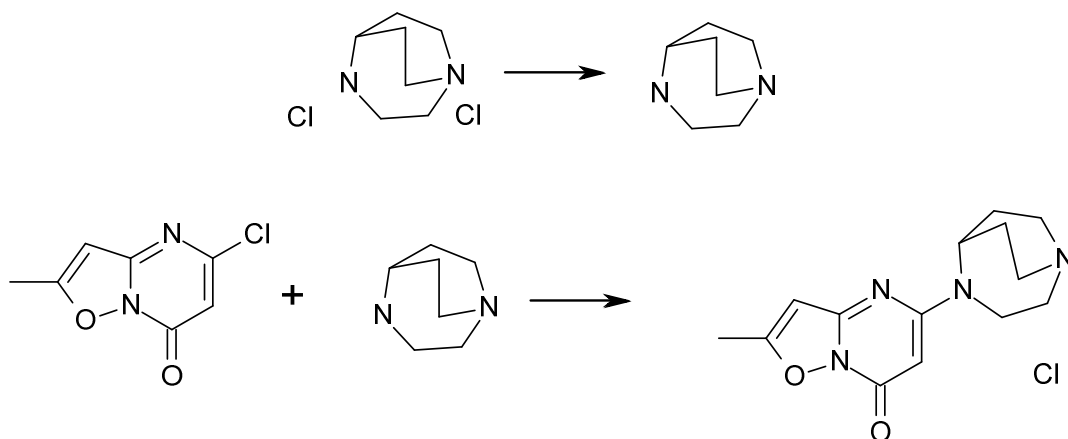
fase y se concentraron bajo presión reducida para producir 3-(1,2-benzoxazol-3-ilamino)-3-oxopropanoato de etilo crudo. La muestra completa se disolvió en cloruro de fosforilo (1,85 mL, 30,7 mmol) y ácido polifosfórico (1,00 mL, 24,6 mmol) y se calentó agitando a 110°C durante 4 horas. Después de enfriar, se agregó etanol anhidro (5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la solución se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se separó. La capa acuosa luego se extrajo nuevamente con diclorometano (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una columna de separador de fase y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía rápida, utilizando un gradiente del 0 al 75% de acetato de etilo en hexanos, proporcionó 2-cloropirimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-ona como un sólido blanco (489 mg, 33% de rendimiento).

1,4-Diaza-biciclo[3.2.2]nonano (100 mg, 0,792 mmol) y 2-cloropirimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-ona (489 mg, 1,84 mmol) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (4 mL). Después de agregar carbonato de potasio (221 mg, 2,22 mmol) y 18-corona-6 (21 mg, 79 μ mol), la mezcla de la reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se suspendió en metanol (30 mL). La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con

metanol. El producto filtrado se concentró en vacío. El material crudo se disolvió en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa, utilizando un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05% TFA). Las fracciones seleccionadas se concentraron, y proporcionaron 56,9 mg de la sal de trifluoroacetato de 2-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il)-4H-pirimido[1,2-b][1,2]benzoxazol-4-ona como un sólido beige (17% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2,22 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,62 (m, 7H), 4,36 (t, 2H), 4,64 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,00 (d, 1H); LCMS (m/z): 311,5 (M+1).

Ejemplo 4: Formación de la Sal

Esquema II



Diclorhidrato de 1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonano (0,81 g; 4,1 mmol) se recogió en agua (4 mL; 222 mmol). La solución se enfrió a 17°C. Luego se agregó hidróxido de sodio (50 % en

masa en H₂O; 10 mmol) y el pH se midió como 13+. La solución se extrajo tres veces con 2-metiltetrahidrofurano (total de 15 mL) y el solvente del extracto combinado se eliminó en vacío y dio el aceite incoloro 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (391 mg; 3,0983 mmol; 76% de rendimiento).

5-Cloro-2-metil-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona se recogió en etanol (8 mL/g) y esta solución se calentó a 60°C. 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (1,0 a 2,0 equivalentes); a esto se agregó en 0,1 equivalente/hora dosis hasta que la pirimidinona se consumió (monitoreado mediante UPLC/UV). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido blanco se suspendió en metanol (8 mL/g) a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se filtró y produjo el producto. (40-60% de rendimiento). ¹H NMR (D₂O) δ 6,22 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,41 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (m, 2H); MS MH⁺ (C₁₄H₁₉N₄O₂) 275,2.

VI. Ensayos Biológicos

Ejemplo 5: Caracterización de interacciones en Receptores Nicotínicos de Acetilcolina

Líneas de Células

Las líneas de células SH-EP1/ $\alpha 4\beta 2$ humano (Eaton et al., 2003), SH-EP1/ $\alpha 4\beta 4$ humano (Gentry et al., 2003), SH-EP1/ $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ (Grinevich et al., 2005), TE671/RD y SH-SY5Y (obtenidas de Dr. Ron Lukas, Instituto Neurológico Barrow, Hospital y Centro Médico St. Joseph, Phoenix, Arizona) se mantuvieron en la fase de crecimiento proliferativo en el medio de Eagle modificado de Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco BRL), 5% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1mM piruvato de sodio, 4 mM L-glutamina. Para mantener los transfectantes estables, los medios de células $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 4\beta 4$ se suplementaron con 0,25 mg/mL de zeocina y 0,13 mg/mL de higromicina B. La selección se mantuvo para las células $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ con 0,25 mg/mL de zeocina, 0,13 mg/mL de higromicina B, 0,4 mg/mL de geneticina, y 0,2 mg/mL de blasticidina. Las células HEK/ $\alpha 7$ /RIC3 humanas (obtenidas de J. Lindstrom, U. Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania) se mantuvieron en la fase de crecimiento proliferativo en el medio de Eagle modificado de Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1mM piruvato de sodio, 4 mM L-glutamina, 0,4 mg/mL geneticina; 0,2 mg/ml de higromicina B.

Ensayos de Unión al Receptor

Preparación de membranas desde tejidos de rata. Las cortezas de las ratas se obtuvieron de Analytical Biological Services, Incorporated (ABS, Wilmington, Delaware). Los tejidos se

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

Preparación de membranas de líneas de células clonales. Las células se cosecharon en PBS enfriado con hielo, a pH 7,4,

luego se homogenizaron con un politrón (Brinkmann Instruments, Westbury, NY). Los productos homogenizados se centrifugaron a 40.000g durante 20 minutos (4°C). La pelletilla se resuspendió en PBS y la concentración de proteínas se determinó usando el Estuche para Ensayos de Proteínas de (Pierce Biotechnology, Rockford, IL).

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

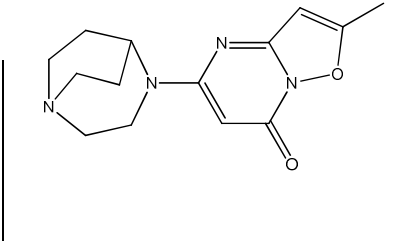
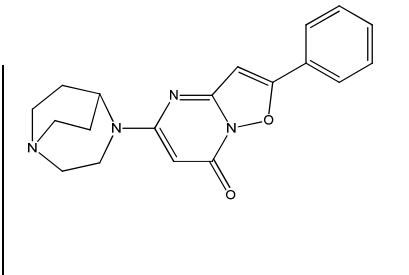
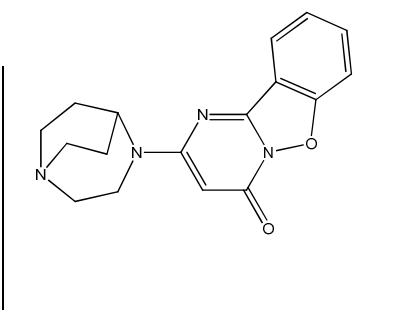
específica. Los filtros se lavaron 3 veces y la radioactividad retenida se determinó mediante cuenta de centelleo.

Análisis de los datos de la unión. Los datos de la unión se expresaron como porcentaje total de unión al control. Los replicados para cada punto se promediaron y se graficaron contra el registro de la concentración del fármaco. La IC_{50} (concentración del compuesto que produce un 50% de inhibición de la unión) se determinó mediante la regresión no lineal de cuadrados mínimos usando el software GraphPad Prism (GraphPAD, San Diego, CA). K_i se calculó usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

Ejemplo 6: Tabla de Datos de Unión al Receptor

Los compuestos de la Tabla 1, representativos de la presente invención, presentaron constantes de inhibición (valores de K_i) en el subtipo $\alpha 7$ humano en la gama de 42 nM a 280 nM, lo cual indica una alta afinidad para el subtipo $\alpha 7$. Los valores de K_i en el subtipo $\alpha 4\beta 2$ son superiores a 1000 nM, lo cual indica una afinidad más baja para el subtipo $\alpha 4\beta 2$.

Tabla 1

Estructura	K _i de $\alpha 4\beta 2$ Humano (nM)	K _i de $\alpha 7$ Humano (nM)
	3200	42
	1200	280
	1200	55

Ejemplo 7: Modelo de Inflamación Pulmonar Inducida por Ovalbúmina

El asma alérgica inducida por ovalbúmina es un modelo utilizado ampliamente para reproducir la eosinofilia de las vías respiratorias y niveles elevados de IgE hallados durante

el asma. Los estudios se pueden realizar con o sin mediciones de hipersensibilidad de las vías respiratorias (AHR). El asma alérgica normalmente se dispara por alergenitos que están en el aire tales como polen, moho, ácaros del polvo, etc, y comúnmente se caracteriza por la destrucción reversible de las vías respiratorias, niveles elevados de IgE que provocan la activación de las células madre, inflamación crónica de las vías respiratorias e hipersensibilidad de las vías respiratorias (AHR). Los procesos inmunológicos involucrados se caracterizan la proliferación y la activación de los linfocitos Th2, y estalla una cascada alérgica.

Las Figuras 1 y 2 ilustran el Compuesto A y los compuestos Control en el modelo de inflamación pulmonar inducida por ovalbúmina. Para los procedimientos detallados, véase Hamelmann E, Schwarze J, Takeda K, Oshiba A, Larsen GL, Irvin CG, y Gelfand EW. *Medición no invasiva de la sensibilidad de las vías respiratorias en ratones alérgicos usando la pletismografía*. Am. J. Respir. Crit. Care Med 156: 766-775, 1997, que se incorpora en la presente como referencia.

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, el Compuesto A demuestra resultados estadísticamente importantes en el presente estudio, respaldando de ese modo la capacidad de los compuestos de la presente invención para ser útiles en el tratamiento de, entre

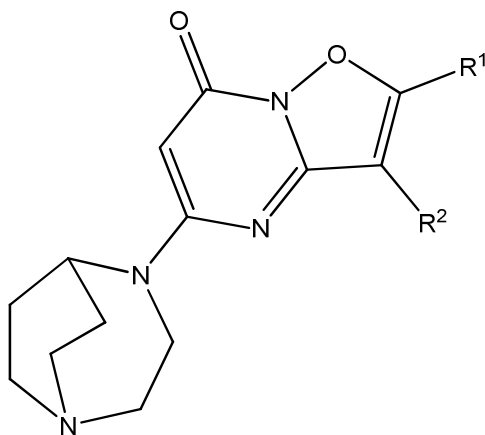
otras indicaciones, asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), rinitis (especialmente rinitis alérgica), neumonitis por hipersensibilidad (pulmón de granjero) y Sarcoidosis.

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

CARACTERIZADO porque:

cada uno de R^1 y R^2 individualmente es H, alquilo de C_{1-6} , arilo, o alquilo de C_{1-6} sustituido con arilo, R^1 y R^2 se combinan los átomos de carbono a los cuales se unen para formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, aromático o no aromático, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

2. Un compuesto **CARACTERIZADO** porque se selecciona de:

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-etil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona,

5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-bencil-7H-

isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona,
 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-2-fenil-7H-
 isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona, y
 2-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-4H-pirimido[1,2-
 b][1,2]benzoxazol-4-ona,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

3. Un compuesto **CARACTERIZADO** porque es 5-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-2-metil-7H-isoxazolo[2,3-a]pirimidin-7-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de él.
4. Una composición farmacéutica **CARACTERIZADA** porque comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **CARACTERIZADA** porque comprende además uno o más agentes terapéuticos activos adicionales.
6. Un método para tratar un trastorno mediado por $\alpha 7$, **CARACTERIZADO** porque comprende administrar un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3.

7. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **CARACTERIZADO** porque es en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por $\alpha 7$.
8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **CARACTERIZADO** porque es para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por $\alpha 7$.
9. El método, uso, o compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 6-8, **CARACTERIZADO** porque el trastorno mediado por $\alpha 7$ es deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), el deterioro cognitivo leve (MCI), el deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD), la demencia presenil, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, la demencia senil, la demencia del tipo de Alzheimer, la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo que no es demencia (CIND), la demencia de los cuerpos de Lewy, la demencia relacionada con el VIH, el complejo de SIDA y demencia, la demencia vascular, el síndrome de Down, el trauma de la cabeza, la lesión cerebral traumática (TBI), la demencia pugilística, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades previas, el ataque, la isquemia central, la isquemia periférica, el

trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la dislexia, la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, el parkinsonismo que incluye la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo postencefalítico, parkinsonismo-demencia de Guam, la demencia frontotemporal del tipo de Parkinson (FTDP), la enfermedad de Pick, la enfermedad de Niemann-Pick, la Enfermedad de Huntington, la corea de Huntington, la discinesia, la discinesia inducida por L-dopa, la discinesia tardía, la distonía espástica, la discinesia, la hipercinesia, el temblor esencial, la parálisis supranuclear progresiva, la paresis supranuclear progresiva, el síndrome de pierna inquieta, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de las neuronas motoras (MND), la atrofia de múltiples sistemas (MSA), la degeneración corticobasal, el Síndrome de Guillain-Barré (GBS), y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), la epilepsia, la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, las manías, la ansiedad, la depresión, la disforia premenstrual, los trastornos de pánico, la bulimia, la anorexia, la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva, el trastorno

bipolar, el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno obsesivo compulsivo, los ataques de ira, el trastorno de conducta, el trastorno de oposición desafiante, el síndrome de Tourette, el autismo, la adicción a las drogas y al alcohol, la adicción al tabaco, la reacción excesiva compulsiva y la disfunción sexual.

RESUMEN DE LA INVENCION

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