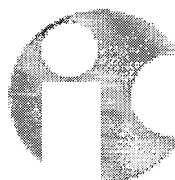




TM TAMAYO
ROYALTIES · PATENTS · TRADEMARKS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nu

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-186097- -00000-0000

SOLIC

Fecha: 2013-08-05 16:06:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

PCT FASE NACIONAL
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO ANTAGONISTAS NO COMPETITIVOS DE
RECEPTORES NICOTÍNICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TAGACEPT, INC.

DOMICILIO WINSTON-SALEM. CAROLINA DEL NORTE,
USA

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTA, D.C. 05 de agosto de 2013



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



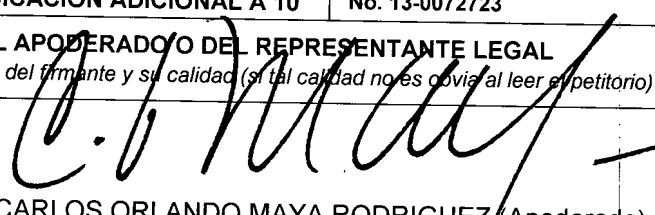
No. 13-186097- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:06:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

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/US2012/020246	Fecha 2012/01/05
Publicación Internacional No.		WO 2012/094437 A2	Fecha 2012/07/12
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
ANTAGONISTAS NO COMPETITIVOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. TARGACEPT, INC			EXTRANJERA
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101-4165, Winston-Salem	
CIUDAD		Winston-Salem	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Carolina del Norte	
PAÍS DE RESIDENCIA		USA	
No. TELÉFONO			
CORREO ELECTRÓNICO			
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. AKIREDDY		Srinivasa Rao	US
2. BREINING		Scott R.	US
3. MELVIN		Matt S.	US
4. MURTHY		Srinivasa V.	US
5. MAZUROV		Anatoly A	US
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. US	North Carolina 27104	Winston-Salem	5829 Fox Point Circle, Winston-Salem,
2. US	North Carolina 27103	Winston-Salem	2363 Rosewood Avenue, Winston-Salem
3. US	North Carolina 27103	Winston-Salem	2208 Elizabeth Avenue, Winston-Salem
4. US	North Carolina 27023	Lewisville	5337 Hidden Stream Drive, Lewisville
5. US	North Carolina 27410	Greensboro	3704 Timberoak Drive, Greensboro
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
MAYA RODRIGUEZ		Carlos Orlando	C.C. 17117818 T.P. 17.402
DIRECCIÓN		Cra. 13 A No. 28-38 Ofc. 230 MZ 2 PARQUE BAVARIA	
CIUDAD		BOGOTÁ D.C.	
PAÍS		COLOMBIA	
No. TELÉFONO		3 419841	
CORREO ELECTRÓNICO		consultas@tmtamayo.net	
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT				
1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención				
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. BHATTI		Balwinder Singh	US	
7. STRACHAN		Jon-Paul	GB	
8. HEEMSTRA		Ronald Joseph	US	
9. SHOWALTER		Todd	US	
10. XIAO		Yunde	US	
11. HAMMOND		Philip S.	US	
12. MIAO		Lan	US	
13. KOMBO		David	CG	
14. YOHANNES		Daniel	ER	
15. SPEAKE		Jason	US	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. 2536 POLO ROAD, WINSTON-SALEM		Winston-Salem	North Carolina 27106	USA
7. 1871 DUNBAR PLACE, BURLINGTON		Burlington	North Carolina 27215	USA
8. 1145 NORWOOD LANE, LEWISVILLE		Lewisville	North Carolina 27023	USA
9. 100 CLARON COURT, CLEMMONS		Clemmons	North Carolina 27012	USA
10. 2079 WATERFORD VILLAGE DRIVE		Clemmons	North Carolina 27012	USA
11. 1162 BRADLEY ROAD, PINNACLE		Pinnacle	North Carolina 27043	USA
12. 226 MARCH FERRY ROAD, ADVANCE		Advance	North Carolina 27006	USA
13. 5324 VILLAS COURT, WINSTON-SALEM		Winston-Salem	North Carolina 27103	USA
14. 1211 W. 4TH STREET, WINSTON-SALEM		Winston-Salem	North Carolina 27101	USA
15. 1714 WOODSTON DRIVE, WINSTON-SALEM		Winston-Salem	North Carolina 27127	USA
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. USA		US	61/430,640	2011-01-07
2.				
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		N° 13-0072724	Fecha 23-07-2013
	COMPROBANTE POR REIVINDICACIÓN ADICIONAL A 10		No. 13-0072723	Fecha: 23-07-2013
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 propia al leer el petitorio)				
				
CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ (Apoderado)				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 77		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 30		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 00		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0072724
		Bogotá D.C., Julio 23 de 2013 - 10:50:00

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	529763415	23/07/2013	1.100.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	
			Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
			500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-186097- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:06:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

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

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

, Julio 23 de 2013 - 10:50:01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0072723
		Bogotá D.C., Julio 23 de 2013 - 10:50:00

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	529763415	23/07/2013	1.100.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
20 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	600.000.00
				<u>\$600.000.00</u>
=====				

SON: **SEISCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**


Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-186097- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:06:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

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

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

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

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



N 014024347

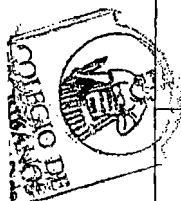
de la Ciudad
de Buenos Aires

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

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3637
ESCRIBANO PUBLICO



L 010295840



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



Buenos Aires, ~~Miércoles 10 de Agosto de 2011~~

16
ESC. HUGO DANIEL HADIS
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

[illegible]

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

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



2011154817



9B22B3473A782479FD594FD0209D4990

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 13 / 08 / 05 / AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13 - 186097 -	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
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
ANEXA 1 C.D

CE



No. 13-186097- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:06:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

☐	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 ☐

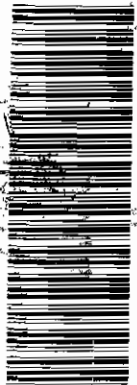
(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	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 ☐

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGALIZACION

110810 422849



10/08/2011 12:40:33



ACTUACION NOTARIAL
LEY 404



N 014024347

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

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



N 014024347

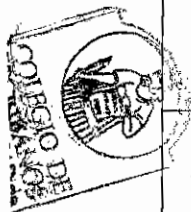
de la Ciudad
de Buenos Aires

tad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del 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 3637
ESCRIBANO PUBLICO



L 010295840



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



Buenos Aires, Miércoles 10 de Agosto de 2011

16
ESC. HUGO DANIEL HADIS
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO de RELACIONES EXTERIORES COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE

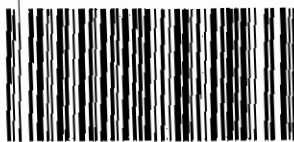
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

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

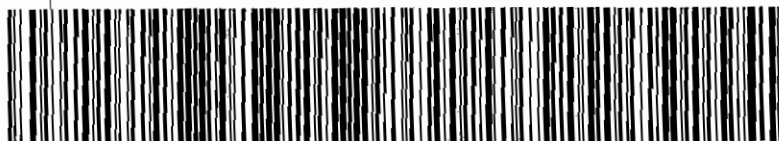
MARTA SUSANA LIOY
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y Culto

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

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



2011154817



9B22B3473A782479FD594FD0209D4990

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0072724 Bogotá D.C., Julio 23 de 2013 - 10:50:00
--	-----------------------	---

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	529763415	23/07/2013	1.100.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				<u>\$500.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

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

Julio 23 de 2013 - 10:50:01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0072723

Bogotá D.C., Julio 23 de 2013 - 10:50:00

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	529763415	23/07/2013	1.100.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
20	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	600.000.00
			=====	
			\$600.000.00	

SON: **SEISCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

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

Julio 23 de 2013 - 10:50:01

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

FIX AMY H.

ATTN: PATENT DOCKETING P.O. BOX 7037 ATLANTA
GA 30357 USA**PCT****NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION**

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 22 AUGUST 2012 (22.08.2012)

Applicant's or agent's file reference

T1032820WO

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2012/020246International filing date
(day/month/year)**05 JANUARY 2012 (05.01.2012)**

Applicant

TARGACEPT, INC. et al

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 any 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 the 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 ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan
City, 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

COMMISSIONER

Telephone No. 82-42-481-8754



* Attention

Copies of the documents cited in the international search report can be searched in the following Korean Intellectual Property Office English website for three months from the date of mailing of the international search report.

<http://www.kipo.go.kr/en/> => PCT Services => PCT Services

ID : PCT international application number

PW : **VYRW5CV9**

Inquiries related to PCT International Search Report or Written Opinion prepared by KIPO as an International Searching Authority can be answered not only by KIPO but also through IPKC (Intellectual Property Korea Center), located in Vienna, VA, which functions as a PCT Help Desk for PCT applicants.

Homepage: <http://www.ipkcenter.com>

Email: ipkc@ipkcenter.com

Phone: +1 703 388 1066

Fax: +1 703 388 1084

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference T1032820WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/020246	International filing date (<i>day/month/year</i>) 05 JANUARY 2012 (05.01.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 07 JANUARY 2011 (07.01.2011)
Applicant TARGACEPT, INC. et al		

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 4 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 figure is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/020246

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

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

1. ☐ Claims Nos.: 10,11,24,25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10, 11, 24 and 25 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.: 8,11,13,16,25,27,30
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 8, 11, 13, 16, 25,27 and 30 refer to the multiple dependent claims which are not drafted in accordance with the third sentence of PCT Rule 6.4(a). Therefore, these claims do not meet the requirements of PCT Article 6 in that the matter for which protection is sought is not clearly defined.
3. ☐ Claims Nos.: 4-7, 9, 10, 12, 14, 15, 20, 23, 24, 26,28,29
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/020246**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07C 211/35(2006.01)i, A61K 31/13(2006.01)i, A61P 9/12(2006.01)i**

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)

C07C 211/35; C07D 307/00; A61K 31/351; A61K 31/55; A61K 31/335; C07D 315/00; C07D 403/02; A01N 43/26

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

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

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

eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: nicotine, non-competitive

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 04883888 A (GARDLIK, JOHN M.) 28 November 1989 See columns 3, 4.	17-19, 21, 22 1-3
A	US 2009-0275651 A1 (HEROLD, PETER et al.) 05 November 2009 See paragraph [0117].	1-3, 17-19, 21, 22
A	US 2007-0142362 A1 (LANGE, JOSEPHUS H.M. et al.) 21 June 2007 See paragraphs [0235], [0281].	1-3, 17-19, 21, 22
A	WO 2010-138842 A1 (XLTERRA, INC. et al.) 02 December 2010 See claim 1 and page 24.	1-3, 17-19, 21, 22

☐ 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 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

21 AUGUST 2012 (21.08.2012)

Date of mailing of the international search report

22 AUGUST 2012 (22.08.2012)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan
City, 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

HONG, SUNG RAN

Telephone No. 82-42-481-5405



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/020246

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 04883888 A	28.11.1989	EP 0168882 A1	22.01.1986
		EP 0168882 B1	20.10.1999
		JP 61-106565 A	24.05.1986
US 2009-0275651 A1	05.11.2009	AR 057816 A1	19.12.2007
		AT 469643 T	15.06.2010
		BR P10616219 A2	14.06.2011
		CA 2622375 A1	22.03.2007
		CN 101262864 A0	10.09.2008
		DE 602006014707 D1	15.07.2010
		EP 1937248 A2	02.07.2008
		EP 1937248 B1	02.06.2010
		ES 2346081 T3	08.10.2010
		IL 190060 D0	29.12.2008
		JP 2009-507899 A	26.02.2009
		PT 1937248 E	06.07.2010
		TW 200804330 A	16.01.2008
		US 2011-0144197 A1	16.06.2011
		US 8058307 B2	15.11.2011
		WO 2007-031557 A2	22.03.2007
		WO 2007-031557 A3	24.05.2007
US 2007-0142362 A1	21.06.2007	AU 2006-328483 A1	28.06.2007
		CA 2632582 A1	28.06.2007
		CN 101341127 A	07.01.2009
		EA 200870074 A1	30.12.2008
		EP 1966146 A1	10.09.2008
		EP 1966146 B1	02.03.2011
		IL 191936 D0	29.12.2008
		JP 2009-520000 A	21.05.2009
		KR 10-2008-0089413 A	06.10.2008
		NO 20083193 A	16.09.2008
		WO 2007-071662 A1	28.06.2007
WO 2010-138842 A1	02.12.2010	CA 2761157 A1	02.12.2010

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

FIX AMY H.

ATTN: PATENT DOCKETING P.O. BOX 7037 ATLANTA
GA 30357 USA

PCT

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) **22 AUGUST 2012 (22.08.2012)**

Applicant's or agent's file reference
T1032820WO

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US2012/020246

International filing date (day/month/year)

05 JANUARY 2012 (05.01.2012)

Priority date(day/month/year)

07 JANUARY 2011 (07.01.2011)

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

C07C 211/35(2006.01)i, A61K 31/13(2006.01)i, A61P 9/12(2006.01)i

Applicant

TARGACEPT, INC. et al

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

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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will 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/KR
Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon
Metropolitan City, 302-701,
Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Date of completion of this opinion

21 AUGUST 2012 (21.08.2012)

Authorized officer

HONG, SUNG RAN

Telephone No. 82-42-481-5405



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2012/020246

Box No. 1 Basis of this 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 43*bis*.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. a sequence listing filed or furnished
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. time of filing or furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2012/020246

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☐ claims Nos. 4-16,20,23-30

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. 10,11,24,25

relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

The subject matter of claims 10, 11, 24 and 25 is directed to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods (PCT Rule 43 bis.1(b), Rule 67.1(iv)).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 8, 11, 13, 16, 25,27,30 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 8, 11, 13, 16, 25,27 and 30 refer to the multiple dependent claims which are not drafted in accordance with the third sentence of PCT Rule 6.4(a). Therefore, these claims do not meet the requirements of PCT Article 6 in that the matter for which protection is sought is not clearly defined.

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 4-16,20,23-30

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2012/020246

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)	Claims	1-3,17-19,21-22	YES
	Claims	NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-3	YES
	Claims	17-19,21-22	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3,17-19,21-22	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations :

Reference is made to the following documents:

D1: US 04883888 A (GARDLIK, JOHN M.) 28 November 1989
D2: US 2009-0275651 A1 (HEROLD, PETER et al.) 05 November 2009
D3: US 2007-0142362 A1 (LANGE, JOSEPHUS H.M. et al.) 21 June 2007
D4: WO 2010-138842 A1 (XL TERRA, INC. et al.) 02 December 2010

2.1. Novelty and Inventive Step

2.1.1. Claims 1-3

Claims 1-3, respectively relate to a compound Formulae I, II, and III. These claims differ from the prior art documents D1-D4 in the chemical structures of the compounds. And it is not obvious to a person skilled in the art by the documents, taken alone or in combination. Therefore, claims 1-3 meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3) with respect to novelty and inventive step.

2.1.2. Claims 17-19, 21, 22

Claims 17-19, 21 and 22 relate to a compound of Formula IV, V, VI or VII. D1 discloses oxa-fenchols, oxa-fenchyl amines. (See columns 3, 4.) Claims 17-19, 21 and 22 differ from D1 in the substituent groups of the compound. However, a person skilled person in the art would easily conceive the idea of employing the substituent groups to arrive at the claimed invention by general experimental alone without exercising any ingenuity. Accordingly, claims 17-19, 21 and 22 would have been obvious over D1. Therefore, claims 17-19, 21 and 22 lack an inventive step under PCT Article 33(3).

2.2. Industrial Applicability

Claims 1-3, 17-19, 21 and 22 are industrially applicable under PCT Article 33(4).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2012/020246

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Claim 4 does not comply with PCT Rule 6.4(a) because the multiple dependent claim doesn't refer to other claims in the alternative way.

Claims 5-7, 9, 10, 12, 14, 15, 20, 23, 24, 26, 28 and 29 do not comply with PCT Rule 6.4(a), because multiple dependent claims should not serve as a basis for any other multiple dependent claim.

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: T1032820WO	PARA REALIZAR Véase el Formulario OTROS PCT/ISA/220 y, cuando TRAMITES corresponda, del punto 5 a continuación.	
Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/US2012/020246	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año): 5 de enero de 2012 (5-01-12)	Fecha de Prioridad (Más antigua) (día/mes/año): 7 de enero de 2011 (7-01- 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>4</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/EP2012/020246
Casillero N° II. Observaciones cuando ciertas reivindicaciones se consideraron no buscables (Continuación del punto 2 de la página 1) .	
El presente informe de búsqueda internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones conforme a al Artículo 17(2)(a) por los siguientes motivos: 1. [x] Reivindicaciones N°: 10, 11, 24, 25 porque se relacionan con un objeto que no se requiere que busque esta Autoridad, a saber: Las reivindicaciones 10, 11, 24 y 25 se refieren a métodos para el tratamiento del cuerpo humano mediante cirugía o terapia, así como a métodos de diagnóstico, y por lo tanto se relacionan con un objeto que no se exige que esta Autoridad de Búsqueda Internacional busque, conforme al Artículo 17(2)(a)(i) del PCT y a la Norma 39.1(iv) de la Reglamentación del PCT. 2. [x] Reivindicaciones N°: 8, 11, 13, 16, 25, 27, 30 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos en tal magnitud que no se puede realizar una búsqueda significativa, específicamente:	

Las reivindicaciones 8, 11, 13, 16, 25, 27 y 30 se refieren a varias reivindicaciones dependientes que no están redactadas de acuerdo con la tercera oración de la Norma 6.4(a) del PCT. En consecuencia, estas reivindicaciones no cumplen con los requisitos del Artículo 6 del PCT en que el objeto cuya protección se solicita no está claramente definido.

3. ☒ Reivindicaciones N°: 4-7, 9, 10, 12, 14, 15, 20, 23, 24, 26, 28, 29

porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oraciones de la Norma 6.4(a).

Casillero N° III. Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la página 1)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varias invenciones en esta solicitud de patente internacional, a saber:

1. ☐ Como todos los aranceles de búsqueda adicionales se pagaron oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional abarca todas las reivindicaciones buscables.

2. ☐ Como las reivindicaciones buscables pudieron buscarse sin esfuerzo que justifique un arancel adicional, esta Autoridad no intima al pago de ningún arancel adicional.

3. ☐ Como ninguno de los aranceles de búsqueda adicionales requeridos se pagaron oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional abarca solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron aranceles, específicamente las reivindicaciones N°:

4. ☐ El solicitante no pagó ninguno de los aranceles de búsqueda adicionales. En consecuencia, este informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; está abarcada por las reivindicaciones N°:

Observación Bajo Protesta:

☐ Los aranceles de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante y cuando correspondía por el arancel de protesta

☐ Los aranceles de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante pero el arancel de protesta aplicable no se pagó dentro del plazo especificado en la invención.

☐ Ninguna protesta acompañó el pago de los aranceles de búsqueda adicionales.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2012/020246
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO: <i>C07C211/35 (2006.01) 1, A61K31/13 (2006.01) 1, A61P9/12 (2006.01) 1</i> 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) C07C 211/35; C07D 307/00; A61K 31/351; A61K 31/55; A61K 31/335; C07D 315/00; C07D 403/02; A01N 43/26	
Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda: Modelos de utilidad y solicitudes de registros de modelos de utilidad coreanos Modelos de utilidad y solicitudes de registros de modelos de utilidad japoneses	
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados): eKOMPASS(KIPO internal) y Palabras clave: nicotina, no competitivo	

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X	US 04883888 A (GARDLIK, JOHN	17-19, 21, 22
A	M.) 28 de noviembre de 1989	1-3
	Véanse las columnas 3, 4.	
A	US 2009-0275651 A1 (HEROLD, PETER et al.) 5 de noviembre de 2009	1-3, 17-19, 21, 22
	Véase el párrafo [0117].	
A	US 2007-0142362 A1 (LANGE, JOSEPHUS H.M. et al.) 21 de junio de 2007	1-3, 17-19, 21, 22
	Véanse los párrafos [0235], [0281].	
A	WO 2010-138842 A1 (XLTIERRA, INC. et al.) 2 de diciembre de 2010	1-3, 17-19, 21, 22
	Véanse la reivindicación 1 y la página 24.	
[] 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 21 de agosto de 2012 (21-08- 2012)	Fecha de envío del informe de búsqueda internacional 22 de agosto de 2012 (22-08- 2012)
Nombre y domicilio para Funcionario Autorizado: correspondencia de la ISA/KR HONG, SUNG RAN Oficina de Propiedad Intelectual Coreana N° Telefónico: 82-42-481-5405 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, República de Corea Fax N° 82-42-472-7140	

INFORME DE BÚSQUEDA		Solicitud de Patente Internacional	
INTERNACIONAL		N°	
Información sobre miembros de PCT/US2012/020246			
familia de patentes			
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
US 04883888 A	28.11.1989	EP 0168882 A1	22.01.1986
		EP 0168882 B1	20.10.1999
		JP 61-106565 A	24.05.1986
US 2009-0275651 A1	05.11.2009	AR 057816 A1	19.12.2007
		AT 469643 T	15.06.2010
		BR PI0616219 A2	14.06.2011
		CA 2622375 A1	22.03.2007
		CN 101262864 AO	10.09.2008
		DE 602006014707 D1	15.07.2010
		EP 1937248 A2	02.07.2008
		EP 1937248 B1	02.06.2010
		ES 2346081 T3	08.10.2010
		IL 190060 DO	29.12.2008
		JP 2009-507899 A	26.02.2009
		PT 1937248 E	06.07.2010

		TW 200804330 A	16.01.2008
		US 2011-0144197 A1	16.06.2011
		US 8058307 B2	15.11.2011
		WO 2007-031557 A2	22.03.2007
		WO 2007-031557 A3	24.05.2007
US 2007-0142362	21.06.2007	AU 2006-328483 A1	28.06.2007
A1			
		CA 2632582 A1	28.06.2007
		CN 101341127 A	07.01.2009
		EA 200870074 A1	30.12.2008
		EP 1966146 A1	10.09.2008
		EP 1966146 B1	02.03.2011
		IL 191936 DO	29.12.2008
		JP 2009-520000 A	21.05.2009
		KR 10-2008-0089413A	06.10.2008
		NO 20083193 A	16.09.2008
		WO 2007-071662 A1	28.06.2007
W0 2010-138842	02.12.2010	CA 2761157 A1	02.12.2010
A1			



- (51) **International Patent Classification:**
C07C 211/35 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2012/020246
- (22) **International Filing Date:**
5 January 2012 (05.01.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/430,640 7 January 2011 (07.01.2011) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **TARGACEPT, INC.** [US/US]; 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, North Carolina 27101-4165 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** **AKIREDDY, Srinivasa Rao** [US/US]; 5829 Fox Point Circle, Winston-Salem, North Carolina 27104 (US). **BREINING, Scott R.** [US/US]; 2363 Rosewood Avenue, Winston-Salem, North Carolina 27103 (US). **MELVIN, Matt S.** [US/US]; 2208 Elizabeth Avenue, Winston-Salem, North Carolina 27103 (US). **MURTHY, Srinivasa V.** [US/US]; 5337 Hidden Stream Drive, Lewisville, North Carolina 27023 (US). **MAZUROV, Anatoly A.** [US/US]; 3704 Timberoak Drive, Greensboro, North Carolina 27410 (US). **BHATTI, Balwinder Singh** [US/US]; 2536 Polo Road, Winston-Salem, North Carolina 27106 (US). **STRACHAN, Jon-Paul** [GB/US]; 1871 Dunbar Place, Burlington, North Carolina 27215 (US). **HEEMSTRA, Ronald Joseph** [US/US]; 1145 Norwood Lane, Lewisville, North Carolina 27023 (US). **SHOWALTER, Todd** [US/US]; 100 Claron Court, Clemmons, North Carolina 27012 (US). **XIAO, Yunde** [US/US]; 2079 Waterford Village Drive, Clemmons, North Carolina 27012 (US). **HAMMOND, Philip S.** [US/US]; 1162 Bradley Road, Pinnacle, North Carolina 27043 (US). **MIAO, Lan** [US/US]; 226 March Ferry Road, Advance, North Carolina 27006 (US). **KOMBO,**

David [CG/US]; 5324 Villas Court, Winston-Salem, North Carolina 27103 (US). **YOHANNES, Daniel** [ER/US]; 1211 W. 4th Street, Winston-Salem, North Carolina 27101 (US). **SPEAKE, Jason** [US/US]; 1714 Woodston Drive, Winston-Salem, North Carolina 27127 (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, 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, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) **Title:** NICOTINIC RECEPTOR NON-COMPETITIVE ANTAGONISTS

(57) **Abstract:** The present invention relates to compounds that modulate nicotinic receptors as non-competitive antagonists, methods for their synthesis, methods for their use, and their pharmaceutical compositions.



NICOTINIC RECEPTOR NON-COMPETITIVE ANTAGONISTS

Field of the Invention

5 The present invention relates to compounds that modulate nicotinic receptors as non-competitive antagonists, methods for their synthesis, methods for their use, and their pharmaceutical compositions.

Background of the Invention

10 Nicotinic receptors are targets for a great number of exogenous and endogenous compounds that allosterically modulate their function. See, Arias, H. R., Binding sites for exogenous and endogenous non-competitive inhibitors of the nicotinic acetylcholine receptor, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Biomembranes* 1376: 173–220 (1998) and Arias, H. R., Bhumireddy, P., Anesthetics as chemical tools to study the structure and
15 function of nicotinic acetylcholine receptors, *Current Protein & Peptide Science* 6: 451–472 (2005). The function of nicotinic receptors can be decreased or blocked by structurally different compounds called non-competitive antagonists (reviewed by Arias, H.R., Bhumireddy, P., Bouzat, C.,
20 antagonists of nicotinic acetylcholine receptors. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 38: 1254–1276 (2006)).

 Non-competitive antagonists comprise a wide range of structurally different compounds that inhibit receptor function by acting at a site or sites different from the agonist, or orthosteric, binding site. Receptor modulation
25 has proved to be highly complex for most non-competitive antagonists. The mechanisms of action and binding affinities of non-competitive antagonists differ among nicotinic receptor subtypes (Arias et al., 2006). Non-competitive antagonists may act by at least two different mechanisms: an allosteric and/or steric mechanism.

30 Allosteric mechanisms involve the binding of non-competitive antagonists to the receptor and stabilization of a non-conducting conformational state, namely, a resting or desensitized state, and/or an increase in the receptor desensitization rate. In contrast, the steric mechanism of antagonism is typically conceived as physical blockage
35 (blockade) on the ion channel by the antagonist molecule. Antagonists of this latter type are termed non-competitive channel blockers (NCBs). Some inhibit the receptors by binding within the pore when the receptor is in the

open state, thereby physically blocking ion permeation. While some act only as pure open-channel blockers, others block both open and closed channels. Such antagonists inhibit ion flux through a mechanism that does not involve binding at the orthosteric sites, and such inhibitions (blockade) can occur to varying degrees.

Barbiturates, dissociative anesthetics, antidepressants, and certain steroids have been shown to inhibit nicotinic receptors by allosteric mechanisms, including open and closed channel blockade. Studies of barbiturates support a model whereby binding occurs to both open and closed states of the receptors, resulting in blockade of the flow of ions. See, Dilger, J. P., Boguslavsky, R., Barann, M., Katz, T., Vidal, A. M., Mechanisms of barbiturate inhibition of acetylcholine receptor channels, *Journal General Physiology* 109: 401–414 (1997). Although the inhibitory action of local anesthetics on nerve conduction is primarily mediated by blocking voltage-gated sodium channels, nicotinic receptors are also targets of local anesthetics. See, Arias, H. R., Role of local anesthetics on both cholinergic and serotonergic ionotropic receptors, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 23: 817–843 (1999) and Arias, H. R. & Blanton, M. P., Molecular and physicochemical aspects of local anesthetics acting on nicotinic acetylcholine receptor-containing membranes, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2: 385–410 (2002).

For example, tetracaine binds to the receptor channels preferentially in the resting state. Dissociative anesthetics inhibit several neuronal-type nicotinic receptors at clinical concentration ranges, with examples such as phencyclidine (PCP) (Connolly, J., Boulter, J., & Heinemann, S. F., Alpha 4-beta 2 and other nicotinic acetylcholine receptor subtypes as targets of psychoactive and addictive drugs, *British Journal of Pharmacology* 105: 657–666 (1992)), ketamine (Flood, P. & Krasowski M. D., Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels, *Anesthesiology* 92: 1418–1425 (2000); and Ho, K. K. & Flood, P., Single amino acid residue in the extracellular portion of transmembrane segment 2 in the nicotinic $\alpha 7$ acetylcholine receptor modulates sensitivity to ketamine, *Anesthesiology* 100: 657–662 (2004)), and dizocilpine (Krasowski, M. D., & Harrison, N. L., General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels, *Cellular and Molecular Life Sciences* 55: 1278–1303 (1999)). Studies indicate that the dissociative anesthetics bind to a single or overlapping sites in the resting ion channel, and suggest that the ketamine/PCP locus partially overlaps the

tetracaine binding site in the receptor channel. Dizocilpine, also known as MK-801, is a dissociative anesthetic and anticonvulsant which also acts as a non-competitive antagonist at different nicotinic receptors. Dizocilpine is reported to be an open-channel blocker of $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptors.

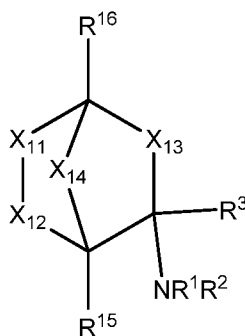
- 5 See, Buisson, B., & Bertrand, D., Open-channel blockers at the human $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor, *Molecular Pharmacology* 53: 555–563 (1998).

In addition to their well-known actions on monoamine and serotonin reuptake systems, antidepressants have also been shown to modulate
10 nicotinic receptors. Early studies showed that tricyclic antidepressants act as non-competitive antagonists. See, Gumilar, F., Arias, H.R., Spitzmaul, G., Bouzat, C., Molecular mechanisms of inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by tricyclic antidepressants. *Neuropharmacology* 45: 964-76 (2003).
García-Colunga et al., report that fluoxetine, a selective serotonin reuptake
15 inhibitor (SSRI), inhibits membrane currents elicited by activation of muscle or neuronal nicotinic receptors in a non-competitive manner; either by increasing the rate of desensitization and/or by inducing channel blockade. See, García-Colunga, J., Awad, J. N., & Miledi, R., Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac), *Proceedings of the*
20 *National Academy of Sciences USA* 94: 2041–2044 (1997); and García-Colunga, J., Vazquez-Gomez, E., & Miledi, R., Combined actions of zinc and fluoxetine on nicotinic acetylcholine receptors, *The Pharmacogenomics Journal* 4: 388–393 (2004). Mecamylamine, a classical non-competitive nicotinic receptor antagonist, is also well known to inhibit receptor function by
25 blocking the ion channel. See, Giniatullin, R.A., Sokolova, E.M., Di Angelantonio, S., Skorinkin, A., Talantova, M.V., Nistri, A. Rapid Relief of Block by Mecamylamine of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors of Rat Chromaffin Cells In Vitro: An Electrophysiological and Modeling Study. *Molecular Pharmacology* 58: **778-787** (2000).

30

Summary of the Invention

The present invention includes compounds of Formulas I, II, and III:



Formula I

wherein

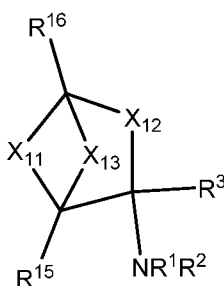
- each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

- each of X^{11} , X^{12} , X^{13} , and X^{14} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



Formula II

wherein

- each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

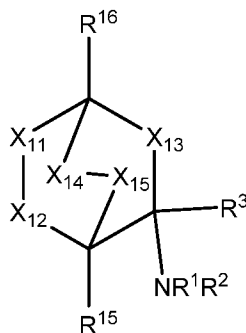
each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

each of X^{11} , X^{12} , and X^{13} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5



Formula III

wherein

10 each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

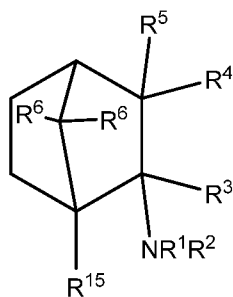
each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

15 R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

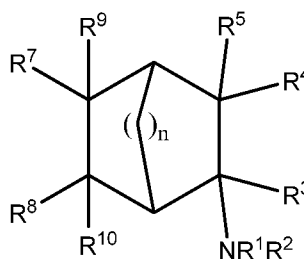
each of X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , and X^{15} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

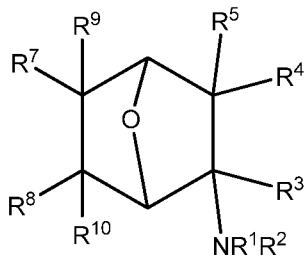
20 The present invention also includes compounds as represented by Formulae IV, V, VI, and VII:



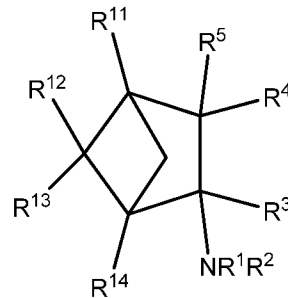
Formula IV



Formula V



Formula VI



Formula VII

5 wherein

each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

each of R^3 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , and R^{14} is H or C_{1-6} alkyl;

10 n is 1 or 2;

each of R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

R^{15} is H or methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 Preferably, optionally substituted includes substitution with one or more C_{1-6} alkyl, halogen, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy.

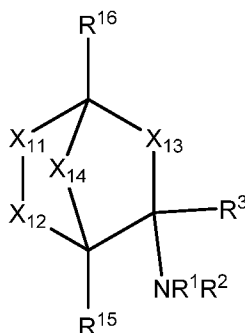
The present invention includes pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The pharmaceutical compositions of the present invention can be used for treating or preventing a wide variety of conditions or disorders, and particularly those disorders characterized by dysfunction of nicotinic cholinergic neurotransmission or the degeneration of the nicotinic cholinergic neurons.

25 The present invention includes a method for treating or preventing disorders and dysfunctions, such as CNS disorders and dysfunctions, and also for treating or preventing certain conditions, for example, alleviating pain and inflammation, in mammals in need of such treatment. The methods involve administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, including a salt thereof, or a pharmaceutical composition that includes such compounds.

Detailed Description of the Invention

I. Compounds

The present invention includes compounds of Formulas I, II, and III:



Formula I

wherein

each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

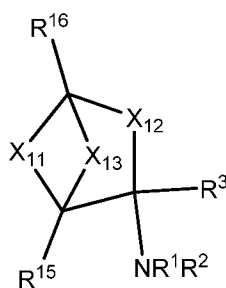
each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

each of X^{11} , X^{12} , X^{13} , and X^{14} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6}

alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



Formula II

wherein

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

with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

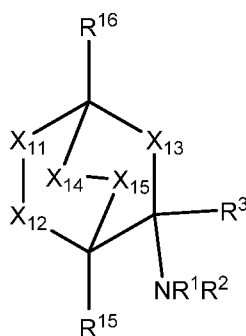
each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

5 R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

each of X^{11} , X^{12} , and X^{13} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10



Formula III

wherein

15 each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

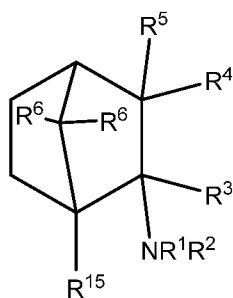
each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

20 R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

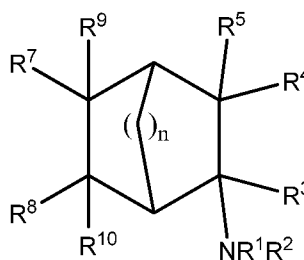
each of X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , and X^{15} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

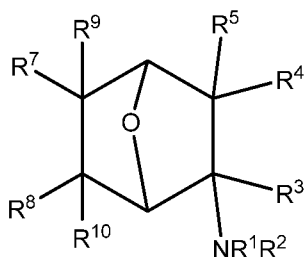
25 The present invention also includes compounds as represented by Formulae IV, V, VI, and VII:



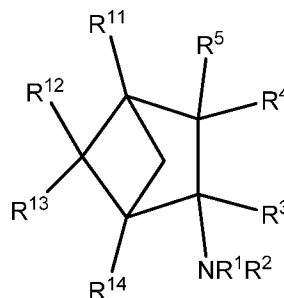
Formula IV



Formula V



Formula VI



Formula VII

5

wherein

each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

10

each of R^3 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , and R^{14} is H or C_{1-6} alkyl;

n is 1 or 2;

each of R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

15

R^{15} is H or methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferably, optionally substituted includes substitution with one or more C_{1-6} alkyl, halogen, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy.

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

20

One aspect of the present invention includes a method for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by a neuronal

nicotinic receptor, specifically through the use of non-competitive antagonists, including but not limited channel blockers, comprising the administration of a compound of the present invention. In one embodiment, the disease or condition is a CNS disorder. In another embodiment, the disease or condition is inflammation or an inflammatory response associated with one or more of a bacterial or viral infection. In another embodiment, the disease or condition is pain. In another embodiment, the disease or condition is neovascularization. In another embodiment, the disease or condition is hypertension. In another embodiment, the disease or condition is another disorder described herein.

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 a neuronal nicotinic receptor, specifically through the use of non-competitive antagonists, such as channel blockers. In one embodiment, the disease or condition is a CNS disorder. In another embodiment, the disease or condition is inflammation or an inflammatory response associated with one or more of a bacterial or viral infection. In another embodiment, the disease or condition is pain. In another embodiment, the disease or condition is neovascularization. In another embodiment, the disease or condition is hypertension. In another embodiment, the disease or condition is another disorder described herein.

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 a neuronal nicotinic receptor, specifically through the use of non-competitive antagonists, such as channel blockers. In one embodiment, the disease or condition is a CNS disorder. In another embodiment, the disease or condition is inflammation or an inflammatory response associated with one or more of a bacterial or viral infection. In another embodiment, the disease or condition is pain. In another embodiment, the disease or condition is neovascularization. In another embodiment, the disease or condition is hypertension. In another embodiment, the disease or condition is another disorder described herein.

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, C₁₋₆ 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 terms "methylene," "ethylene," and "ethenylene," refer to divalent forms -CH₂-, -CH₂-CH₂-, and -CH=CH-.

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 three 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 the term "halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine, or iodine.

As used herein the term "haloalkyl" refers to an alkyl group, as defined herein, that 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 $-\text{CF}_3$.

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

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

As used herein "amino" refers to a group $-\text{NR}^a\text{R}^b$, 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 µg/kg of patient weight, and further between about 1 µg/kg to less than 100 µg/kg of patient weight. The foregoing effective doses typically represent that amount that may be administered as a single dose, or as one or more doses that may be administered over a 24 hours period.

The compounds of this invention may be made by a variety of methods, including well-established synthetic methods. Illustrative general

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 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. 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 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.

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 one or more hydrogen atoms by deuterium or tritium atoms, or the replacement of one or more carbon atoms by a ¹³C- or ¹⁴C-enriched carbon atoms are within the 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 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.

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 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. 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 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 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 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 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

Those skilled in the art of organic synthesis will appreciate that there exist multiple means of producing compounds of the present invention, as well as means for producing compounds of the present invention which are labeled with a radioisotope appropriate to various uses.

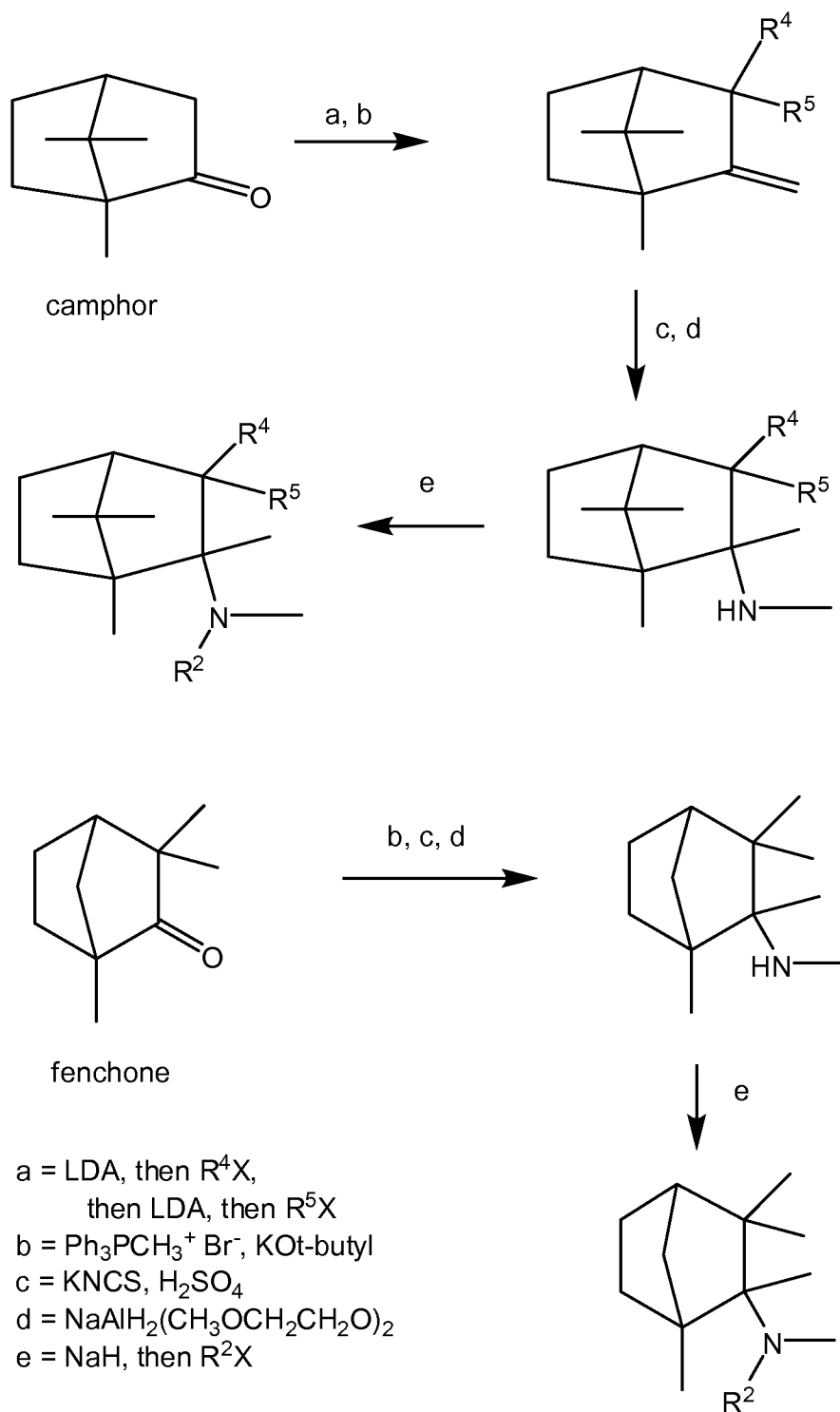
Compounds of Formula IV provide a general structural scaffold that is representative of the compounds of the present invention. Compounds of Formula IV can be made in a variety of ways. For instance, as shown in Scheme 1, each of fenchone (either enantiomer) and camphor (either enantiomer), all of which are commercially available, provide a ready entry to compounds of Formula IV. Likewise, norbornanone and its derivatives, known in the chemical literature, could also be used as starting materials. As shown in Scheme 1, the reaction sequence involves optional alkylation (via the corresponding enolate) adjacent to the ketone carbonyl, followed by Wittig transformation of the ketone into the corresponding methylene alkene. Conversion of the methylene alkene into the amine can be accomplished using a Ritter-type reaction, followed by reduction with a metal hydride reducing agent (see, for instance, US Patent 5,986,142). A variety of other reagents, known to those of skill in the art of organic synthesis, can be used to accomplish each of the steps in Scheme 1. For instance, a variety of the alkyl halides (R^4X and R^5X in Scheme 1) can be used for the alkylation reactions. The alkylation reaction can be run either once or twice, resulting in either mono- or di-alkylation adjacent to the carbonyl. Also, the alkylation of the secondary amine to give the tertiary amine can be accomplished using a variety of alkyl halides (R^2X in Scheme 1). In a variation not shown in Scheme 1, an organometallic reagent (e.g., an alkyllithium or a Grignard reagent) can be reacted with the ketone to give the expected tertiary alcohol, which can then be transformed by Ritter reaction conditions to the compounds of Formula IV (in which R^3 varies according to the nature of the

organometallic reagent used).

While the derivatives shown in Scheme 1 derive largely from alkylation reactions at either nitrogen or carbon, other transformations of the ketone intermediate are possible. For instance, substitution of one or more of the hydrogen atoms adjacent to the carbonyl functionality (i.e., alpha substitution) with fluorine atoms can be accomplished using a variety of reagent combinations, usually through the intermediacy of an enolate. Thus, reaction of norbornanone or camphor with lithium diisopropylamide (LDA) or sodium hexamethyldisilazide (to form the enolate), followed by reaction of the enolate with N-fluorobenzenesulfonimide, will produce the corresponding alpha-fluoro ketones (3-fluorobicyclo[2.2.1]heptan-2-one and 1,7,7-trimethyl-3-fluorobicyclo[2.2.1]heptan-2-one, respectively) (see, for instance, Suzuki et al., J. Org. Chem. 72(1): 246 (2007)). These alpha-fluoro ketones can be further transformed according to the reactions illustrated in Scheme 1.

Enolizable ketones, such as norbornanone or camphor, can also be converted into alpha-alkoxy ketones, using a variety of reagents and conditions. Commonly, the ketone is first converted into an enol ether, and then treated with an oxidizing agent in the presence of an alcohol. For instance, treatment of norbornanone or camphor with trimethyl orthoformate and catalytic p-toluenesulfonic acid in methanol can be used to make the corresponding methyl enol ethers, and treatment of these intermediates with fluorine gas in methanol will provide (3-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-one and 1,7,7-trimethyl-3-methoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-one, respectively (see, for instance, Rozen et al., J. Amer. Chem. Soc. 114(20): 7643 (1992)). Other similar reaction sequences, involving the intermediacy of ether enol ethers and/or epoxides, are also known to those of skill in the art to be useful in making alpha-alkoxy ketones. These alpha-alkoxy ketones can be further transformed according to the reactions illustrated in Scheme 1.

Scheme 1



Compounds of Formulae IV and V can be made from Diels-Alder adducts, as shown in Schemes 2 and 3 respectively. Thus, as shown in Scheme 2, 5-nitrobicyclo[2.2.1]hept-2-ene (the adduct of cyclopentadiene and

5 nitroethylene) can be hydrogenated, to give the nitroalkane, and then

optionally alkylated adjacent to the nitro group, using alkoxide base and alkyl halides (R^3X in Scheme 2). The nitro compounds thus produced can then be reduced to the corresponding primary amines using standard conditions (typically tin metal in HCl, or iron filings in acetic acid), and the primary amines can then be converted to the corresponding secondary and tertiary amines using standard methodologies, generally employing a base and an alkyl halide (R^1X and R^2X in Scheme 2) in each alkylation step.

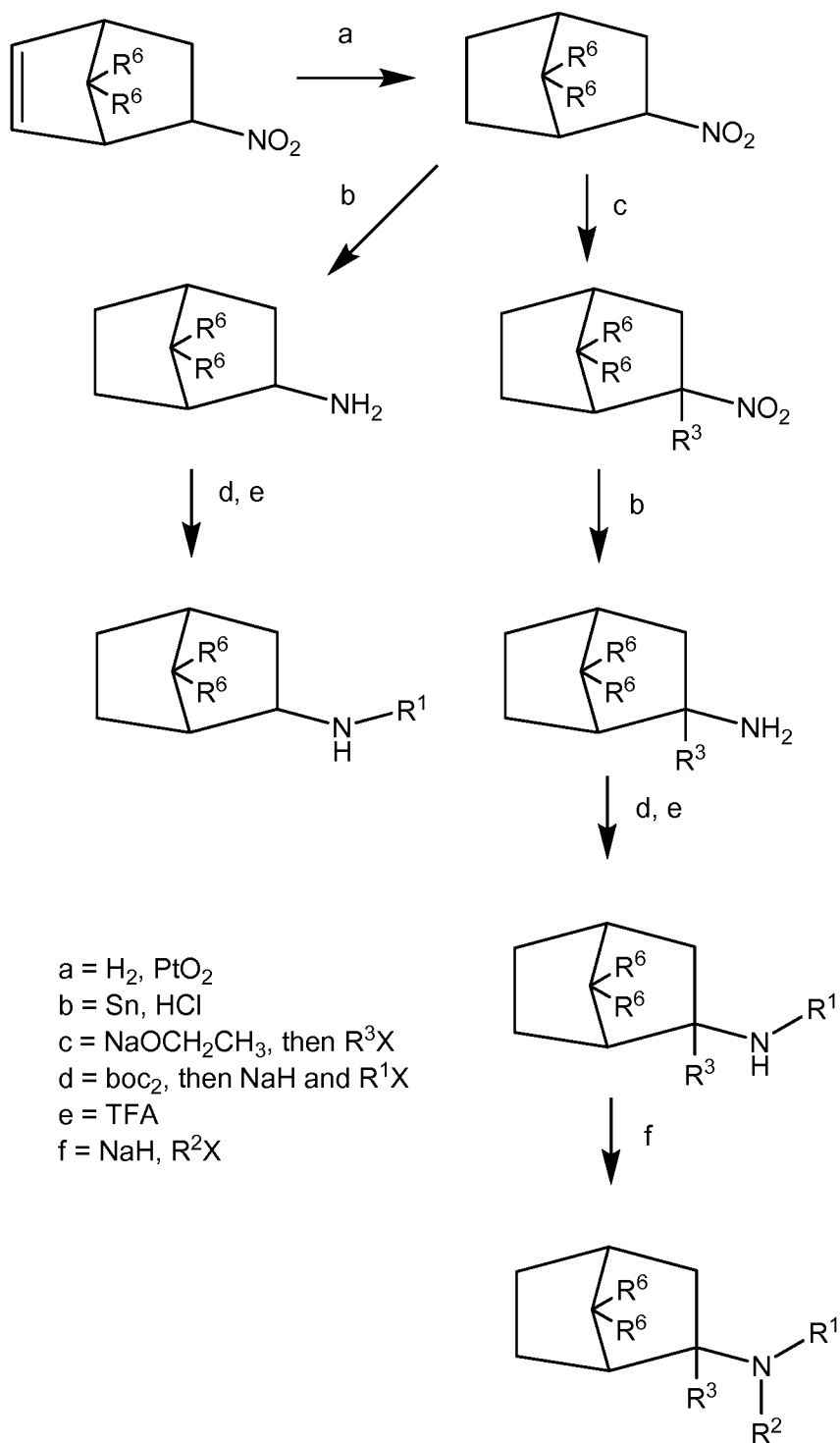
Varying the reactants in the Diels-Alder reaction results in other adducts which are also useful as starting materials for synthesis of compounds of Formulas IV and V. Thus, the use of 5,5-dialkylcyclopentadienes gives rise to the corresponding 7,7-dialkyl-5-nitrobicyclo[2.2.1]hept-2-enes (Scheme 2, R^6 is alkyl) (see, for instance, Eilbracht et al., *Tetrahedron Lett.* 2225-2228 (1976) and Burnell et al., *Can. J. Chem.* 65(1): 154 (1987). The reactions described in the preceding paragraph (hydrogenation of the alkene, alkylation adjacent to the nitro group, reduction of the nitro group to the amine, and alkylation of the primary amine to give secondary and tertiary amines) can be performed on these 7,7-dialkyl Diels-Alder adducts, producing compounds of Formula IV.

The dieneophile can also be varied. Thus, 1-nitropropene and 1-nitro-2-methylpropene also react with cyclopentadiene to give the corresponding methylated Diels-Alder adducts, 6-methyl-5-nitrobicyclo[2.2.1]hept-2-ene and 6,6-dimethyl-5-nitrobicyclo[2.2.1]hept-2-ene (see, for instance, Noyce, *J. Amer. Chem. Soc.* 73: 20 (1951) and Van Tamelen and Thiede, *J. Amer. Chem. Soc.* 74: 2615 (1952). These nitroalkenes can be utilized similarly to 5-nitrobicyclo[2.2.1]hept-2-ene in the generation of compounds of Formula IV.

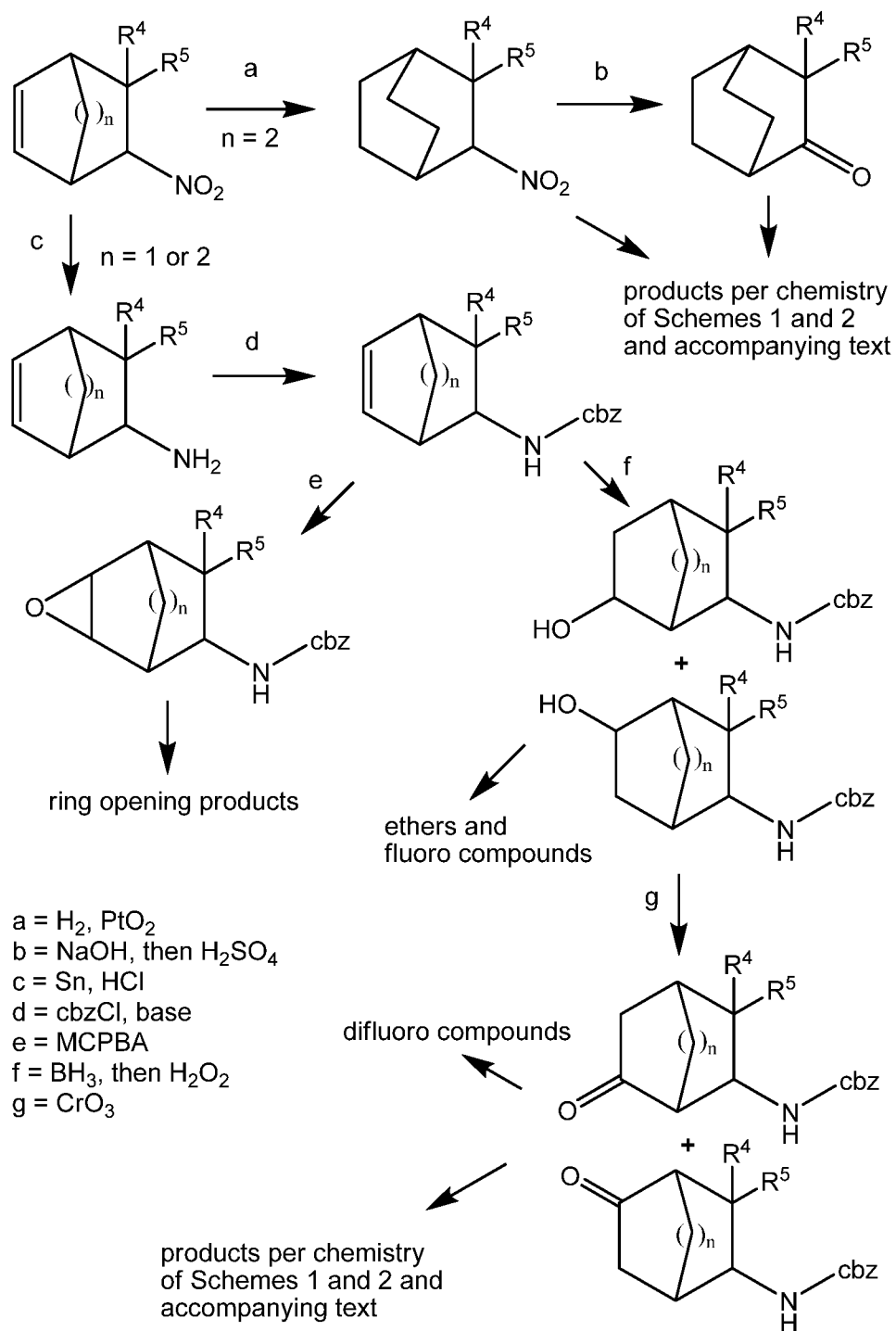
As shown in Scheme 3, Diels-Alder adducts of the nitroethylene + cyclic diene kind can be used to access a variety of compounds of Formula IV. For instance, reaction of 1-nitro-2-methylpropene with 1,3-cyclohexadiene will generate 6,6-dimethyl-5-nitrobicyclo[2.2.2]oct-2-ene, a starting material for the reactions shown in Scheme 3. Thus, 6,6-dimethyl-5-nitrobicyclo[2.2.2]oct-2-ene can be hydrogenated to give 3,3-dimethyl-2-nitrobicyclo[2.2.2]octane and subsequently converted, via the Nef reaction, to 3,3-dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-one. As illustrated in Schemes 1 and 2, each of the latter two compounds can be further transformed to give intermediates useful in the synthesis of compounds of Formula IV. For instance, 3,3-dimethyl-2-nitrobicyclo[2.2.2]octane can be alkylated adjacent to the nitro group (chemistry that is illustrated in Scheme 2), and

dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-one can be converted into the corresponding exocyclic alkene (chemistry that is illustrated in Scheme 1). Each of these products can then be further transformed, using chemistry illustrated in Schemes 1 and 2, to compounds of Formula IV.

Scheme 2



Scheme 3



A variety of substituent groups can be installed, at various positions, in
 5 either the bicyclo[2.2.1]heptane or bicyclo[2.2.2]octane examples of
 compounds of Formula IV. For example, as shown in Scheme 3, the Diels-

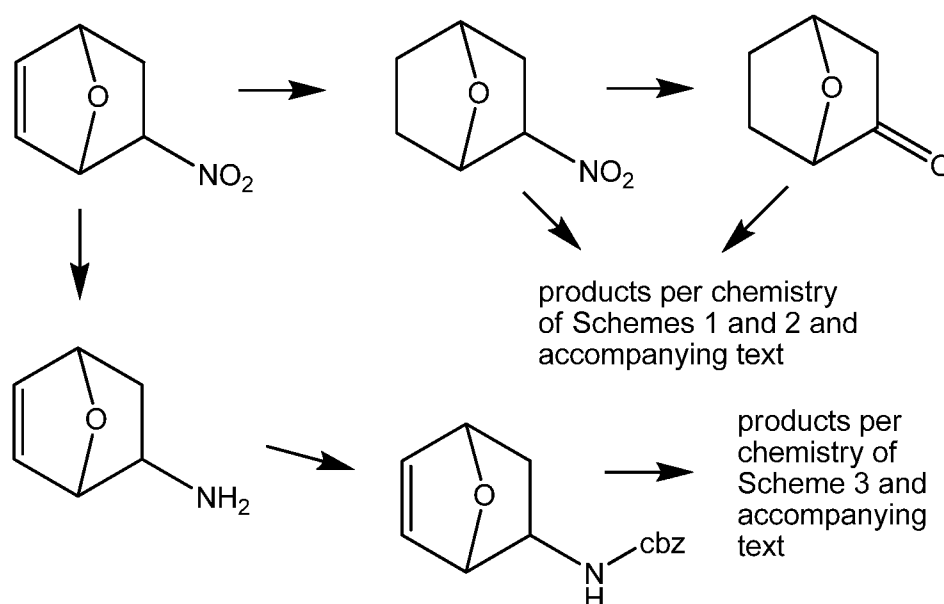
Alder adducts (nitro compounds) of either ring size ($n = 1$ and 2 , respectively; R^4 and R^5 defined as before) can be reduced to the corresponding amine compounds (by treatment with tin and hydrochloric acid) which are then protected as their benzylcarbamates (by treatment with benzylchloroformate and base). The alkene functionality can then be used to install various substituents on the ring, through reactions characteristic of alkenes. For example, as shown in Scheme 3, reaction of the alkene containing, benzylcarbamate (cbz) protected amine with *m*-chloroperoxybenzoic acid (or some similar peroxyacid) will produce the corresponding epoxide, which can then react with various nucleophiles to produce compounds resulting from epoxide ring opening. Such nucleophiles include fluoride, alkoxide and aryloxy, producing fluoro alcohols, alkoxy alcohols and aryloxy alcohols, respectively. De-protection of the amine functionality (removal of the cbz protecting group) then leads to compounds of Formula V.

In another example of the utility of the alkene moiety in the installation of substituents, reaction of the alkene containing, benzylcarbamate protected amine with borane, followed by hydrogen peroxide, will produce regioisomeric alcohols (as shown in Scheme 3). These can subsequently be oxidized to give the corresponding ketones. The alcohols can be converted into either fluoro compounds or ethers of various kinds. Removal of the cbz group (typically accomplished by hydrogenation) will produce compounds of Formula V. The ketones can be converted, using chemistry illustrated in Schemes 1 and 2, into a variety of intermediates which, upon de-protection of the amino group, become compounds of Formula V. The ketone intermediates can also be reacted with sulfur tetrafluoride or (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST) (for example, see Golubev et al., *Tetrahedron Lett.* 45: 1445 (2004)), producing the corresponding geminal difluorides.

Yet another variation on the Diels-Alder reaction makes use of furan as the diene component. Thus, as described by Eggelte et al. (*Heterocycles* 4(1): 19-22 (1976)), reaction of nitroethylene with furan gives 5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ene, which can then be converted into the saturated nitroalkane (2-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane) and the ketone (7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one) (see Scheme 4). As illustrated in Schemes 1 and 2 (and described in the accompanying text), the nitroalkane and ketone intermediates can be transformed into a variety of compounds using reactions well known to those of skill in organic synthesis. In the case of the

nitroalkane and ketone intermediates derived from furan (containing the bridging oxygen), chemistry similar to that shown in Schemes 1 and 2 will produce compounds of Formula VI (see Scheme 4). Also, the alkene functionality can be used introduce substituents, as illustrated in Scheme 3 and described in the accompanying text. Thus, chemistry similar to that shown in Scheme 3 can be performed on the oxygen bridged intermediates to generate compounds of Formula VI (see Scheme 4). Finally, it is also worth noting that commercially available materials, such as cantharidic acid, can serve as starting materials for synthesis of compounds of Formula VI.

10

Scheme 4

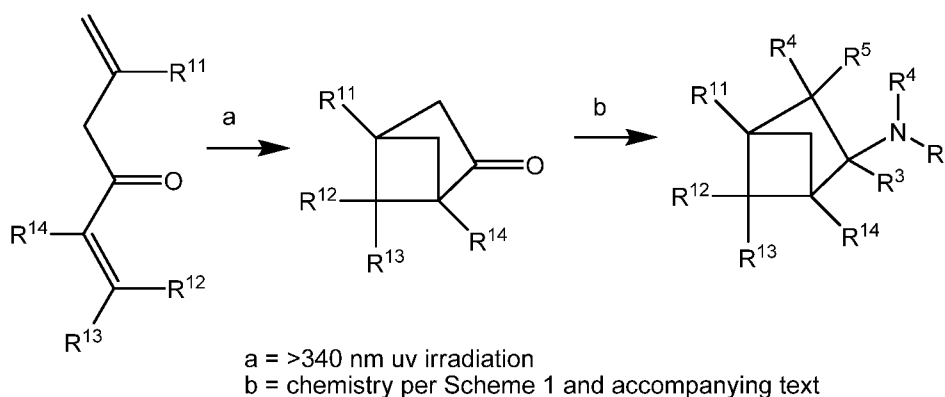
Compounds of Formula VII can be made as illustrated in Scheme 5. Thus, as reported by Wolff and Agosta, J. Amer. Chem. Soc. 105(5): 1292 (1983), Crimmins and Reinhold, Organic Reactions 44 (1993), and others, ultraviolet irradiation (typically >340 nm) of 1,5-hexadien-3-ones produces bicyclo[2.1.1]hexan-2-ones. This photochemical 2 + 2 cycloaddition is quite tolerant to alkyl substituents on the alkene moieties of the 1,5-hexadien-3-ones (R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ in Scheme 5), and the bicyclo[2.1.1]hexan-2-ones thus produced can be transformed, using chemistry illustrated in Scheme 1 and described in the accompanying text (e.g., alkylations alpha to the ketone carbonyl, Wittig olefination, addition of an organometallic reagent to the

15

20

carbonyl, Ritter reaction, alkylation of primary to secondary and tertiary amines), into compounds of Formula VII.

Scheme 5



5

The chemistry in Schemes 1-5 and the accompanying text is illustrative of that which can be used to produce compounds of Formulas I-VII. Such chemistry can be employed in a variety of reaction sequences, including but not restricted by, those expressly drawn or described. Other analogous chemistry, also well known to those of skill in the art of organic synthesis, can be used to make compounds of Formulas I-VII. It is also noteworthy that reagents incorporating various isotopes, both stable and radioactive, of the atoms involved can be used. Thus, in the case of compounds of Formulas I-VII, those analogs incorporating such isotopes as deuterium (D or ^2H), tritium (T or ^3H), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , and ^{18}F can be accomplished. Reagents containing one or more deuterium atoms are particularly readily available, either commercially (e.g., iodomethane, methyllithium, deuterium gas, various metal deuteride reducing agents) or via routine transformation of commercially available materials. Thus, the incorporation of deuterium into compounds of Formulas I-VII is particularly straightforward.

III. Pharmaceutical Compositions

Although it is possible to administer the compound of the present invention in the form of a bulk active chemical, it is preferred to administer the compound in the form of a pharmaceutical composition or formulation. Thus, one aspect the present invention includes pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of Formulas I-VII and/or pharmaceutically acceptable salts thereof and one or more pharmaceutically

25

acceptable carriers, diluents, or excipients. Another aspect of the invention provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition including admixing one or more compounds of Formulas I-VII and/or pharmaceutically acceptable salts thereof with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

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

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

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

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

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

The compounds of the present invention may be used in the treatment of a variety of disorders and conditions and, as such, may be used in

combination with a variety of other suitable therapeutic agents useful in the treatment or prophylaxis of those disorders or conditions. Thus, one embodiment of the present invention includes the administration of the compound of the present invention in combination with other therapeutic compounds. For example, the compound of the present invention can be used in combination with other NNR ligands (such as varenicline), allosteric modulators of NNRs, antioxidants (such as free radical scavenging agents), antibacterial agents (such as penicillin antibiotics), antiviral agents (such as nucleoside analogs, like zidovudine and acyclovir), anticoagulants (such as warfarin), anti-inflammatory agents (such as NSAIDs), anti-pyretics, analgesics, anesthetics (such as used in surgery), acetylcholinesterase inhibitors (such as donepezil and galantamine), antipsychotics (such as haloperidol, clozapine, olanzapine, and quetiapine), immuno-suppressants (such as cyclosporin and methotrexate), neuroprotective agents, steroids (such as steroid hormones), corticosteroids (such as dexamethasone, prednisone, and hydrocortisone), vitamins, minerals, nutraceuticals, anti-depressants (such as imipramine, fluoxetine, paroxetine, escitalopram, sertraline, venlafaxine, and duloxetine), anxiolytics (such as alprazolam and buspirone), anticonvulsants (such as phenytoin and gabapentin), vasodilators (such as prazosin and sildenafil), mood stabilizers (such as valproate and aripiprazole), anti-cancer drugs (such as anti-proliferatives), antihypertensive agents (such as atenolol, clonidine, amlodipine, verapamil, and olmesartan), laxatives, stool softeners, diuretics (such as furosemide), anti-spasmodics (such as dicyclomine), anti-dyskinetic agents, and anti-ulcer medications (such as esomeprazole). Such a combination of pharmaceutically active agents may be administered together or separately and, when administered separately, administration may occur simultaneously or sequentially, in any order. The amounts of the compounds or agents and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired therapeutic effect. The administration in combination of a compound of the present invention with other treatment agents may be in combination by administration concomitantly in: (1) a unitary pharmaceutical composition including both compounds; or (2) separate pharmaceutical compositions each including one of the compounds. Alternatively, the combination may be administered separately in a sequential manner wherein one treatment agent is administered first and the other second. Such sequential administration may be close in time or remote in time.

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

IV. Method of Using Pharmaceutical Compositions

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

CNS Disorders

The compounds and their pharmaceutical compositions are useful in the treatment or prevention of a variety of CNS disorders, including neurodegenerative disorders, neuropsychiatric disorders, neurologic disorders, and addictions. The compounds and their pharmaceutical compositions can be used to treat or prevent cognitive deficits and dysfunctions, age-related and otherwise; attentional disorders and dementias, including those due to infectious agents or metabolic disturbances; to provide neuroprotection; to treat convulsions and multiple cerebral infarcts; to treat mood disorders, compulsions and addictive behaviors; to provide analgesia; to control inflammation, such as mediated by cytokines and nuclear factor kappa B; to treat inflammatory disorders; to provide pain relief; and to treat

infections, as anti-infectious agents for treating bacterial, fungal, and viral infections. Among the disorders, diseases and conditions that the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention can be used to treat or prevent are: age-associated memory impairment (AAMI), mild
5 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
10 (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
15 Parkinson's disease, postencephalitic parkinsonism, parkinsonism-dementia of Gaum, frontotemporal dementia Parkinson's Type (FTDP), Pick's disease, Niemann-Pick's Disease, Huntington's Disease, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, spastic dystonia, hyperkinesia, progressive supranuclear palsy, progressive supranuclear paresis, restless leg syndrome, Creutzfeld-Jakob
20 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
25 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.

30 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
35 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, 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 disorder, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder and generalized anxiety disorder due to a general medical condition, mood disorders, including but not limited to major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar depression, bipolar mania, bipolar I disorder, depression associated with manic, depressive or mixed episodes, bipolar II disorder, cyclothymic disorder, and mood disorders due to general medical conditions, sleep disorders, including but not limited to dyssomnia disorders, primary insomnia, primary hypersomnia, narcolepsy, parasomnia disorders, nightmare disorder, sleep terror disorder and sleepwalking disorder, mental retardation, learning disorders, motor skills disorders, communication disorders, pervasive developmental disorders, attention-deficit and disruptive behavior disorders, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, feeding and eating disorders of infancy, childhood, or adults, tic disorders, elimination disorders, substance-related disorders, including but not limited to substance dependence, substance abuse, substance intoxication, substance withdrawal, alcohol-related disorders, amphetamine or amphetamine-like-related disorders, caffeine-related disorders, cannabis-related disorders, cocaine-related disorders, hallucinogen-related disorders, inhalant-related disorders, nicotine-related disorders, opioid-related disorders, phencyclidine or phencyclidine-like-related disorders, and sedative-, hypnotic- or anxiolytic-related disorders, personality disorders, including but not limited to obsessive-compulsive personality disorder and impulse-control disorders. Cognitive performance may be assessed with a validated cognitive scale, such as, for example, the cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog). One measure of the effectiveness of the compounds of the present invention in improving cognition may include measuring a patient's degree of change according to such a scale.

Regarding compulsions and addictive behaviors, the compounds of the present invention may be used as a therapy for nicotine addiction and for

other brain-reward disorders, such as substance abuse including alcohol addiction, illicit and prescription drug addiction, eating disorders, including obesity, and behavioral addictions, such as gambling, or other similar behavioral manifestations of addiction.

5 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
10 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
15 skeletal muscle.

 Compounds of Formulas I-VII, when employed in effective amounts, are believed to modulate the activity of nicotinic receptors by blockade, to various degrees, of the nicotinic ion channel. Thus, the present invention is believed to provide compounds useful as non-competitive channel blockers for a
20 variety of diseases and conditions. These compounds are believed to be relatively selective in their blockade of nicotinic ion channels, such that side effects associated with blockade of other ion channels are avoided. 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
25 therapy herein described.

 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
30 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
35 mechanism is known as the "cholinergic anti-inflammatory pathway" (see, for example, Tracey, "The Inflammatory Reflex," *Nature* 420: 853-9 (2002)). Excessive inflammation and tumor necrosis factor synthesis cause morbidity

and even mortality in a variety of diseases. These diseases include, but are not limited to, endotoxemia, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, asthma, atherosclerosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and inflammatory bowel disease.

- 5 Inflammatory conditions that can be treated or prevented by administering the compounds described herein include, but are not limited to, chronic and acute inflammation, psoriasis, endotoxemia, gout, acute pseudogout, acute gouty arthritis, arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, allograft rejection, chronic transplant rejection, asthma, atherosclerosis, 10 mononuclear-phagocyte dependent lung injury, idiopathic pulmonary fibrosis, atopic dermatitis, chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome, acute chest syndrome in sickle cell disease, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, Crohn's disease, ulcers, ulcerative colitis, acute cholangitis, aphthous stomatitis, cachexia, pouchitis, 15 glomerulonephritis, lupus nephritis, thrombosis, and graft vs. host reaction.

Inflammatory Response Associated with Bacterial and/or Viral Infection

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

- Cytokine expression is mediated by NNRs, and can be inhibited by 25 administering agonists or partial agonists of these receptors. Those compounds described herein that are agonists or partial agonists of these receptors can therefore be used to minimize the inflammatory response associated with bacterial infection, as well as viral and fungal infections. Examples of such bacterial infections include anthrax, botulism, and sepsis. 30 Some of these compounds may also have antimicrobial properties. Furthermore, the compounds can be used in the treatment of Raynaud's disease, namely viral-induced painful peripheral vasoconstriction.

- These compounds can also be used as adjunct therapy in combination with existing therapies to manage bacterial, viral and fungal 35 infections, such as antibiotics, antivirals and antifungals. Antitoxins can also be used to bind to toxins produced by the infectious agents and allow the bound toxins to pass through the body without generating an inflammatory

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

5 Pain

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

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

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
30 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.

35 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).

5 Representative tumor types that can be treated using the compounds described herein include SCLC, 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
10 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
15 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,
20 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
25 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
30 targeted to the tumor site. For example, the compounds can be administered 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
35 surrounding tumors and administer the compounds locally to the tumor. Such drug delivery devices are known in the art.

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

Compounds of the present invention may be used to treat bacterial infections and dermatologic conditions, such as pemphigus foliaceus, pemphigus vulgaris, and other disorders, such as acantholysis, where autoimmune responses with high ganglionic NNR antibody titer is present. In these disorders, and in other autoimmune diseases, such as Myasthenia Gravis, the Fab fragment of the antibody binds to the NNR receptor (crosslinking 2 receptors), which induces internalization and degradation.

Diagnostic Uses

The compounds can be used in diagnostic compositions, such as probes, particularly when they are modified to include appropriate labels. 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. 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.

V. Biological Assays

Characterization of Interactions at Nicotinic Acetylcholine Receptors

Materials and methods

Cell lines. SH-EP1-human $\alpha 4\beta 2$ (Eaton *et al.*, 2003), SH-EP1-human $\alpha 4\beta 4$ (Gentry *et al.*, 2003) and SH-EP1- $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ (Grinevich *et al.*, 2005) cell lines were obtained from Dr. Ron Lukas (Barrow Neurological Institute). The SH-EP1 cell lines, PC12, SH-SY5Y and TE671/RD cells were maintained in proliferative growth phase in Dulbecco's modified Eagle's medium (Invitrogen, Carlsbad, California) with 10% horse serum (Invitrogen), 5% fetal bovine serum (HyClone, Logan UT), 1 mM 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) were maintained in proliferative growth phase in Dulbecco's

modified Eagle's medium (Invitrogen) with 10% fetal bovine serum (HyClone, Logan, UT), 1mM sodium pyruvate, 4 mM L-glutamine, 0.6 mg/mL geneticin; 0.5 mg/ml zeocin. GH4C1-rat T6'S $\alpha 7$ cells recombinantly express the T6'S mutant rat $\alpha 7$ gene (Placzek et al., 2005). The T6'S mutant rat $\alpha 7$ gene construct in pCIneo was obtained from Roger L. Papke (U. of Florida) and subcloned into pCEP4. The plasmid construct was transfected into GH4C1 cells, and a stable clone was isolated under hygromycin selection. The GH4C1-rat T6'S $\alpha 7$ cells were maintained in proliferative growth phase in Ham's F10 with L-glutamine, 10% horse serum, 5% fetal bovine serum and 0.15 mg/mL of 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 (11 mM KCl, 6 mM KH_2PO_4 , 137 mM NaCl, 8 mM Na_2HPO_4 , 20 mM HEPES (free acid), 5 mM iodoacetamide, 1.5 mM EDTA, 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 re-suspended in 20 volumes of ice-cold water. After 60 minute incubation at 4°C , a new pellet was collected by centrifugation at 40,000 g for 20 minutes at 4°C . The final pellet was re-suspended 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 re-suspended in Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, pH 7.4 (PBS, Invitrogen) to a final concentration of 2-3 mg protein/mL. Protein concentrations were determined using the Pierce BCA Protein Assay kit (Pierce Biotechnology, Rockford, IL), with bovine serum albumin as the standard.

Preparation of membranes from clonal cell lines. Cells were harvested in ice-cold PBS, pH 7.4, then homogenized with a Polytron (Kinematica GmbH, Switzerland). Homogenates were centrifuged at 40,000g for 20 minutes (4°C). The pellet was re-suspended 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 adapted from published procedures (Lippiello and Fernandes 1986; Davies et al., 1999). In brief, membranes were reconstituted from frozen stocks and incubated for 2 h on ice in 150 μ l assay buffer (PBS) in the presence of competitor compound (0.001 nM to 100 μ M) and radioligand. [3 H]-nicotine (L-(-)-[N-methyl- 3 H]-nicotine, 69.5 Ci/mmol, Perkin-Elmer Life Sciences, Waltham, MA) was used for human $\alpha 4\beta 2$ binding studies. [3 H]-epibatidine (52 Ci/mmol, Perkin-Elmer Life Sciences) was used for binding studies at the other nicotinic receptor subtypes. L-[Benzilic-4,4- 3 H] Quinuclidynyl Benzilate ([3 H]QNB) was used for muscarinic receptor binding studies. Membrane source, radioligand and radioligand concentration for each receptor target are listed in Table 1. 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-specific binding. Filters were washed 3 times with ice-cold PBS and the retained radioactivity was determined by liquid scintillation counting.

Table 2. Binding Parameters

Binding target	Membrane Source	Radioligand	Radioligand concentration (nM)
Nicotinic, rat $\alpha 4\beta 2$	Rat cortex	[3 H]epibatidine	0.1
Nicotinic, human $\alpha 4\beta 2$	SH-EP1-Human $\alpha 4\beta 2$ cells	[3 H]nicotine	2
Nicotinic, human $\alpha 4\beta 4$	SH-EP1-Human $\alpha 4\beta 4$ cells	[3 H]epibatidine	0.25
Nicotinic, human $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$	SH-EP1-Human $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ cells	[3 H]epibatidine	0.5
Nicotinic, human $\alpha 7$	HEK Human $\alpha 7$ /RIC3	[3 H]epibatidine	10
Nicotinic, human $\alpha 3\beta 4\alpha 5$	SH-SY5Y cells	[3 H]epibatidine	1
Nicotinic, human $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$	TE671/RD cells	[3 H]epibatidine	10
Nicotinic, rat $\alpha 3\beta 4$	PC12 cells	[3 H]epibatidine	0.6
Muscarinic, M1, M2	Rat cortex	[3 H]QNB	2
Muscarinic, M3	TE671/RD cells	[3 H]QNB	1

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

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).

Calcium Flux Functional Assays

- 5 Twenty-four to forty-eight hours prior to each experiment, cells were plated in 96 well black-walled, clear bottom plates (Corning, Corning, NY) at 60 - 100,000 cells/well. On the day of the experiment, growth medium was gently removed, 200 μ L 1X FLIPR Calcium 4 Assay reagent (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) in assay buffer (20mM HEPES, 7 mM TRIS base, 4 mM
- 10 CaCl_2 , 5 mM D-glucose, 0.8 mM MgSO_4 , 5 mM KCl, 0.8 mM MgCl_2 , 120 mM N-methyl D-glucamine, 20 mM NaCl, pH 7.4 for SH-EP1-human $\alpha 4\beta 2$ cells or 10 mM HEPES, 2.5 mM CaCl_2 , 5.6 mM D-glucose, 0.8 mM MgSO_4 , 5.3 mM KCl, 138 mM NaCl, pH 7.4 with TRIS-base for all other cell lines) was added to each well and plates were incubated at 37°C for 1 hour (29°C for the 29°C-
- 15 treated SH-EP1-human $\alpha 4\beta 2$ cells). For inhibition studies, competitor compound (10 pM – 10 μ M) was added at the time of dye addition. The plates were removed from the incubator and allowed to equilibrate to room temperature. Plates were transferred to a FLIPR Tetra fluorometric imaging plate reader (Molecular Devices) for addition of compound and monitoring of
- 20 fluorescence (excitation 485 nm, emission 525 nm). The amount of calcium flux was compared to both a positive (nicotine) and negative control (buffer alone). The positive control was defined as 100% response and the results of the test compounds were expressed as a percentage of the positive control. For inhibition studies, the agonist nicotine was used at concentrations of 1 μ M
- 25 for SH-EP1-human $\alpha 4\beta 2$ and SH-EP1-human $\alpha 4\beta 4$ cells, 10 μ M for PC12 and SH-SY5Y cells, and 100 μ M for TE671/RD cells.

Neurotransmitter Release

- Dopamine release studies were performed using striatal synaptosomes obtained from rat brain as previously described (Bencherif et
- 30 al., 1998). Striatal tissue from two rats (female, Sprague-Dawley, weighing 150-250 g) was pooled and homogenized in ice-cold 0.32 M sucrose (8 mL) containing 5 mM HEPES, pH 7.4, using a glass/glass homogenizer. The tissue was then centrifuged at 1,000 x g for 10 minutes. The pellet was discarded and the supernatant was centrifuged at 12,500 x g for 20 minutes.
- 35 The resulting pellet was re-suspended in ice-cold perfusion buffer containing monoamine oxidase inhibitors (128 mM NaCl, 1.2 mM KH_2PO_4 , 2.4 mM KCl,

3.2 mM CaCl_2 , 1.2 mM MgSO_4 , 25 mM HEPES, 1 mM ascorbic acid, 0.02 mM pargyline HCl and 10 mM glucose, pH 7.4) and centrifuged for 15 minutes at 23,000 x g. The final pellet was re-suspended in perfusion buffer (2 mL) for immediate use.

5 The synaptosomal suspension was incubated for 10 minutes in a 37°C shaking incubator to restore metabolic activity. [^3H]Dopamine ([^3H]DA, specific activity = 28.0 Ci/mmol, NEN Research Products) was added at a final concentration of 0.1 μM and the suspension was incubated at 37°C for another 10 minutes. Aliquots of perfusion buffer (100 μL) and tissue (100 μL)
10 were loaded into the suprafusion chambers of a Brandel Suprafusion System (series 2500, Gaithersburg, MD). Perfusion buffer (room temperature) was pumped into the chambers at a rate of approximately 0.6 mL/min for a wash period of 8 min. Competitor compound (10 pM – 100 nM) was applied in the perfusion stream for 8 minutes. Nicotine (10 μM) was then applied in the
15 perfusion stream for 48 seconds. Fractions (12 seconds each) were continuously collected from each chamber throughout the experiment to capture basal release and agonist-induced peak release and to re-establish the baseline after the agonist application. The perfusate was collected directly into scintillation vials, to which scintillation fluid was added. Released
20 [^3H]DA was quantified by scintillation counting. For each chamber, the integrated area of the peak was normalized to its baseline. Release was expressed as a percentage of release obtained with control nicotine in the absence of competitor. Within each assay, each test compound concentration was replicated using 2 chambers; replicates were
25 averaged. The compound concentration resulting in half maximal inhibition (IC_{50}) of specific ion flux was defined.

Patch Clamp Electrophysiology

Cell Handling. After removal of GH4C1-rat T6'S $\alpha 7$ cells from the incubator, medium was aspirated, cells trypsinized for 3 minutes, gently triturated to
30 detach them from the plate, washed twice with recording medium, and re-suspended in 2 ml of external solution (see below for composition). Cells were placed in the Dynaflo chip mount on the stage of an inverted Zeiss microscope (Carl Zeiss Inc., Thornwood, NY). On average, 5 minutes was necessary before the whole-cell recording configuration was established. To
35 avoid modification of the cell conditions, a single cell was recorded per single load. To evoke short responses, agonists were applied for 0.5 s using a

Dynaflow system (Celletricon, Inc., Gaithersburg, MD), where each channel delivered pressure-driven solutions at either 50 or 150 psi.

Electrophysiology. Conventional whole-cell current recordings were used.

Glass microelectrodes (5-10 M Ω resistance) were used to form tight seals (>1
5 G Ω) on the cell surface until suction was applied to convert to conventional whole-cell recording. The cells were then voltage-clamped at holding potentials of -60 mV, and ion currents in response to application of ligands were measured. Whole-cell currents recorded with an Axon 700A amplifier were filtered at 1 kHz and sampled at 5 kHz by an ADC board 1440
10 (Molecular Devices). Whole-cell access resistance was less than 20 M Ω . Data acquisition of whole-cell currents was done using a Clampex 10 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), and the results were plotted using Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). The experimental data are presented as the mean $\pm$ S.E.M., and comparisons of different conditions
15 were analyzed for statistical significance using Student's *t* and Two Way ANOVA tests. All experiments were performed at room temperature ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). Concentration-response profiles were fit to the Hill equation and analyzed using Prism 5.0.

Solutions and Drug Application. The standard external solution contained:
20 120 mM NaCl, 3 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 25 mM D-glucose, and 10 mM HEPES and was adjusted to pH 7.4 with Tris base. Internal solution for whole-cell recordings consisted of: 110 mM Tris phosphate dibasic, 28 mM Tris base, 11 mM EGTA, 2 mM MgCl₂, 0.1 mM CaCl₂, and 4 mM Mg-ATP, pH 7.3. (Liu et al., 2008). To initiate whole-cell current responses,
25 compounds were delivered by moving cells from the control solution to agonist-containing solution and back so that solution exchange occurred within ~50 ms (based on 10–90% peak current rise times). Intervals between compound applications (0.5–1 min) were adjusted specifically to ensure the stability of receptor responsiveness (without functional rundown), and the
30 selection of pipette solutions used in most of the studies described here was made with the same objective. (-)-Nicotine and acetylcholine (ACh), were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). All drugs were prepared daily from stock solutions.

To determine the inhibition of ACh induced currents by compounds of
35 the present invention, we established a stable baseline recording applying 70 μM ACh (usually stable 5-10 consecutive applications). Then ACh (70 μM) was co-applied with test compound in a concentration range of 1 nM to 10

μM. Since tail of the current (current measured at the end of 0.5 s ACh application) underwent the most profound changes, inhibition and recovery plots represent amplitude of tail current.

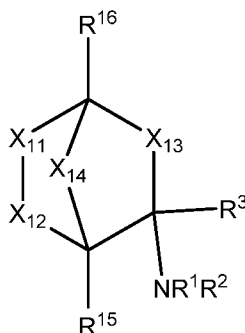
5 The specific pharmacological responses observed may vary according to and depending on the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in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

10 Although specific embodiments of the present invention are herein illustrated and described in detail, the invention is not limited thereto. The above detailed descriptions are provided as exemplary of the present invention and should not be construed as constituting any limitation of the invention.

15 Modifications will be obvious to those skilled in the art, and all modifications that do not depart from the spirit of the invention are intended to be included with the scope of the appended claims.

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



5

Formula I

wherein

each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

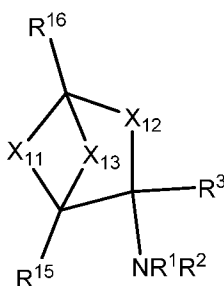
10 each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

15 each of X^{11} , X^{12} , X^{13} , and X^{14} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Formula II:



Formula II

20 wherein

each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

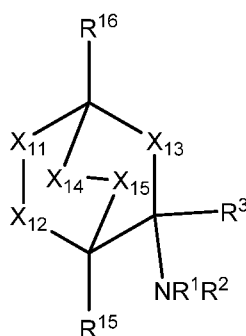
each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

- each of X^{11} , X^{12} , and X^{13} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound of Formula III:



Formula III

wherein

each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;

- each of R^{15} and R^{16} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

R^3 is H or C_{1-6} alkyl;

- each of X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , and X^{15} individually is $-(CR^4R^5)-$, where each of R^4 and R^5 is individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of claims 1-3, wherein optionally substituted is substitution with one or more C_{1-6} alkyl, halogen, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy.

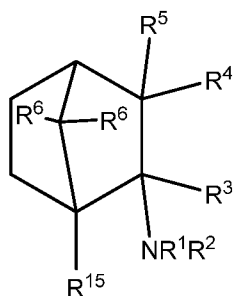
5. The compound of and one of claims 1 - 4, wherein R^1 is H and R^2 is C_{1-6} alkyl.

6. The compound of any one of claims 1 - 5, wherein R^3 is C_{1-6} alkyl.

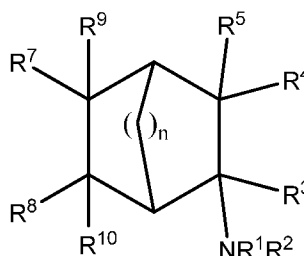
7. The compound of any one of claims 1 - 4, wherein each of R^1 and R^2 are C_{1-6} alkyl.

8. The compound of claim 7, wherein R^3 is C_{1-6} alkyl.

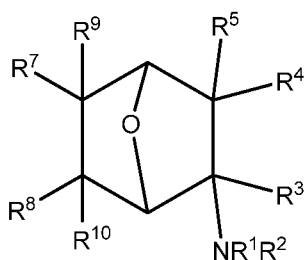
9. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 1 – 8 and a pharmaceutically acceptable carrier.
10. A method for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by a neuronal nicotinic receptor comprising the administration of a compound as claimed in any one of claims 1 – 8.
11. The method of claim 10, wherein the disease or condition is hypertension, nicotine addiction, depression, or anxiety.
12. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 – 8, for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by a neuronal nicotinic receptor.
13. The use of claim 12, wherein the disease or condition is hypertension, nicotine addiction, depression, or anxiety.
14. A compound as claimed in any one of claims 1 – 8, for use as an active therapeutic substance.
15. A compound as claimed in any one of claims 1 – 8, for use in the treatment or prevention of a disease or condition mediated by a neuronal nicotinic receptor.
16. The compound of claim 14 or 15, wherein the disease or condition is hypertension, nicotine addiction, depression, or anxiety.
17. A compound of Formulae IV, V, VI, or VII:



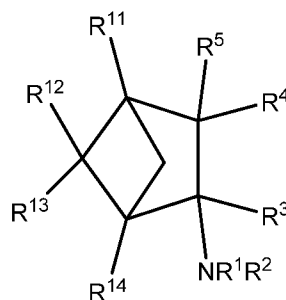
Formula IV



Formula V



Formula VI



Formula VII

wherein

- each of R^1 and R^2 individually is H, C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 combine with the nitrogen atom to which they are attached to form a 3- to 8-membered ring, which ring may be optionally substituted;
- each of R^3 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , and R^{14} is H or C_{1-6} alkyl;
- n is 1 or 2;
- each of R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} individually is H, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy;
- R^{15} is H or methyl;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
18. The compound of claim 17, wherein optionally substituted is substitution with one or more C_{1-6} alkyl, halogen, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, or C_{6-14} aryloxy.
19. The compound of claims 17 or 18, wherein R^1 is H and R^2 is C_{1-6} alkyl.
20. The compound of any one of claims 17-19, wherein R^3 is C_{1-6} alkyl.
21. The compound of claims 17 or 18, wherein each of R^1 and R^2 are C_{1-6} alkyl.
22. The compound of claim 21, wherein R^3 is C_{1-6} alkyl.
23. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 17-22 and a pharmaceutically acceptable carrier.
24. A method for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by a neuronal nicotinic receptor comprising the administration of a compound as claimed in any one of claims 17-22.
25. The method of claim 24, wherein the disease or condition is hypertension, nicotine addiction, depression, or anxiety.
26. Use of a compound as claimed in any one of claims 17-22, for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition mediated by a neuronal nicotinic receptor.

27. The use of claim 26, wherein the disease or condition is hypertension, nicotine addiction, depression, or anxiety.

28. A compound as claimed in any one of claims 17-22, for use as an active therapeutic substance.

5 29. A compound as claimed in any one of claims 17-22, for use in the treatment or prevention of a disease or condition mediated by a neuronal nicotinic receptor.

30. The compound of claim 28 or 29, wherein the disease or condition is hypertension, nicotine addiction, depression, or anxiety.

(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:

12 de julio de 2012 (12-07-2012)

(51) Clasificación Internacional de Patentes

C07C 211/35 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

(21) Solicitud de Patente Internacional Número:

PCT/US2012/020246

(22) Fecha de Presentación Internacional:

5 de enero de 2012 (5-01-2012)

(25) Idioma de presentación:

Inglés

(26) Idioma de publicación:

Inglés

(30) Datos de la Prioridad:

61/430.640 7 de enero 2011 (7/01/2011) 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): **AKIREDDY, Srinivasa Rao** [US/US]; 5829 Fox Point Circle, Winston-Salem, North Carolina 27104 (US). **BREINING, Scott R.** [US/US]; 2363 Rosewood Avenue, Winston-Salem, North Carolina 27103 (US). **MELVIN, Matt S.** [US/US]; 2208 Elizabeth Avenue, Winston-Salem, North Carolina 27103 (US). **MURTHY, Srinivasa V.** [US/US]; 5337 Hidden Stream Drive, Lewisville, North Carolina 27023 (US). **MAZUROV, Anatoly A.** [US/US]; 3704 Timberoak Drive, Greensboro, North Carolina 27410 (US). **BHATTI, Balwinder Singh** [US/US]; 2536 Polo Road, Winston-Salem, North Carolina 27106 (US). **STRACHAN, Jon-Paul** [GB/US]; 1871 Dunbar Place, Burlington, North Carolina 27215 (US). **HEEMSTRA, Ronald Joseph** [US/US]; 1145 Norwood Lane, Lewisville, North Carolina 27023 (US). **SHOWALTER, Todd** [US/US]; 100 Claron Court, Clemmons, North Carolina 27012 (US). **XIAO, Yunde** [US/US]; 2079 Waterford Village Drive, Clemmons, North Carolina 27012 (US). **HAMMOND, Philip S.** [US/US]; 1162 Bradley Road, Pinnacle, North Carolina 27043 (US). **MIAO, Lan** [US/US]; 226 March Ferry Road, Advance, North Carolina 27006 (US). **KOMBO, David** [CG/US]; 5324 Villas Court,



PCT

Winston-Salem, North Carolina 27103 (US). **YOHANNES, Daniel** [ER/US]; 1211 W. 4th Street, Winston-Salem, North Carolina 27101 (US). **SPEAKE, Jason** [US/US]; 1714 Woodston Drive, Winston-Salem, North Carolina 27127 (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:

-- sin informe de búsqueda internacional y se republicará cuando se reciba ese informe (Norma 48.2(g)).

(56) Título: ANTAGONISTAS NO COMPETITIVOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS

(57) Resumen de la invención: La presente invención se relaciona con compuestos que modulan receptores nicotínicos como antagonistas no competitivos, con métodos para su síntesis, con métodos para su uso y con sus composiciones farmacéuticas.

ANTAGONISTAS NO COMPETITIVOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que modulan receptores nicotínicos como antagonistas no competitivos, métodos para su síntesis, métodos para su uso, y sus composiciones farmacéuticas.

Antecedentes de la invención

Los receptores nicotínicos son blancos de una gran cantidad de compuestos exógenos y endógenos que modulan alostéricamente su función. Referirse a Arias, H. R., "Binding sites for exogenous and endogenous non-competitive inhibitors of the nicotinic acetylcholine receptor", *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Biomembranes* 1376: 173-220 (1998) y Arias, H. R., Bhumireddy, P., "Anesthetics as chemical tools to study the structure and function of nicotinic acetylcholine receptors", *Current Protein & Peptide Science* 6: 451-472 (2005). La función de receptores nicotínicos puede ser reducida o bloqueada a través de compuestos estructuralmente diferentes denominados antagonistas competitivos (revisado por Arias, H. R., Bhumireddy, P., Bouzat, C. "Molecular mechanisms and binding site locations for noncompetitive antagonists of nicotinic acetylcholine receptors", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 38: 1254-1276 (2006)).

Los antagonistas no competitivos comprenden una amplia gama de compuestos estructuralmente diferentes que inhiben la

función receptora actuando en uno o más sitios diferentes del agonista, o en el punto de unión ortostérico. Se ha demostrado que la modulación del receptor es muy compleja para la mayoría de los antagonistas no competitivos. Los mecanismos de acción y las afinidades de unión de los antagonistas no competitivos difieren entre los subtipos de receptores nicotínicos (Arias et al., 2006). Los antagonistas no competitivos pueden actuar a través de al menos dos mecanismos diferentes: un mecanismo alostérico y/o estérico.

Los mecanismos alostéricos involucran la unión de antagonistas no competitivos al receptor y la estabilización de un estado conformacional no conductivo, es decir, un estado de reposo o de desensibilización. Por el contrario, el mecanismo estérico del antagonista es concebido, de forma típica, como un bloqueo físico en el canal iónico por parte de la molécula antagonista. Los antagonistas de este último tipo son denominados bloqueadores de canal no competitivos (NCB, por sus siglas en inglés). Algunos inhiben los receptores uniéndose dentro del poro cuando el receptor se encuentra en estado abierto, lo cual bloquea físicamente la penetración de iones. Si bien algunos actúan solamente como meros bloqueadores de canal abierto, otros bloquean tanto los canales abiertos como los cerrados. Dichos antagonistas inhiben el flujo de iones a través de un mecanismo que no involucra la unión en los sitios ortoestéricos, y dichas

inhibiciones (bloqueos) pueden producirse en diversos grados.

Se ha demostrado que barbitúricos, anestésicos disociativos, antidepresivos, y ciertos esteroides inhiben receptores nicotínicos por mecanismos alostéricos, incluso el bloqueo de canal abierto y cerrado. Los estudios de barbitúricos soportan un modelo por el cual se produce la unión tanto en estado abierto como en estado cerrado de los receptores, lo que da como resultado un bloqueo del flujo de iones. Referirse a Dilger, J. P., Boguslavsky, R., Barann, M., Katz, T., Vidal, A. M., "Mechanisms of barbiturate inhibition of acetylcholine receptor channels", *Journal General Physiology* 109: 401-414 (1997). Aunque la acción inhibitoria de las anestésicos locales en conducción nerviosa es principalmente mediada por el bloqueo de canales de sodio regulados por voltaje, los receptores nicotínicos también son blancos de anestésicos locales. Referirse a Arias, H. R., "Role of local anesthetics on both cholinergic and serotonergic ionotropic receptors", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 23: 817-843 (1999) y Arias, H. R. & Blanton, M. P., "Molecular and physicochemical aspects of local anesthetics acting on nicotinic acetylcholine receptor-containing membranes", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2: 385-410 (2002).

Por ejemplo, la tetracaína se une a los canales receptores de preferencia en estado de reposo. Las anestésicos disociativos inhiben varios receptores nicotínicos de tipo

neuronal en rangos clínicos de concentración, con ejemplos tales como fenciclidina (PCP) (Connolly, J., Boulter, J., & Heinemann, S. F., Alpha 4-Beta 2 y otros subtipos de receptores de acetilcolina nicotínicos como dianas de fármacos psicoactivas o adictivas, *British Journal of Pharmacology* 105: 657-666 (1992)), cetamina (Flood, P. & Krasowski M. D., "Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels", *Anesthesiology* 92: 1418-1425 (2000); y Ho, K. K. & Flood, P., "Single amino acid residue in the extracellular portion of transmembrane segment 2 in the nicotinic alpha7 acetylcholine receptor modulates sensitivity to ketamine", *Anesthesiology* 100: 657-662 (2004)), y dizocilpina (Krasowski, M. D., & Harrison, N. L., "General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels", *Cellular and Molecular Life Sciences* 55: 1278-1303 (1999)). Los estudios indican que las anestésicas disociativas se unen a un sitio único o de superposición en el canal de iones restante, y sugieren que la posición de la cetamina/PCP se superpone en forma parcial con el punto de unión de la tetracaína en el canal receptor. La dizocilpina, también conocida como MK-801, es un anestésico y un antiepiléptico que actúa, además, como antagonista no competitivo en diferentes receptores nicotínicos. Es informado que la dizocilpina es un bloqueador de canal abierto de receptores nicotínicos neuronales $\alpha 4\beta 2$. Referirse a Buisson, B., & Bertrand, D., "Open-channel blockers at the human $\alpha 4\beta 2$

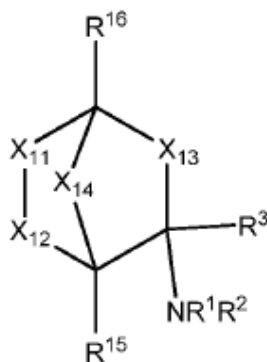
neuronal nicotinic acetylcholine receptor", *Molecular Pharmacology* 53: 555-563(1998).

Además de sus acciones conocidas sobre los sistemas de reabsorción de monoamina y serotonina, se demostró que los antidepresivos también modulan receptores nicotínicos. Los primeros estudios demostraron que los antidepresivos tricíclicos actúan como antagonistas no competitivos. Referirse a Gumilar, F., Arias, H.R., Spitzmaul, G., Bouzat, C, "Molecular mechanisms of inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by tricyclic antidepressants". *Neuropharmacology* 45: 964-76 (2003). Garcia-Colunga et al., informan que la fluoxetina, un inhibidor de reabsorción de serotonina selectiva (SSRI, por sus siglas en inglés), inhibe las corrientes de membrana provocadas por activación de receptores nicotínicos musculares o neuronales de una forma no competitiva; ya sea aumentando la velocidad de desensibilización y/o induciendo el bloqueo de canal. Referirse a Garcia-Colunga, J., Awad, J. N., & Miledi, R., "Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine" (Prozac), *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 94: 2041-2044 (1997); y Garcia-Colunga, J., Vazquez-Gomez, E., & Miledi, R., "Combined actions of zinc and fluoxetine on nicotinic acetylcholine receptors", *The Pharmacogenomics Journal* 4: 388-393 (2004). La mecamilamina, un antagonista de receptores nicotínicos no competitivos

clásico, también resulta conocido para inhibir la función receptora mediante el bloqueo del canal de ión. Referirse a Giniatullin, R.A., Sokolova, E.M., Di Angelantonio, S., Skorinkin, A., Talantova, M.V., Nistri, A. "Rapid Relief of Block by Mecamylamine of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors of Rat Chromaffin Cells In Vitro: An Electrophysiological and Modeling Study". *Molecular Pharmacology* 58: **778-787** (2000).

Resumen de la invención

La presente invención incluye compuestos de las Fórmulas I, II y III:



Fórmula I

donde

cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

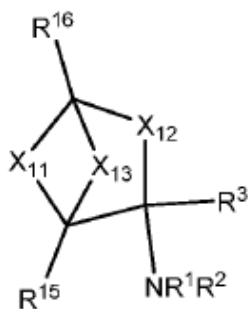
cada uno de R^{15} y R^{16} es individualmente H, halógeno,

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o ariloxi C₆₋₁₄;

R³ es H o alquilo C₁₋₆;

cada uno de X¹¹, X¹², X¹³, y X¹⁴ es individualmente -(CR⁴R⁵)-, donde cada uno de R⁴ y R⁵ es individualmente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o ariloxi C₆₋₁₄;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



Fórmula II

donde

cada uno de R¹ y R² es individualmente H, alquilo C₁₋₆, o R¹ y R² se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

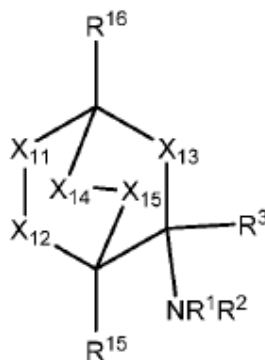
cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ es individualmente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o ariloxi C₆₋₁₄;

R³ es H o alquilo C₁₋₆;

cada uno de X¹¹, X¹², X¹³, y X¹⁴ es individualmente -(CR⁴R⁵)-,

donde cada uno de R^4 y R^5 es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



Fórmula III

donde

cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

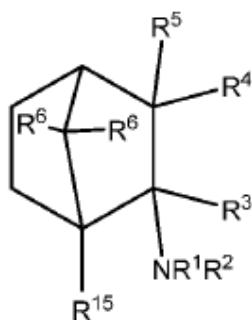
cada uno de R^{15} y R^{16} es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

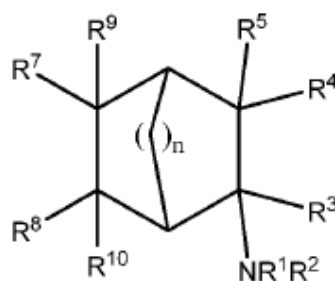
cada uno de X^{11} , X^{12} , X^{13} , y X^{14} es individualmente $-(CR^4R^5)-$, donde cada uno de R^4 y R^5 es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

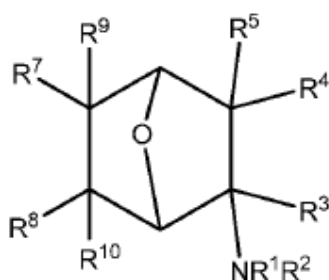
La presente invención incluye, además, compuestos como los representados por las Fórmulas IV, V, VI, y VII:



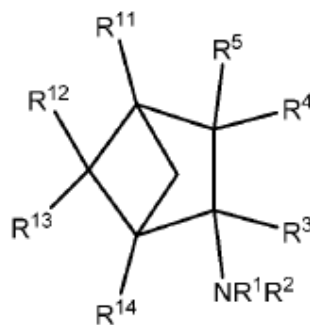
Fórmula IV



Fórmula V



Fórmula VI



Fórmula VII

donde

cada uno de R¹ y R² es individualmente H, alquilo C₁₋₆, o R¹ y R² se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

cada uno de R³, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, y R¹⁴ es H o alquilo C₁₋₆;

n es 1 o 2;

cada uno de R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es individualmente H,

halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o ailoxi C₁₋₆;

R¹⁵ es H o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, opcionalmente sustituido incluye la sustitución con uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o ariloxi C₆₋₁₄.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de una gran variedad de afecciones o trastornos, y particularmente aquellos trastornos caracterizados por disfunción de la neurotransmisión colinérgica nicotínica o la degeneración de los receptores colinérgicos nicotínicos neuronales.

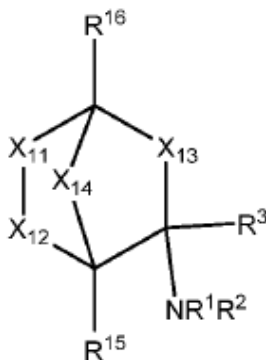
La presente invención incluye un método para el tratamiento o la prevención de trastornos o disfunciones, como los trastornos o disfunciones del Sistema Nervioso Central (SNC), y también para el tratamiento o la prevención de ciertas afecciones, por ejemplo, un método para alivio del dolor y la inflamación, en mamíferos que así lo requieran. Los métodos incluyen la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, incluso una de sus sales, o una composición

farmacéutica que incluya tales compuestos.

Descripción detallada de la invención

I. Compuestos

La presente invención incluye compuestos de las Fórmulas I, II y III:



Fórmula I

donde

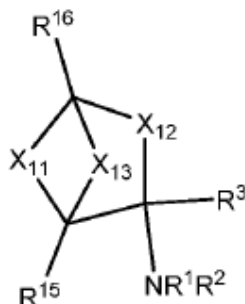
cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{15} y R^{16} es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de X^{11} , X^{12} , X^{13} , y X^{14} es individualmente $-(CR^4R^5)-$, donde cada uno de R^4 y R^5 es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



Fórmula II

donde

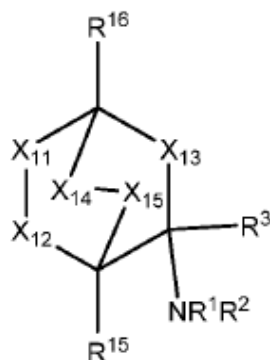
cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{15} y R^{16} es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de X^{11} , X^{12} y X^{13} es individualmente $-(CR^4R^5)-$, donde cada uno de R^4 y R^5 es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



Fórmula III

donde

cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

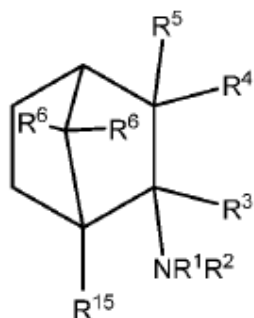
cada uno de R^{15} y R^{16} es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

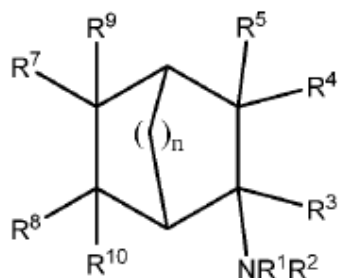
cada uno de X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , y X^{15} es individualmente - $(CR^4R^5)-$, donde cada uno de R^4 y R^5 es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

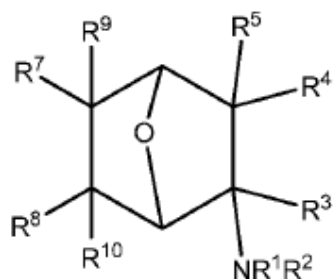
La presente invención incluye, además, compuestos como los representados por las Fórmulas IV, V, VI, y VII:



Fórmula IV



Fórmula V



Fórmula VI



Fórmula VII

donde

cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

cada uno de R^3 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} es H o alquilo C_{1-6} ;

n es 1 o 2;

cada uno de R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ailoxi C_{1-6} ;

R^{15} es H o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, opcionalmente sustituido incluye la sustitución con uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o ariloxi C₆₋₁₄.

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 afección mediada por un receptor nicotínico neuronal, específicamente mediante el uso de antagonistas no competitivos, que incluyen, sin que la enumeración sea taxativa, bloqueadores de canales, que comprenden la administración de un compuesto de la presente invención. En una forma de realización, la enfermedad o afección es una enfermedad del SNC. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es inflamación o una respuesta inflamatoria asociada con una o más de las siguientes: una infección vírica o bacteriana. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es dolor. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es neovascularización. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es hipertensión. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es otro trastorno descrito en la presente.

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 afección mediada por un receptor nicotínico neuronal, específicamente mediante el uso de antagonistas no competitivos, como bloqueadores de canales. En una forma de realización, la enfermedad o afección es una enfermedad del SNC. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es inflamación o una respuesta inflamatoria asociada con una o más de las siguientes: una infección vírica o bacteriana. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es dolor. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es neovascularización. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es hipertensión. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es otro trastorno descrito en la presente.

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para uso como principio activo terapéutico. Así, un aspecto incluye un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por un receptor nicotínico neuronal, específicamente mediante el uso de antagonistas no competitivos, como bloqueadores de canales. En una forma de realización, la enfermedad o afección es una enfermedad del SNC. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es inflamación o una respuesta

inflamatoria asociada con una o más de las siguientes: una infección vírica o bacteriana. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es dolor. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es neovascularización. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es hipertensión. En otra forma de realización, la enfermedad o afección es otro trastorno descrito en la presente.

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

Las siguientes definiciones tienen por objeto aclarar, sin limitar, los términos y expresiones definidos. Si un término o expresión en particular utilizado en la presente no está específicamente definido, dicho término o expresión no debe considerarse indefinido. En cambio, los términos y expresiones se utilizan en el contexto de sus significados aceptados.

Tal como se utiliza en toda esta memoria, la cantidad preferida de átomos, como los átomos de carbono, estará representada, por ejemplo, por medio de la frase "alquilo C_{x-y} ", que se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente, que contenga la cantidad específica de átomos de carbono. También se aplicará una terminología similar a otros términos, expresiones y rangos. Así, por ejemplo, alquilo C_{1-6} representa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre uno y seis átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo"

se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que puede estar opcionalmente sustituido, con múltiples grados de sustitución permitidos. Algunos ejemplos de "alquilo" tal como se utiliza en la presente incluyen, sin que la enumeración sea taxativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, tert-butilo, isopentilo, y n-pentilo.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "metileno", "etileno" y "etenileno" se refieren a formas divalentes $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, y -CH=CH- .

Tal como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o en puente opcionalmente sustituido totalmente saturado, con múltiples grados de sustitución permitidos. Los grupos "cicloalquilo" ilustrativos tal como se utilizan en la presente incluyen, sin que la enumeración sea taxativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o policíclicos opcionalmente sustituidos, que contiene, opcionalmente uno o más grados de insaturación, y que contiene, además, uno o más heteroátomos, que pueden estar opcionalmente sustituidos, con múltiples grados de sustitución permitidos. Algunos ejemplos de heteroátomos incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, incluso óxidos

N, óxidos y dióxidos de azufre. Preferentemente, el anillo tiene entre tres y doce miembros, preferentemente entre tres y ocho miembros y está totalmente saturado o bien tiene uno o más grados de insaturación. Dichos anillos pueden opcionalmente fusionarse con uno o más de otros anillo(s) heterocíclicos o anillo(s) del grupo cicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos "heterocíclicos" tal como se utiliza en la presente incluyen, sin que la enumeración sea taxativa, tetrahydrofurano, pirano, tetrahydropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahydrotiopirano, y tetrahydrotiofeno.

Tal como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a un único anillo de benceno o a un sistema de anillos de benceno fundidos que puede estar opcionalmente sustituido, con múltiples grados de sustitución permitidos. Algunos ejemplos de grupos "arilo" tal como se utilizan en la presente, incluyen, sin que la enumeración sea taxativa, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, antraceno y fenantreno. Los anillos de arilo preferidos cuentan con entre 5 y diez miembros.

Tal como se utiliza en la presente, un sistema de anillos de benceno fundidos abarcado en el término "arilo" incluye hidrocarburos policíclicos fundidos, a saber donde un hidrocarburo cíclico con menos de la cantidad máxima de enlaces dobles no acumulativos, por ejemplo donde un anillo de hidrocarburo saturado (cicloalquilo, como un anillo de

ciclopentilo) se funde con un anillo aromático (arilo, como un anillo de benceno) para formar, por ejemplo, grupos como indanilo y acenaftalenilo, e incluye, además, grupos que comprenden, sin que la enumeración sea taxativa, dihidronaftaleno y tetrahidronaftaleno.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico con entre tres y siete miembros, o a un sistema de anillos aromáticos bicíclicos fundidos que comprende dos de tales anillos aromáticos, que pueden estar opcionalmente sustituidos, con múltiples grados de sustitución permitidos. Preferentemente, tales anillos cuentan con entre cinco y diez miembros. Estos anillos de heteroarilo contienen uno o más átomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, donde los N-óxidos, óxidos y dióxidos de azufre constituyen sustituciones de heteroátomos permitidas. Algunos ejemplos de grupos "heteroarilo", tal como se utilizan en la presente incluyen, sin que la enumeración sea 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 pirazolo-pirimidina.

Tal como se utiliza en la presente, el término "halógeno"

se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente, que está sustituido con al menos un halógeno. Algunos ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena lineal o ramificada, tal como se utilizan en la presente, incluyen, sin que la enumeración sea taxativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, yodo y bromo. El término "halolquilo" debe interpretarse de manera de incluir sustituyentes como grupos perfluoroalquilo, como $-\text{CF}_3$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo $-\text{OR}^a$, donde R^a es alquilo según se define en la presente. Del mismo modo, el término "alquiltio" se refiere a un grupo $-\text{SR}^a$, donde R^a es alquilo según se define en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "ariloxi" se refiere a un grupo $-\text{OR}^a$, donde R^a es arilo según se define en la presente. Del mismo modo, el término "ariltio" se refiere a un grupo $-\text{SR}^a$, donde R^a es arilo según se define en la presente.

Tal como se utiliza 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. En forma adicional, "amino sustituido" se refiere a un grupo -

NR^aR^b donde cada uno de R^a y R^b es individualmente alquilo, alquenido, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterocilcilo, o heteroarilo. Tal como se utiliza en la presente, cuando R^a o R^b se diferencian de hidrógeno, un grupo como ese puede mencionarse como "amino sustituido" o, por ejemplo si R^a es H y R^b es alquilo, como "alquilamino".

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a portador(es), diluyente(s), excipiente(s) o sales de los compuestos de la presente invención que sean compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la composición farmacéutica.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la presente invención combinado opcionalmente con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas presentan, preferentemente, un grado de estabilidad a condiciones ambientales que las hace adecuadas para fines de fabricación y comercialización.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica" y "dosis eficaz" se refieren a una cantidad del compuesto de la presente invención suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, lo que tiene como resultado el

tratamiento eficaz del trastorno. El tratamiento de un trastorno puede manifestarse por retardo o prevención de la aparición o evolución del trastorno, así como también de la aparición o evolución de los síntomas asociados con el trastorno. El tratamiento de un trastorno puede manifestarse, además, por la disminución o eliminación de los síntomas, una mejoría en la evolución del trastorno, así como también cualquier otro aporte al bienestar del paciente.

La dosis eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el estado del paciente, la severidad de los síntomas del trastorno, y la manera en la que se administra la composición farmacéutica. Típicamente, la dosis eficaz requiere administrar los compuestos en una cantidad menor que 5 mg/kg del peso del paciente. Los compuestos pueden administrarse en una cantidad menor que aproximadamente 1 mg/kg del peso del paciente a una cantidad menor que aproximadamente 100 µg/kg del peso del paciente, y, asimismo, en una cantidad menor que aproximadamente 1 µg/kg a una cantidad menor que aproximadamente 100 µg/kg del peso del paciente. Las dosis eficaces mencionadas anteriormente típicamente representan la cantidad que puede administrarse como dosis única, o como una o más dosis que pueden administrarse durante un período de 24 horas.

Los compuestos de esta invención pueden elaborarse mediante diversos métodos, incluso métodos sintéticos

consolidados. A continuación se detallan métodos sintéticos generales ilustrativos y luego los compuestos específicos de la invención se preparan en los Ejemplos prácticos.

En los ejemplos descriptos a continuación, los grupos de protección para grupos sensibles o reactivos se utilizan cuando es necesario de conformidad con los principios generales de la química sintética. Los grupos de protección son manipulados de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, que se incorpora a la presente a modo de referencia con relación a los grupos de protección). Estos grupos son eliminados en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto mediante la utilización de métodos que resultan muy evidentes para los expertos en la técnica. La selección del proceso, así como también las condiciones de reacción y el orden de ejecución concordarán con la preparación de los compuestos de la presente invención.

La presente invención provee, además, un método para la síntesis de compuestos útiles como productos intermedios en la preparación de los compuestos de la presente invención, junto con métodos para su preparación.

Los compuestos pueden prepararse de acuerdo con los métodos descriptos a continuación mediante la utilización de materiales de partida y reactivos que pueden obtenerse

fácilmente. En estas reacciones, pueden emplearse variantes conocidas por los expertos en la técnica, pero que no se describen en detalle en la presente.

A menos que se indique de otro modo, las estructuras ilustradas en la presente también tienen por objeto incluir compuestos que se diferencien únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Los compuestos que cuentan con la presente estructura, a excepción del reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno por átomos de deuterio o tritio, o el reemplazo de uno o más átomos de carbono por átomos de carbono enriquecidos con ^{13}C o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, el deuterio se ha utilizado ampliamente para examinar la farmacocinética y el metabolismo de los compuestos biológicamente activos. Aunque el deuterio se comporta de manera similar al hidrógeno desde el punto de vista químico, hay diferencias significativas en las energías de enlace y las longitudes de enlace entre un enlace de deuterio-carbono y un enlace de hidrógeno-carbono. Así, el reemplazo de hidrógeno por deuterio en un compuesto biológicamente activo puede tener como resultado un compuesto que generalmente retenga su potencia y selectividad bioquímica, pero que manifieste propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o eliminación (ADME) significativamente diferentes en comparación con su contraparte no isotópica. Así, la

sustitución del deuterio puede tener como resultado una eficacia, seguridad y/o tolerabilidad farmacológicas mejoradas para algunos compuestos biológicamente activos.

Los compuestos de la presente invención pueden cristalizarse en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y dichas formas polimórficas ("polimorfos") se encuentran dentro del alcance de la presente invención. En general, el polimorfismo puede producirse en respuesta a cambios de temperatura, presión, o ambos. Asimismo, el polimorfismo puede dar como resultado variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse a través de diversas características físicas conocidas en la técnica como patrones por difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales, o pueden ser capaces, de otra forma, de presentarse como estereroisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como también de enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/ diaestereoméricamente enriquecidas. Asimismo, se encuentran dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como también cualquiera de sus mezclas parcial o totalmente balanceadas. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los

compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con sus isómeros donde se invierten uno o más centros quirales.

Cuando un compuesto resulta conveniente como enantiómero simple, esto puede lograrse por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier producto intermedio conveniente, o por métodos quirales cromatográficos conocidos en la técnica. La resolución del producto final, de un producto intermedio, o de un material de partida puede efectuarse a través de cualquier método adecuado conocido en la técnica. Referirse, por ejemplo, a *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley-Interscience, 1994).

La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en la presente, incluso sus combinaciones tales como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma solvatada, por ejemplo hidratada, así como también no solvatada, y la presente invención abarca todas estas formas.

En forma típica, pero no absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que se encuentran incluidas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" son las sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención.

Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se incluyen sales de adición de ácido inorgánico

tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácido orgánico tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, fumarato, metansulfonato, p-
ptoluensulfonato y ascorbato; sales con aminoácido ácido como ser aspartato y glutamato; sales de metal alcalino 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 diclorohexilamina, y sal de N,N'-dibenziletilendiamina; 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 generales de síntesis

Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica advertirán que existen múltiples formas de producir los compuestos de la presente invención, así como también medios para producir los compuestos de la presente invención marcados con un radioisótopo apropiado para diversos usos.

Los compuestos de Fórmula IV proveen una estructura general que representa los compuestos de la presente invención. Los compuestos de Fórmula IV pueden ser producidos de diversas maneras. Por ejemplo, de acuerdo con lo mostrado por el Esquema 1, cada fenchona (cualquier enantiómero) y alcanfor

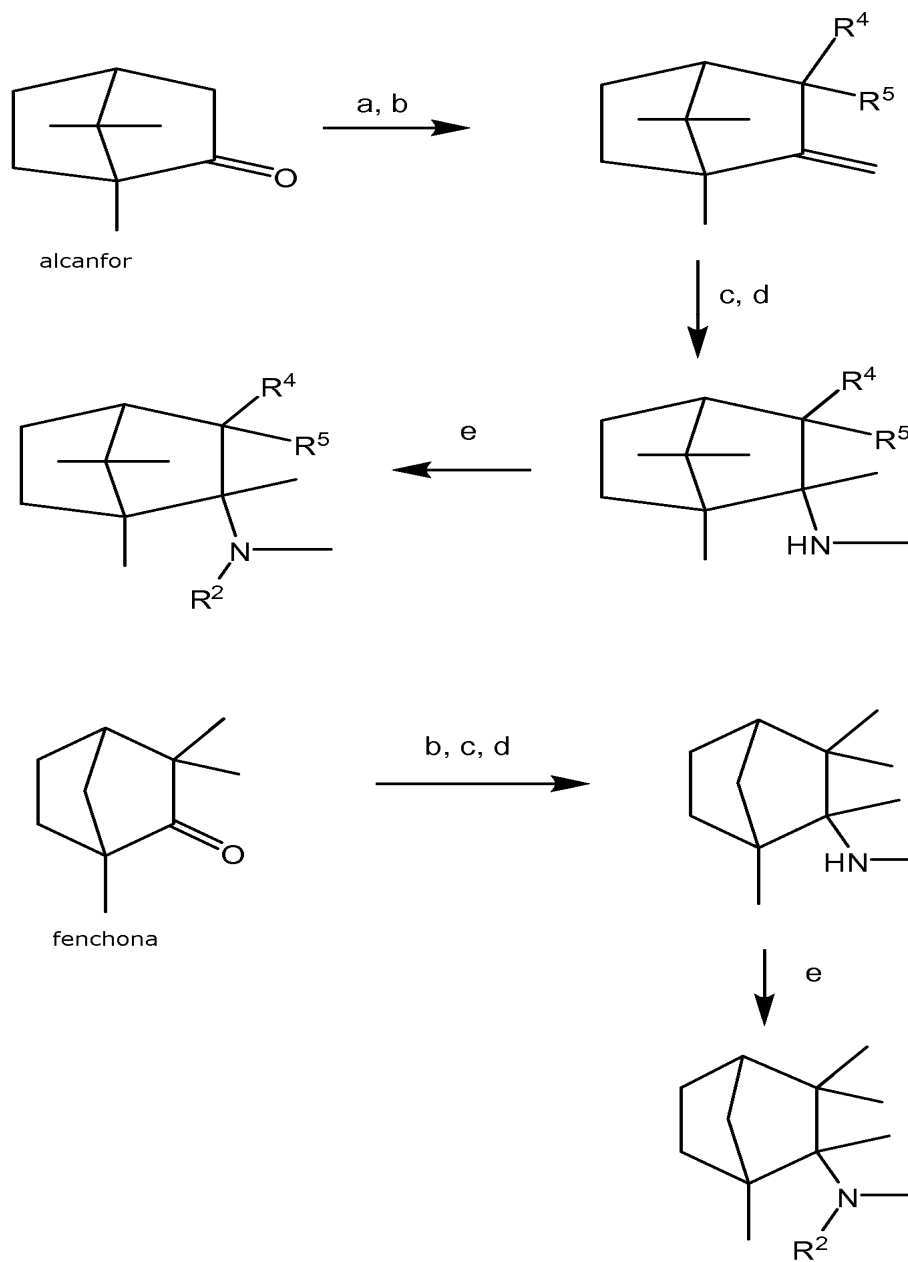
(cualquier enantiómero), todos disponibles en el mercado, proveen un acceso simple a los compuestos de Fórmula IV. De la misma manera, la norbornanona y sus derivados, conocidos en la literatura química, también podría ser usada como material de partida. De acuerdo con lo mostrado por el Esquema 1, la secuencia de reacción involucra un proceso de alquilación opcional (a través del enolato correspondiente) adyacente al cetona-carbonilo, seguido de una transformación de Wittig de la cetona en el metilenalqueno correspondiente. La conversión del metilenalqueno en la amina puede lograrse mediante el uso de una reacción de tipo Ritter, seguida de la reducción con un agente de reducción de hidruro metálico (referirse, por ejemplo, a la patente estadounidense N.º 5.986.142). Puede usarse una variedad de otros reactivos, conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, para lograr cada uno de los pasos del Esquema 1. Por ejemplo, puede usarse una variedad de haluros de alquilo (R^4X y R^5X en el Esquema 1) para las reacciones de alquilación. La reacción de alquilación puede ser realizada una o dos veces, lo que resulta en una mono- o di-alquilación adyacente al carbonilo. Asimismo, la alquilación de la amina secundaria para dar la amina terciaria puede ser lograda mediante el uso de una variedad de haluros de alquilo (R^2X en el Esquema 1). En una variante que no se muestra en el Esquema 1, puede hacerse reaccionar un reactivo organometálico (por ejemplo, un alquil-litio o un reactivo de

Grignard) con la cetona para dar el alcohol terciario esperado, lo que luego puede ser transformado por condiciones de reacción de Ritter en los compuestos de la Fórmula IV (donde R^3 varía de acuerdo con la naturaleza del reactivo organometálico empleado).

Si bien los derivados mostrados en el Esquema 1 deriva ampliamente de las reacciones de alquilación en nitrógeno o carbono, son posibles otras transformaciones del producto intermedio de cetona. Por ejemplo, la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno adyacentes a la funcionalidad de carbonilo (es decir, una sustitución alfa) con átomos de flúor puede ser lograda mediante el uso de una variedad de combinaciones de reactivos, por lo general a través de la intermediación de un enolato. De esta manera, la reacción de la norbornanona o alcanfor con diisopropiolamida de litio (LDA, por sus siglas en inglés) o hexametildisilacida de sodio (para formar el enolato), seguido de la reacción del enolato con N-fluorobencensulfonimida, producirá las alfa-fluoro-cetonas correspondientes (3-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona y 1,7,7-trimetil-3-fluorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona, respectivamente) (referirse, por ejemplo a Suzuki et al., J. Org. Chem. 72(1): 246 (2007)). Estas alfa-fluoro-cetonas pueden ser transformadas, además, de acuerdo con las reacciones ilustradas en el Esquema 1.

Las cetonas enolizables, tales como la norbornanona o el

alcanfor, también pueden ser convertidas en alfa-alcoxi-cetonas, mediante el uso de una variedad de reactivos y condiciones. Como es común, la cetona es primero convertida en un enol-éter, y luego, es tratada con un agente de oxidación en presencia de un alcohol. Por ejemplo, el tratamiento de norbornanona o del alcanfor con trimetil ortoformato y ácido p-toluensulfónico catalítico en metanol puede ser empleado para formar los enoléteres de metilo correspondientes, y el tratamiento de estos productos intermedios con gas de fluorado en metanol proveerá (3-metoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona y 1,7,7-trimetil-3-metoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona, respectivamente (referirse, por ejemplo, a Rozen et al., J. Amer. Chem. Soc. 114(20): 7643 (1992)). Otras secuencias de reacciones similares, que involucran la intermediación de enoléteres de éter y/o epóxidos, también resultan conocidas para los expertos en la técnica por su utilidad en la producción de alfa-alcoxi-cetonas. Estas alfa-alcoxi-cetonas pueden ser transformadas, además, de acuerdo con las reacciones ilustradas en el Esquema 1.

Esquema 1:

a = LDA, luego R^4X , luego LDA, luego R^5X

b = $\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+ \text{Br}^-$, KOT-butilo

c = KNCS, H_2SO_4

d = $\text{NaAlH}_2(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$

e = NaH, luego R^2X

Los compuestos de las Fórmulas IV y V pueden producirse a partir de los aductos de Diels-Alder, de acuerdo con lo mostrado por los Esquemas 2 y 3, respectivamente. De esta manera, de acuerdo con lo mostrado por el Esquema 2, puede hidrogenarse 5-nitrobiciclo[2.2.1]hept-2-eno (el aducto de ciclopentadieno y nitroetileno) para dar nitroalcano, y luego, en forma opcional, puede ser alquilado adyacente al grupo nitro, mediante el uso de una base de alcóxido y haluros de alquilo (R^3X en el Esquema 2). De esta forma, los compuestos nitro producidos pueden luego ser reducidos a las aminas primarias correspondientes mediante el uso de condiciones estándar (típicamente estaño en HCl, o limaduras de hierro en ácido acético), y luego, las aminas primarias pueden ser convertidas en las aminas secundarias y terciarias correspondientes mediante el uso de metodologías estándar, que emplean, en general, una base y un haluro de alquilo (R^1X y R^2X en el Esquema 2) en cada paso de la alquilación.

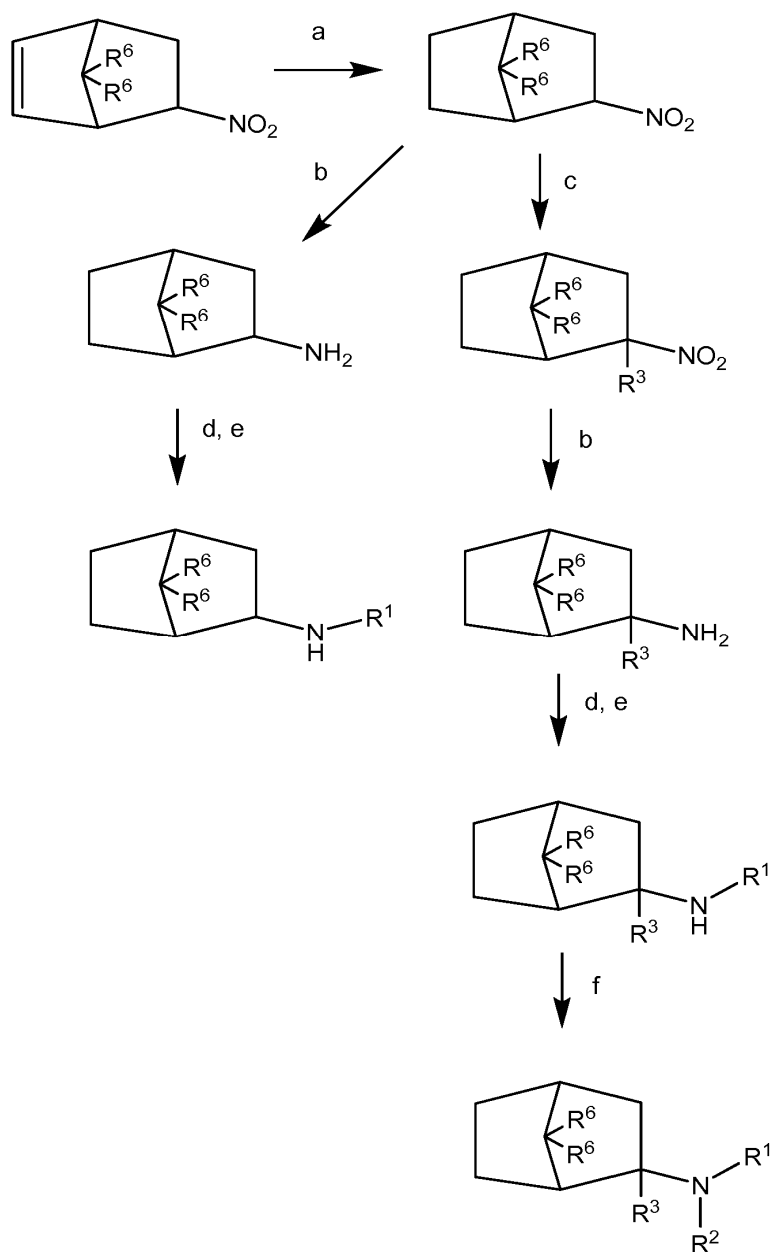
Variar los reactivos en la reacción de Diels-Alder da como resultado otros aductos que también son útiles como materiales de partida para la síntesis de los compuestos de las Fórmulas IV y V. De esta manera, el uso de 5,5-dialquilciclopentadienos da origen a los 7,7-dialquil-5-nitrobiciclo[2.2.1]hept-2-enos correspondientes (Esquema 2, R^6 es alquilo) (referirse, por ejemplo, a Eilbracht et al., Tetrahedron Lett. 2225-2228 (1976) y Burnell et al., Can. J. Chem. 65(1): 154 (1987)). Las

reacciones descritas en el párrafo anterior (hidrogenación del alqueno, alquilación adyacente al grupo nitro, reducción del grupo nitro en la amina y alquilación de la amina primaria para dar aminas secundarias y terciarias) pueden ser llevadas a cabo en estos aductos de 7,7-dialquilo de Diels-Alder, lo que produce compuestos de Fórmula IV.

Asimismo, puede variarse el dienófilo. De esta manera, 1-nitropropeno y 1-nitro-2-metilpropeno también reaccionan con ciclopentadieno para dar los aductos de Diels-Alder metilados correspondientes, 6-metil-5-nitrobiciclo[2.2.1]hept-2-eno y 6,6-dimetil-5-nitrobiciclo[2.2.1]hept-2-eno (referirse, por ejemplo a Noyce, J. Amer. Chem. Soc. 73: 20 (1951) y Van Tamelen y Thiede, J. Amer. Chem. Soc. 74: 2615 (1952). Estos nitroalquenos pueden ser empleados de forma similar al 5-nitrobiciclo[2.2.1]hept-2-eno en la generación de compuestos de Fórmula IV.

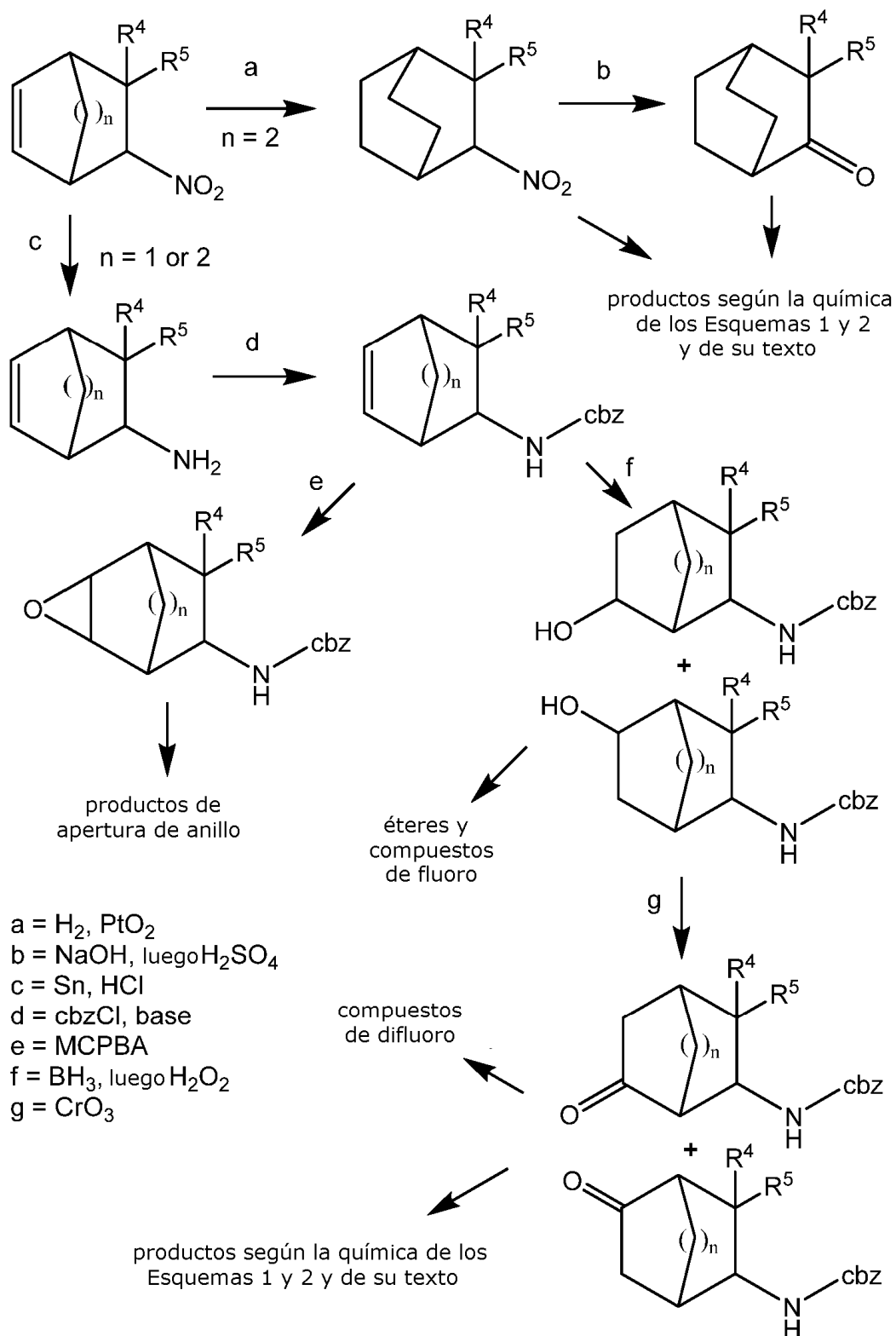
De acuerdo con lo mostrado en Esquema 3, los aductos Diels-Alder del tipo nitroetileno + dieno cíclico pueden ser usados para acceder a una variedad de compuestos de Fórmula IV. Por ejemplo, la reacción de 1-nitro-2-metilpropeno con 1,3-ciclohexadieno generará 6,6-dimetil-5-nitrobiciclo[2.2.2]oct-2-eno, un material de partida para las reacciones mostradas en el Esquema 3. De esta forma, puede hidrogenarse 6,6-dimetil-5-nitrobiciclo[2.2.2]oct-2-eno para dar 3,3-dimetil-2-nitrobiciclo[2.2.2]octano y posteriormente convertirse, a

través de la reacción de Nef, en 3,3-dimetilbiciclo[2.2.2]octan-2-ona. De acuerdo con lo ilustrado en los Esquemas 1 y 2, cada uno de los dos compuestos últimos pueden ser transformados, además, para dar productos intermedios útiles para la síntesis de compuestos de Fórmula IV. Por ejemplo, puede someterse a alquilación 3,3-dimetil-2-nitrobiciclo[2.2.2]octano adyacente al grupo nitro (química ilustrada en el Esquema 2), y puede convertirse dimetilbiciclo[2.2.2]octan-2-ona en el alqueno exocíclico correspondiente (química ilustrada en el Esquema 1). Cada uno de estos productos puede luego ser transformado, además, mediante el uso de la química ilustrada en los Esquemas 1 y 2, en compuestos de Fórmula IV.

Esquema 2:a = H_2 , PtO_2 b = Sn , HCl c = $NaOCH_2CH_3$, luego R^3X d = boc_2 , luego NaH y R^1X

e = TFA

f = NaH , R^2

Esquema 3:

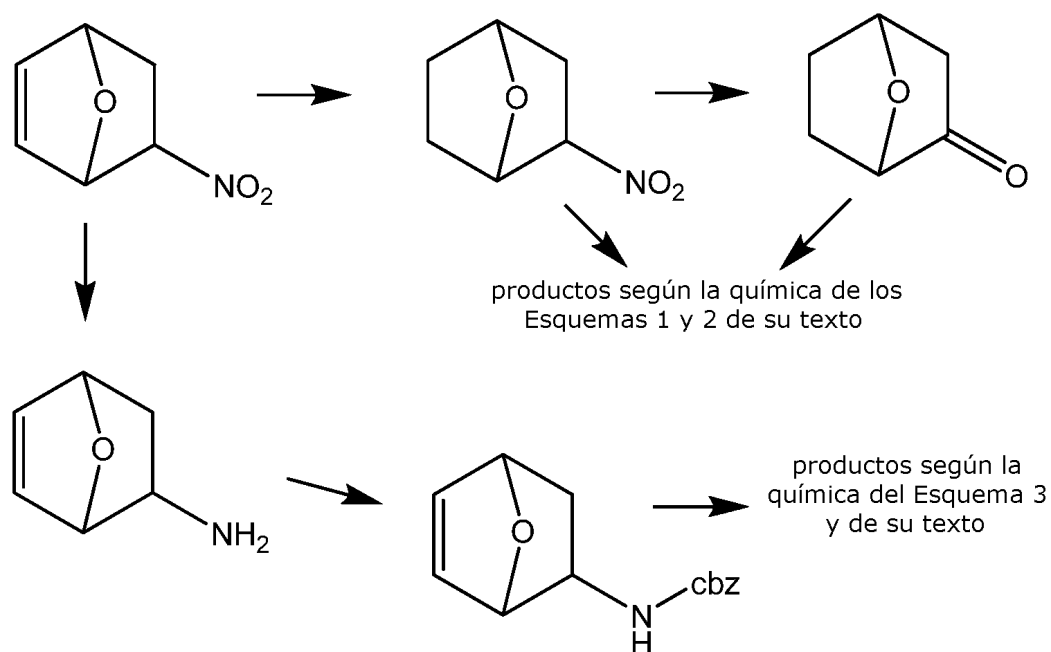
Puede instalarse una variedad de grupos sustituyentes en diversas posiciones en cualquiera de los ejemplos de biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.2]octano de los compuestos de la Fórmula IV. Por ejemplo, de acuerdo con lo mostrado en el Esquema 3, los aductos de Diels-Alder (compuestos nitro) de uno de dos tamaños de anillo ($n = 1$ y 2 , respectivamente; R^4 y R^5 son los definidos con anterioridad) pueden ser reducidos a los compuestos de amina correspondientes (por tratamiento con ácido clorhídrico y estaño) que luego son protegidos como sus bencilcarbamatos (por tratamiento con bencilcloroformato y base). Luego, puede usarse la funcionalidad de alqueno para instalar diversos sustituyentes en el anillo, a través de reacciones características de los alquenos. Por ejemplo, de acuerdo con lo mostrado por el Esquema 3, la reacción de la amina protegida con bencilcarbamato con contenido de alqueno con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (o algún peroxiácido similar) producirá el epóxido correspondiente, que luego puede reaccionar con diversos nucleófilos para producir compuestos que resultan de la apertura del anillo de epóxido. Dichos nucleófilos incluyen fluoruro, alcóxido y arilóxido, que producen fluoro alcoholes, alcoxi alcoholes y ariloxi alcoholes, respectivamente. La desprotección de la funcionalidad de amina (eliminación del grupo de protección de bencilcarbamato) lleva entonces a los compuestos de Fórmula V.

En otro ejemplo de la utilidad de la fracción de alqueno

en la instalación de los sustituyentes, la reacción de la amina protegida con benzilcarbamato con contenido de alqueno con borano, seguido de peróxido de hidrógeno, producirá alcoholes regioisoméricos (de acuerdo con lo mostrado por el Esquema 3). Estos pueden ser luego oxidados para dar las cetonas correspondientes. Los alcoholes pueden ser convertidos en compuestos fluoro o bien, éteres de diversos tipos. La eliminación del grupo benzilcarbamato (típicamente logrado por hidrogenación) producirá compuestos de Fórmula V. Las cetonas pueden ser convertidas, utilizando la química ilustrada en los Esquemas 1 y 2, en una variedad de productos intermedios que, ante la desprotección del grupo amino, pasan a ser los compuestos de Fórmula V. Los productos intermedios de cetona también pueden hacerse reaccionar con tetrafluoruro de azufre o (trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, referirse a Golubev et al., Tetrahedron Lett. 45: 1445 (2004)), que produce los difluoruros geminales correspondientes.

Otra variante de la reacción de Diels-Alder hace uso del furano como componente de dieno. De esta manera, de acuerdo con lo descrito por Eggelte et al. (Heterocycles 4(1): 19-22 (1976)), la reacción de nitroetileno con furano da 5-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, que puede ser luego convertido en el nitroalcano saturado (2-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano) y la cetona (7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona) (referirse al

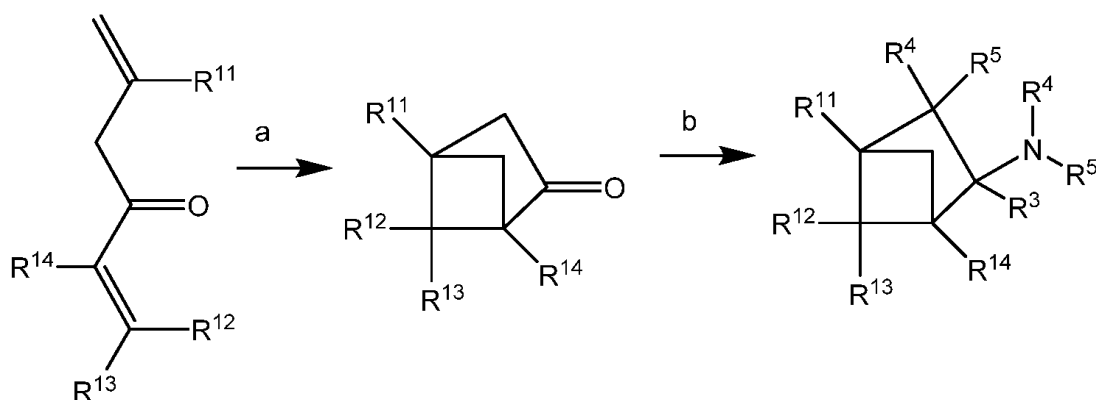
Esquema 4). De acuerdo con lo ilustrado en los Esquemas 1 y 2 (y con lo descrito en el texto que los acompaña), los productos intermediarios de cetona y nitroalcano pueden ser transformados en una variedad de compuestos mediante el uso de reacciones conocidas para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. En el caso de los productos intermedios de cetona y nitroalcano derivados de furano (que contienen oxígeno puente), la química similar a la que muestran los Esquemas 1 y 2 producirá compuestos de Fórmula VI (referirse al Esquema 4). Asimismo, la funcionalidad de alqueno puede ser utilizada para introducir sustituyentes, de acuerdo con lo ilustrado en el Esquema 3 y con lo descrito en el texto que lo acompaña. De esta manera, puede llevarse a cabo la química similar a la que muestra el Esquema 3 en los productos intermedios de oxígeno puente para generar compuestos de Fórmula VI (referirse al Esquema 4). Por último, cabe destacar que los materiales disponibles en el mercado, tales como el ácido cantarídico, pueden servir como materiales de partida para la síntesis de los compuestos de Fórmula VI.

Esquema 4:

Los compuestos de Fórmula VII pueden ser producidos de acuerdo con lo ilustrado en el Esquema 5. De esta manera, según lo informado por Wolff y Agosta, J. Amer. Chem. Soc. 105(5): 1292 (1983), "Crimmins and Reinhold, Organic Reactions" 44 (1993), y otros, la radiación ultravioleta (que típicamente es de >340 nm) de 1,5-hexadien-3-onas, produce biciclo[2.1.1]hexan-2-onas. Esta cicloadición fotoquímica de 2 + 2 es bastante tolerante ante los sutituyentes de alquilo en las fracciones de alqueno de las 1,5-hexadien-3-onas (R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} en el Esquema 5), y las biciclo[2.1.1]hexan-2-onas producidas de esta manera pueden ser transformadas, mediante

el uso de la química ilustrada en el Esquema 1 y lo descrito en el texto que lo acompaña (por ejemplo, alfa alquilaciones a cetona-carbonilo, oleafinación de Wittig, el agregado de un reactivo organometálico al carbonilo, reacción de Ritter, alquilación de aminas primarias a secundarias y terciarias), en compuestos de Fórmula VII.

Esquema 5:



a = radiación UV de >340 nm

b = química según el Esquema 1 y el texto que acompaña.

La química de los Esquemas 1 a 5 y el texto que los acompaña ilustra lo que puede usarse para producir compuestos de Fórmulas I a VII. Dicha química puede ser empleada en una variedad de secuencias de reacción, incluso, pero sin que la enumeración sea taxativa, las que se grafican o describen en forma expresa. Otra química análoga, también conocida por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, puede ser

empleada para producir los compuestos de las Fórmulas I a VII. Asimismo, cabe destacar que pueden usarse reactivos que incorporan diversos isótopos, tanto estables como radioactivos, de los átomos involucrados. De esta manera, en el caso de los compuestos de Fórmulas I a VII, pueden lograrse esos análogos que incorporan dichos isótopos como deuterio (D o ^2H), tritio ((T o ^3H), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O y ^{18}F . Los reactivos que contienen uno o más átomos de deuterio se consiguen con facilidad, ya sea en forma comercial (por ejemplo, yodometano, metil-litio, gas de deuterio, diversos agentes de reducción de metal deuterio) o a través de una transformación de rutina de materiales disponibles en el mercado. De esta forma, la incorporación del deuterio en los compuestos de las Fórmulas I a VII es particularmente directa.

III. Composiciones farmacéuticas

Aunque es posible administrar el compuesto de la presente invención en forma de un químico activo en cantidad, resulta de preferencia administrar el compuesto en forma de una formulación o composición farmacéutica. De esta manera, un aspecto de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de Fórmulas I a VII y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para el preparado de una composición farmacéutica que

incluye la combinación de uno o más compuestos de Fórmulas I a VII y/o sus sales farmacéuticamente aceptables con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La forma en la que el compuesto de la presente invención es administrada puede variar. El compuesto de la presente invención es administrado, de preferencia, en forma oral. Las composiciones farmacéuticas de preferencia para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, jarabes, soluciones y suspensiones. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser provistas en formas de dosis de liberación modificada como ser formulaciones en cápsulas o en comprimidos de liberación prolongada.

Las composiciones farmacéuticas también pueden ser administradas por inyección, a saber, en forma intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intraarterial, intratecal e intracerebroventricular. La administración intravenosa es un método preferido de inyección. Los portadores adecuados para la inyección resultan conocidos para los expertos en la técnica e incluyen soluciones de dextrosa al 5%, solución salina y solución salina tamponada con fosfato.

Las formulaciones también pueden ser administradas utilizando otros medios, por ejemplo, por administración rectal. Las formulaciones útiles para la administración rectal,

tales como en forma de supositorios, resultan conocidas para los expertos en la técnica. Los compuestos también pueden ser administrados por inhalación, por ejemplo, en forma de aerosol; en forma tópica, como ser en forma de loción; transdérmica, como ser mediante el uso de un parche transdérmico (por ejemplo, a través del empleo de la tecnología que comercializan Novartis y Alza Corporation), en inyección en polvo, o por absorción bucal, sublingual o intranasal.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en dosis única, o en dosis múltiples o por subunidades.

La administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente puede ser con una frecuencia con intermitencias, en forma gradual, continua, constate o controlada. Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas a un animal de sangre caliente, por ejemplo, a un mamífero como ser ratones, ratas, gatos, conejos, perros, cerdos, vacas o monos; pero en forma ventajosa es administrada a un ser humano. Además, puede variar el momento del día y la cantidad de veces por día que la composición farmacéutica es administrada.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para el tratamiento de una variedad de trastornos y enfermedades y, como tales, pueden ser empleados en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles para el tratamiento o la profilaxis de esos

trastornos o enfermedades. De esta manera, una forma de 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 puede ser usado en combinación con otros ligandos de NNR (como ser vareniclina), moduladores alostéricos de NNRs, antioxidantes (tales como agentes de depuración de radicales libres), agentes antibacterianos (tales como antibióticos de penicilina), agentes antivirales (tales como análogos de nucleósido, como ser zidovudina y aciclovir), anticoagulantes (tales como warfarina), agentes antiinflamatorios (tales como NSAIDs), antipiréticos, analgésicos, anestésicos (tales como los empleados 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, excitalopram, sertralina, venlafaxina y duloxetina), ansiolíticos (tales como alprazolam y buspirona), anticonvulsivos (tales como fenitoína y gabapentina), vasodilatadores (tales como prazosin y sildenafil), estabilizadores del ánimo (tales como valproato

y aripiprazol), fármacos anticáncer (tales como antiproliferativos), agentes antihipertensivos (tales como atenolol, clonidina, amlopidina, verapamil y olmesartan), laxantes, ablandadores de materia fecal, diuréticos (tales como furosemida), antiespasmódicos (tales como diciclomina), agentes antidiscinéticos y medicaciones antiúlceras (tales como esomeprazol). Una combinación como esta de agentes farmacéuticamente activos puede ser administrada junta o separada y, cuando se la administra por separado, la administración puede producirse en forma simultánea o secuencial, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos o agentes y la frecuencia relativa de administración serán seleccionadas con el fin de lograr el efecto terapéutico conveniente. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención con otros agentes del tratamiento puede llevarse a cabo en combinación por administración concomitante de la siguiente manera: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas por separado que incluyan, cada una de ellas, uno de los compuestos. En forma alternativa, la combinación puede ser administrada por separado y de manera secuencial, donde el agente del tratamiento es administrado en primer lugar y el otro, en segundo lugar. Dicha administración secuencial puede ser cercana o remota en el tiempo.

Otro aspecto de la presente invención incluye la terapia combinada que comprende la administración al sujeto de un cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del compuesto de la presente invención y una o más de otras terapias que incluyen quimioterapia, radioterapia, genoterapia o inmunoterapia.

IV. Método para utilizar composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para prevenir o tratar diversas enfermedades o trastornos para los que otros tipos de compuestos nicotínicos han sido propuestos o cuya utilidad haya sido demostrada como terapéutica, como ser trastornos del sistema nervioso central, hipertensión, inflamación, respuesta inflamatoria asociada con infecciones bacterianas y/o víricas, dolor, síndrome metabólico, trastornos autoinmunes, adicciones, obesidad u otros trastornos descritos en mayor detalle en la presente. Este compuesto también puede ser empleado como agente de diagnóstico (*in vitro* e *in vivo*). Dichas y otras enseñanzas terapéuticas son descritas, por ejemplo, en referencias enumeradas previamente en la presente, entre las que se incluyen: Williams et al., *Drug News Perspec.* 7(4): 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* 1(1): 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et

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

Trastornos del sistema nervioso central

Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas resultan útiles para el tratamiento o la prevención de una variedad de trastornos del sistema nervioso central, entre los que se incluyen los trastornos neurodegenerativos, los trastornos neuropsiquiátricos, los trastornos neurológicos y las adicciones. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas pueden ser empleados para el tratamiento o la prevención de déficit y disfunciones cognitivas, relacionadas con la edad y otras; trastornos en la atención y demencias, incluso aquellas causadas por agentes infecciosos o trastornos en el metabolismo; para otorgar neuroprotección; para el tratamiento de convulsiones e infartos cerebrales múltiples; para el tratamiento de trastornos en el estado de ánimo, compulsiones y comportamientos adictivos; para anestésiar; para controlar la inflamación, como las mediadas por citocinas y factor nuclear kappa B; para el tratamiento de trastornos

inflamatorios; para calmar el dolor; y para tratar infecciones, como agentes antiinfecciosos para el tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas. Entre los trastornos y las enfermedades para cuyo tratamiento o prevención que pueden usarse los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención se encuentran: deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI, por sus siglas en inglés), deficiencia cognitiva (MCI, por sus siglas en inglés), deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD, por sus siglas en inglés), demencia pre-senil, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo sin demencia (CIND, por sus siglas en inglés), demencia con cuerpos de Lewy, demencia HIV, complejo demencia-SIDA, demencia vascular, síndrome de Down, traumatismo craneoencefálico, lesión cerebral traumática (TBI, por sus siglas en inglés), demencia pugilística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades de prión, derrame cerebral, isquemia central, isquemia periférica, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, disfunción cognitiva en esquizofrenia, déficit cognitivo en esquizofrenia, parkinsonismo incluso enfermedad de Parkinson, parkinsonismo post-encefalítico, parkinsonismo-demencia de Guam, demencia

frontotemporal tipo Parkinson (FTDP, por sus siglas en inglés), enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Huntington, corea de Huntington, discinesia tardía, distonía espástica, hiperquinesia, parálisis supranuclear progresiva, paresia supranuclear progresiva, síndrome de las piernas inquietas, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), enfermedades neuromotoras (MND, por sus siglas en inglés), atrofia sistémica múltiple (MSA, por sus siglas en inglés), degeneración corticobasal, síndrome de Guillain-Barre (GBS, por sus siglas en inglés) y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés), epilepsia, epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante, manía, ansiedad, depresión, disforia premenstrual, trastorno de pánico, bulimia, anorexia, narcolepsia, somnolencia excesiva diurna, trastorno bipolar, trastorno generalizado de la ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, estallidos de cólera, trastornos en la conducta, trastorno negativista desafiante, síndrome de Tourette, autismo, adicción al alcohol y a los fármacos, adicción al tabaco, disfunción sexual y sobreingesta compulsiva.

Los deterioros o disfunciones cognitivas pueden estar asociados con trastornos o enfermedades psiquiátricas, tales como la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, incluso, sin que la enumeración sea taxativa, trastorno

esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido y trastornos psicóticos debidos a enfermedades generales, demencias y otros trastornos cognitivos, incluso, pero sin que la enumeración sea taxativa, deterioro cognitivo leve, demencia pre-senil, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, deterioro de la memoria relacionado con la edad, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, complejo demencia-SIDA, dislexia, parkinsonismo incluso enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo y demencia de enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo de esclerosis múltiple, deterioro cognitivo causado por traumatismo craneoencefálico, demencias provocadas por otras enfermedades generales, trastornos de ansiedad, incluso, pero sin que la enumeración sea 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 por estrés post-traumático, trastorno por estrés agudo, trastorno generalizado de ansiedad y trastorno generalizado de ansiedad causado por una enfermedad general, trastornos en el estado de ánimo, incluso, pero sin que la enumeración sea taxativa, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión bipolar, manía bipolar, trastorno bipolar tipo I, depresión asociada con manía, episodios depresivos o mixtos, trastorno

bipolar tipo II, trastorno ciclotímico, y trastornos en el estado de ánimo debido a enfermedades generales, trastornos del sueño, incluso, pero sin que la enumeración sea taxativa, disomnia, insomnio primario, hipersomnia primaria, narcolepsia, parasomnia, pesadillas, terror nocturno y sonambulismo, retardo mental, trastornos del aprendizaje, trastornos de destreza motora, trastornos en la comunicación, trastornos pervasivos del desarrollo, déficit de atención y trastornos perturbadores del comportamiento, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos de la alimentación y de la ingesta en la infancia, niñez o adultez, tics, trastornos de eliminación, trastornos relacionados con sustancias, incluso, pero sin que la enumeración sea taxativa, dependencia a las sustancias, abuso de sustancias, intoxicación con sustancias, abstinencia de sustancias, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con anfetaminas o simil-anfetaminas, trastornos relacionados con la cafeína, trastornos relacionados con marihuana, trastornos relacionados con cocaína, trastornos relacionados con alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con opioides, trastornos relacionados con fenciclidina o simil-fenciclidina, y trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastornos de la personalidad, incluso, pero sin que la

enumeración sea taxativa, trastorno de la personalidad obsesiva-compulsiva y trastornos del control de los impulsos. El rendimiento cognitivo puede evaluarse con una escala cognitiva validada, como ser, por ejemplo, la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog). Una medición de la eficacia de los compuestos de la presente invención para el mejoramiento cognitivo puede incluir la medición del grado de cambio de un paciente de acuerdo con una escala como la mencionada.

Respecto de la compulsiones y los comportamientos adictivos, los compuestos de la presente invención pueden ser usados como terapia para la adicción a la nicotina y para otros trastornos de recompensa cerebral, tales como el abuso de sustancias incluso la adicción al alcohol, la adicción a los fármacos recetados o no, trastornos en la alimentación, incluso la obesidad, y adicciones conductuales, tales como apostar en juegos de azar u otras manifestaciones conductuales similares de la adicción.

Las enfermedades y los trastornos mencionados con anterioridad son analizados en mayor detalle, por ejemplo, en la obra "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4ta edición, texto revisado, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000. Este manual también puede ser consultado para obtener mayores detalles sobre los síntomas y las características del

diagnóstico asociados con el uso, abuso y dependencia de sustancias.

De preferencia, el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones se produce sin efectos colaterales adversos apreciables, incluso, por ejemplo, un aumento significativo de la presión arterial y frecuencia cardíaca, efectos negativos significativos en el tracto gastrointestinal, y efectos de importancia en el aparato locomotor.

Se considera que los compuestos de las Fórmulas I a VII, cuando son empleados en cantidades efectivas, modulan la actividad de los receptores nicotínicos por bloqueo, en diversos grados, del canal nicotínico de iones. De esta manera, se considera que la presente invención provee compuestos útiles como bloqueadores de canales no competitivos para una variedad de enfermedades y afecciones. Se considera que estos compuestos son relativamente selectivos en su bloqueo de los canales nicotínicos de iones, de manera que se evitan los efectos secundarios asociados con el bloqueo de otros canales de iones. De esta manera, la presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia, como ser en una terapia descrita en la presente.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente

aceptable, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, como ser un trastorno, una enfermedad o una afección descrita en la presente con anterioridad.

Inflamación

Se sabe que el sistema nervioso, principalmente a través del nervio vago, regula la magnitud de la respuesta inmune innata inhibiendo la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) de macrófago. Este mecanismo fisiológico es conocido como "vía antiinflamatoria colinérgica" (referirse, por ejemplo, a Tracey, "The Inflammatory Reflex", *Nature* 420: 853-9 (2002)). Una inflamación excesiva y la síntesis del factor de necrosis tumoral provocan morbilidad e incluso mortalidad en una variedad de enfermedades. Entre estas enfermedades se incluyen, sin que la enumeración sea taxativa, endotoxemia, artritis reumatoidea, osteoartritis, psoriasis, asma, aterosclerosis, fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad inflamatoria intestinal.

Las enfermedades inflamatorias que pueden ser tratadas o prevenidas con la administración de los compuestos descritos en la presente incluyen, sin que la enumeración sea taxativa, inflamación crónica y grave, psoriasis, endotoxemia, gota, pseudogota grave, artritis gotosa grave, artritis, artritis reumatoidea, osteoartritis, rechazo de aloinjerto, rechazo

crónico de transplante, asma, aterosclerosis, lesión pulmonar que depende de fagocitos mononucleares, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, síndrome de tórax agudo en anemia drepanocítica, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, úlceras, colitis ulcerosa, colangitis aguda, estomatitis aftosa, caquexia, pouchitis, glomerulonefritis, nefritis lúpica, trombosis, y reacción injerto-anfitrión.

Respuesta inflamatoria asociada con infección bacteriana y/o vírica

Muchas infecciones bacterianas y/o víricas están asociadas con efectos secundarios producidos por la formación de toxinas, y la respuesta natural del cuerpo a las bacterias o virus y/o a las toxinas. De acuerdo con lo analizado con anterioridad, la respuesta del cuerpo ante una infección implica, con frecuencia, la generación de una cantidad significativa de TNF y/u otras citocinas. La sobreexpresión de estas citocinas puede dar como resultado un perjuicio significativo como ser un shock séptico (cuando la bacteria es sepsis), shock endotóxico, urosepsis, neumonitis viral y síndrome por shock toxico.

La expresión de citocina es mediada por NNRS y puede ser inhibida mediante la administración de agonistas o agonistas

parciales de estos receptores. Esos compuestos descritos en la presente que son agonistas o agonistas parciales de estos receptores pueden ser usados, por lo tanto, para minimizar la respuesta inflamatoria asociada con la infección bacteriana, así como también las infecciones víricas y fúngicas. Entre los ejemplos de dichas infecciones bacterianas se incluyen el ántrax, el botulismo y la sepsis. Algunos de estos compuestos también pueden presentar propiedades antimicrobiales. Además, los compuestos pueden ser usados para el tratamiento de la enfermedad de Raynaud, a saber, la vasoconstricción periférica dolorosa inducida por virus.

Estos compuestos también pueden ser usados como terapia complementaria en combinación con terapias existentes para manejar las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, como ser antibióticos, antivirales y antifúngicos. También pueden usarse antitoxinas para unirse a las toxinas producidas por los agentes infecciosos y permitir que las toxinas unidas pasen a través del cuerpo sin generar una respuesta inflamatoria. Por ejemplo, la patente estadounidense N.º 6.310.043 de Bundle et al. divulga ejemplos de antitoxinas. Otros agentes efectivos contra las bacterias y otras toxinas pueden resultar eficaces y su efecto terapéutico puede ser complementado con la administración conjunta de los compuestos descritos en la presente.

Dolor

Los compuestos pueden ser administrados para tratar y/o prevenir el dolor, incluso el dolor agudo, neurológico, inflamatorio, neuropático y crónico. Los compuestos pueden ser usados junto con opiatos para minimizar la probabilidad de una adicción al opio (por ejemplo, terapia ahorradora de morfina). La actividad analgésica de los compuestos descritos en la presente pueden ser demostrados en modelos de dolor inflamatoria persistente y de dolor neuropático, realizada de acuerdo con lo descrito en la solicitud de patente estadounidense N.º 20010056084 A1 (de Allgeier et al.) (por ejemplo, hiperalgesia mecánica en el modelo de rata complementario de Freund completo de dolor inflamatoria e hiperalgesia mecánica en el modelo de ligado del nervio ciático parcial de ratón de dolor neuropático).

El efecto analgésico es adecuado para tratar el dolor de varias génesis o etiologías, en particular, para el tratamiento del dolor inflamatorio y la hiperalgesia asociada, el dolor neuropático y la hiperalgesia asociada, el dolor crónico (por ejemplo, el dolor crónico grave, el dolor post-operatorio y el dolor asociado con diversas enfermedades incluso el cáncer, la angina, el cólico renal o biliar, la menstruación, la migraña y la gota). El dolor inflamatorio puede ser de diversas génesis, incluso artritis y enfermedad reumatoidea, teno-sinovitis y vasculitis. El dolor neuropático incluye neuralgia de trigémino o herpética, neuropatías tales

como dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor en la baja espalda y síndromes de desaferenciación tales como la avulsión del plexo braquial.

Neovascularización

El NNR $\alpha 7$ está asociado con la neovascularización. La inhibición de la neovascularización, por ejemplo, por administración de antagonistas (o en ciertas dosis, agonistas parciales) del NNR $\alpha 7$ puede tratar o prevenir estados caracterizados por una neovascularización o una angiogénesis no convenientes. Dichos estados pueden incluir aquellos caracterizados por angiogénesis inflamatoria y/o angiogénesis inducida por isquemia. La neovascularización asociada con el desarrollo tumoral también puede ser inhibida con la administración de esos compuestos descritos en la presente que funcionan como antagonistas o agonistas parciales de un NNR $\alpha 7$.

El antagonismo específico de una actividad de NNR $\alpha 7$ específico reduce la respuesta angiogénica a la inflamación, la isquemia y la neoplasia. Por ejemplo, puede encontrarse una orientación sobre los sistemas de modelos animales apropiados para evaluar los compuestos descritos en la presente en Heeschen, C. *et al.*, "A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors," *J. Clin. Invest.* 110(4):527-36 (2002).

Los tipos tumorales representativos que pueden ser

tratados mediante el uso de los compuestos descritos en la presente incluyen: SCLC, NSCLC, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma mamario, 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, 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 ovario, coriocarcinoma, enfermedad trofoblástica gestacional, carcinoma del tracto genital masculino, carcinoma de próstata, carcinoma de vesícula seminal, carcinoma de testículos, tumores de célula reproductora, carcinoma de glándula endócrina, carcinoma de tiroides, carcinoma de glándula suprarrenal, carcinoma de glándula pituitaria, carcinoma de piel, hemangiomas, melanomas, sarcomas, sarcoma de hueso y tejido blando, sarcoma de Kaposi, tumores cerebrales, tumores de los nervios, tumores de los ojos, tumores de las meninges, astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, tumores de Schwannoma, meningiomas, tumores sólidos que surgen de tumores malignos hematopoiéticos (como ser leucinas, cloromas, plasmicitomas y las placas y tumores de linfoma/leucemia de célula T de micosis cutánea y fungoide), y

tumores sólidos que surgen de linfomas.

Los compuestos también pueden ser administrados junto con otras formas de tratamiento contra el cáncer, incluso con la administración conjunta de agentes antitumorales antineoplásicos tales como cis-platina, adriamicina, daunomicina, y similares, y/o agentes anti-VEGF (factor de desarrollo endotelial vascular), tales como los conocidos en la técnica.

Los compuestos pueden ser administrados de manera tal que sean seleccionados como objetivo en el sitio del tumor. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados en microesferas, micropartículas o liposomas conjugados en varios anticuerpos que dirigen las micropartículas al tumor. En forma adicional, los compuestos pueden estar presentes en microesferas, micropartículas o liposomas a los que se les da un tamaño apropiado como para que pasen a través de las arterias y de las venas, pero se alojen en los lechos capilares que rodean a los tumores y administren los compuestos en forma local al tumor. Dichos dispositivos de administración de fármaco resultan conocidos en la técnica.

Otros trastornos

Además del tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, inflamación, neovascularización y dolor, los compuestos de la presente invención también pueden ser usados para prevenir o tratar ciertas enfermedades, afecciones y

trastornos donde los NNR cumplan una función. Entre los ejemplos se incluyen enfermedades autoinmunes tales como lupus, trastornos asociados con la liberación de citocina, caquexia secundaria a la infección (por ejemplo, como ocurre con el SIDA, el complejo relacionado con el SIDA y la neoplasia), obesidad, penfitis, incontinencia urinaria, vejiga superactiva, diarrea, constipación, enfermedades de la retina, enfermedades infecciosas, miastenia, síndrome de Eaton-Lambert, hipertensión, preclampsia, osteoporosis, vasoconstricción, vasodilatación, arritmias cardíacas, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, bulimia, anorexia y disfunción sexual, así como también aquellas indicaciones establecidas en la publicación de la solicitud PCT W098/25619. Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados para el tratamiento de convulsiones tales como aquellas que son sintomáticas de epilepsia, y para el tratamiento de enfermedades tales como la sífilis y la enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para el tratamiento de infecciones bacterianas y enfermedades dermatológicas, como ser pemphigus foliaceus, pemphigus vulgaris y otros trastornos, tales como la acantólisis, donde están presentes respuestas autoinmunes con un valor de anticuerpo NNR gangliónico alto. En estos trastornos y en otras enfermedades autoinmunes tales como la mistenia grave,

el fragmento fab del anticuerpo se fija al receptor NNR (2 receptores de entrecruzamiento), lo que induce a la internalización y a la degradación.

Usos diagnósticos

Los compuestos pueden ser usados en composiciones para el diagnóstico, como ser sondas, en particular, cuando son modificados para que incluyan marcadores apropiados. Por esta razón, los compuestos de la presente invención son marcados, de forma más preferible, con una fracción isotrópica radioactiva como ser ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I or ^{125}I .

Los compuestos administrados pueden ser detectados mediante el uso de métodos de detección conocidos apropiados para el marcador empleado. Entre los ejemplos de los métodos de detección se incluyen la topografía por emisión de posición (PET, por sus siglas en inglés) y la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT, por sus siglas en inglés). Los radiomarcadores descritos con anterioridad resultan útiles en imágenes por PET (por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F o ^{76}Br) y SPECT (por ejemplo, ^{123}I), con semividas de alrededor de 20,4 minutos para ^{11}C , de alrededor de 109 minutos para ^{18}F , de alrededor de 13 horas para ^{123}I , y de alrededor de 16 horas para ^{76}Br . Resulta conveniente una actividad específica alta para visualizar los subtipos de receptores seleccionados en concentraciones sin saturación. Las dosis administradas se encuentran típicamente por debajo del rango tóxico y proveen

imágenes de alto contraste. Se espera que los compuestos sean capaces de ser administrados en niveles no tóxicos. La determinación de la dosis se lleva a cabo de una forma conocida para los expertos en la técnica de las imágenes por radiomarcado. Referirse, por ejemplo, a la patente estadounidense N.º 5.969.144 de London et al.

Los compuestos pueden ser administrados empleando técnicas conocidas. Referirse, por ejemplo, a la patente estadounidense N.º 5.969.144 de London et al, de acuerdo con lo ya indicado. Los compuestos pueden ser administrados en composiciones de la formulación que incorporan otros ingredientes, como ser los tipos de ingredientes útiles para la formulación de una composición de diagnóstico. Los compuestos útiles de acuerdo con la forma de llevar a cabo la presente invención son empleados, de manera más preferible, en formas de alta pureza. Referirse a la patente estadounidense N.º 5.853.696 de Elmalch et al.

Después de que los compuestos fueron administrados a un sujeto (por ejemplo a un ser humano), la presencia de ese compuesto dentro del sujeto puede ser captada por una imagen y cuantificada por técnicas apropiadas con el fin de indicar la presencia, cantidad y funcionalidad. Además de a seres humanos, los compuestos también pueden ser administrados a animales, tales como ratones, ratas, perros y monos. Las imágenes por SPECT y PET pueden ser tomadas mediante el uso de

cualquier técnica y aparato apropiados. Referirse a Villemagne *et al.*, In: Arneric *et al.* (Eds.) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) y la patente estadounidense N.º 5.853.696 de Elmalch *et al.*, y cada uno de estos documentos queda incorporado a modo de referencia a la presente, para una divulgación de técnicas de captación de imágenes representativas.

V. Bioanálisis

Caracterización de las interacciones en materiales receptores de acetilcolina nicotínicos y sus métodos

Líneas celulares

El Dr. Ron Lukas (Barrow Neurological Institute) proveyó las líneas celulares SH-EP1-humana $\alpha 4\beta 2$ (Eaton *et al.*, 2003), SH-EP1-humana $\alpha 4\beta 4$ (Gentry *et al.*, 2003) y SH-EP1- $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ (Grinevich *et al.*, 2005). Las líneas celulares SH-EP1, las células PC12, SH-SY5Y y TE671/RD fueron mantenidas en etapa de desarrollo proliferativo en medio Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, California) con 10% de suero equino (Invitrogen), 5% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), piruvato de sodio 1 mM, L-glutamina 4 mM. Para mantener los transfectantes estables, se complementó el medio celular $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 4\beta 4$ con 0,25 mg/ml de zeocina y 0,13 mg/ml de higromicina B. Se mantuvo la selección 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-

humanas $\alpha 7$ /RIC3 (obtenidas de J. Lindstrom, U. Pennsylvania) fueron mantenidas en etapa de desarrollo proliferativo en medio Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen) con 10% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), piruvato de sodio 1 mM, L-glutamina 4 mM, 0,6 mg/ml de geneticina, 0,5 mg/ml de zeocina. Las células GH4C1-rata T6'S $\alpha 7$ expresan en forma recombinante el gen $\alpha 7$ de rata mutante de T6'S (Placzek et al., 2005). Se obtuvo el constructo de gen $\alpha 7$ de rata mutante T6'S en pCIneo de Roger L. Papke (Universidad de Florida) y se lo subclonó en pCEP4. Se transfectó el constructo plásmido en células de GH4C1 y se aisló el clon estable bajo selección de higromicina. Se mantuvieron las células GH4C1-rata T6'S $\alpha 7$ en etapa de desarrollo proliferativo en F10 de Ham con L-glutamina, 10% de suero equino, 5% de suero bovino fetal y 0,15 mg/ml de higromicina B.

Análisis de fijación de receptores

Preparación de membranas a partir de tejido de rata

Se obtuvieron cortezas de rata de Analytical Biological Services, Incorporated (ABS, Wilmington, Delaware). Se diseccionaron los tejidos de ratas hembra Sprague-Dawley, congelados y transportados en hielo seco. Se almacenaron los tejidos a -20°C hasta que se los necesitó para preparar la membrana. Se agruparon cortezas de 10 ratas y se las homogeneizó con Polytron (Kinematica GmbH, Suiza) en 10 volúmenes (peso/volumen) de tampón de preparación helado (KCl

11 mM, KH_2PO_4 6 mM, NaCl 137 mM, Na_2HPO_4 8 mM, HEPES 20 mM (ácido libre), yodoacetamida 5 mM, EDTA 1,5 mM, PMSF 0,1 mM con un pH de 7,4). Se centrifugó el homogeneizado resultante en 40.000 g durante 20 minutos a una temperatura de 4 °C y se volvió a suspender el sedimento resultante en 20 volúmenes de agua helada. Después de 60 minutos de incubación a 4 °C, se recolectó el nuevo sedimento por centrifugación en 40.000 g durante 20 minutos a una temperatura de 4 °C. Se volvió a suspender el sedimento final en tampón de preparación y se lo almacenó a -20 °C. El día del ensayo, se descongeló el tejido, se lo centrifugó a 40.000 g durante 20 minutos y luego, se lo volvió a suspender en solución salina tamponada de fosfato de Dulbecco, con un pH de 7,4 (PBS, Invitrogen) hasta lograr una concentración final de entre 2 y 3 mg de proteína/ml. Se determinaron las concentraciones de proteína mediante el uso de un kit de ensayo de proteínas Pierce BCA (Pierce Biotechnology, Rockford, IL) con albúmina de suero bovino como estándar.

Preparación de membranas a partir de líneas celulares clonales

Se recolectaron células en PBS helado, con un pH de 7,4 y luego, se las homogeneizó con Polytron (Kinematica GmbH, Suiza). Se centrifugaron los homogeneizados a 40.000 g durante 20 minutos (a una temperatura de 4 °C). Se volvió a suspender el sedimento en PBS y se determinó la concentración de proteína utilizando el kit de ensayo de proteínas Pierce BCA

(Pierce Biotechnology, Rockford, IL).

Competencia de fijación a receptores en preparados de membrana

Se analizó la fijación a receptores nicotínicos en membranas mediante el uso de métodos estándar adaptados a partir de procedimientos publicados (Lippiello y Fernandez, 1986; Davies et al., 1999). En resumen, se reconstruyeron membranas a partir de cultivos congelados y las incubó durante 2 horas en hielo en tampón de ensayo 150 μ l (PBS) en presencia del compuesto competidor (entre 0,001 nM y 100 μ M) y radioligando. Se usó [3 H]-nicotina (L-(-)-[N-metil- 3 H]-nicotina, 69,5 Ci/mmol, Perkin-Elmer Life Sciences, Waltham, MA) para estudios de fijación de $\alpha 4\beta 2$ humana. Se usó [3 H]-epibatidina (52 Ci/mmol, Perkin-Elmer Life Sciences) para estudios de fijación en los otros subtipos de receptores nicotínicos. Se usó L-[bencílico-4,4- 3 H] quinuclidinil bencilato ([3 H]QNB) para estudios de fijación de receptores muscarínicos. La Tabla 1 enumera la fuente de membrana, el radioligando y la concentración de radioligando para cada receptor diana. Se concluyó con la incubación por filtrado rápido en un aparato recolector de tejidos (Brandel, Gaithersburg, MD) mediante el uso de filtros GF/B previamente inmersos en 0,33% de polietilenimina (peso/volumen) para reducir la fijación no específica. Se lavaron los filtros 3 veces con PBS helado y se determinó la radioactividad retenida por recuento de centelleo líquido.

Tabla 2. Parámetros de fijación

Fijación diana	Fuente de membrana	Radioligando	Concentración de radioligando (nM)
nicotínica, $\alpha 4\beta 2$ de rata	corteza de rata	[^3H]epibatidina	0,1
nicotínica, $\alpha 4\beta 2$ de rata	células $\alpha 4\beta 2$ SH-EP1 humana	[^3H]nicototina	2
nicotínica, $\alpha 4\beta 4$ humana	células $\alpha 4\beta 4$ SH-EP1 humanas	[^3H]epibatidina	0,25
nicotínica, $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ humana	células $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ SH-EP1 humanas	[^3H]epibatidina	0,5
nicotínica, $\alpha 7$ humana	HEK humana $\alpha 7$ /RIC3	[^3H]epibatidina	10
nicotínica, $\alpha 3\beta 4\alpha 5$ humana	células SH-SY5Y	[^3H]epibatidina	1
nicotínica, $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ humana	células TE671/RD	[^3H]epibatidina	10
nicotínica, $\alpha 3\beta 4$ de rata	células PC12	[^3H]epibatidina	0,6
muscarínica, M1, M2	corteza de rata	[^3H]QNB	2
muscarínica, M3	células TE671/RD	[^3H]QNB	1

Análisis de datos de fijación

Los datos de fijación fueron expresados como porcentaje total de la fijación control. Se realizaron promedios de las repeticiones para cada punto y se los comparó con el logaritmo de concentración de fármaco. Se determinó la IC_{50} (concentración del compuesto que produce el 50% de inhibición de fijación) por regresión no lineal de mínimos cuadrados mediante el uso del programa de computación GraphPad Prism (GraphPAD, San Diego, CA.). Se calculó K_i mediante el uso de la ecuación Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

Ensayos funcionales de flujo de calcio

Entre veinticuatro y cuarenta y ocho horas antes de cada experimento, se colocaron células en placas de 96 cavidades de paredes negras, de base transparente (Corning, Corning, NY) en una cantidad de entre 60 y 100.000 células por cavidad. El día del experimento, se retiró con cuidado el medio de desarrollo, se agregaron 200 μ l de reactivo para ensayos 1X FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA.) en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, base TRIS 7 mM, CaCl_2 4 mM, D-glucosa 5 mM, MgSO_4 0,8 mM, KCl 5 mM, MgCl_2 0,8 mM, N-metil D-glucamina 120 mM, NaCl 20 mM, con un pH de 7,4 para las células humanas SH-EP 1 $\alpha 4\beta 2$ o HEPES 10 mM, CaCl_2 2,5 mM, D-glucosa 5,6 mM, MgSO_4 0,8 mM, KCl 5,3 mM, NaCl 138 mM, con un pH de 7,4 con una base TRIS para todas las otras líneas celulares) en cada cavidad y se incubaron las placas a una temperatura de 37 °C durante 1 hora (a 29 °C para las células SH-EP1 humanas $\alpha 4\beta 2$ tratadas a 29 °C). Para los estudios de inhibición, se agregó el compuesto competidor (entre 10 pM y 10 μ M) al momento de agregar el colorante. Se retiraron las placas del incubador y se dejó equilibrar a temperatura ambiente. Se transfirieron las placas a un lector de placa por imágenes fluorométricas FLIPR Tetra (Molecular Devices) para el agregado del compuesto y el monitoreo de fluorescencia (excitación de 485 nm, emisión de 525 nm). La cantidad de flujo de calcio fue comparada tanto con un control positivo (nicotina) como un control negativo

(tampón solo). El control positivo fue definido como una respuesta del 100% y los resultados de los compuestos de la prueba fueron expresados como un porcentaje del control positivo. Para los estudios de inhibición, se empleó la nicotina agonista en concentraciones de 1 μ M para células SH-EP1 humanas $\alpha 4\beta 2$ y SH-EP1 humanas $\alpha 4\beta 4$, de 10 μ M para células PC12 y SH-SY5Y, y de 100 μ M para células TE671/RD.

Liberación de neurotransmisores

Se llevaron a cabo estudios de liberación de dopamina mediante el uso de sinaptosomas estriatales obtenidas de cerebro de rata de la forma descrita con anterioridad (Bencherif et al., 1998). Se agrupó tejido estriatal de dos ratas (hembras, Sprague-Dawley, con un peso comprendido entre 150 g y 250 g) y se lo homogeneizó en sacarosa helada 0,32 M (8 ml) que contenía HEPES 5 mM, con un pH de 7,4, mediante el uso de un homogenizador de vidrio/vidrio. Luego, se centrifugó el tejido a 1.000 x g durante 10 minutos. Se descartó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 12.500 x g durante 20 minutos. Se volvió a suspender el sedimento resultante en tampón de perfusión helado que contenía inhibidores de monoamina oxidasa (NaCl 128 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, KCl 2,4 mM, CaCl_2 3,2 mM, MgSO_4 1,2 mM, HEPES 25 mM, ácido ascórbico 1 mM, HCL de pargilina 0,02 mM y glucosa 10 mM, con un pH de 7,4) y se lo centrifugó durante 15 minutos a 23.000 x g. Se volvió a suspender el sedimento final en tampón de perfusión (2 ml)

para su uso inmediato.

Se incubó la suspensión sinaptosómica durante 10 minutos en una incubadora de agitación a 37 °C para restablecer la actividad metabólica. Se agregó [³H]dopamina ([³H]DA, con una actividad específica de 28,0 Ci/mmol, de NEN Research Products) en una concentración final de 0,1 µM y se incubó la suspensión a 37 °C durante otros 10 minutos. Se cargaron porciones de tampón de perfusión (100 µl) y tejido (100 µl) en las cámaras de suprafusión de un sistema de suprafusión Brandel (serie 2500, Gaithersburg, MD). Se bombeó el tampón de perfusión (a temperatura ambiente) en las cámaras a una velocidad de alrededor de 0,6 ml/min durante un período de lavado de 8 minutos. Se aplicó el compuesto competidor (10 pM-100 nM) en la corriente de perfusión durante 8 minutos. Luego, se aplicó nicotina (10 µM) en la corriente de perfusión durante 48 segundos. Se recolectaron continuamente las fracciones (12 segundos cada una) entre cada cámara durante todo el experimento para capturar la liberación basal y la liberación máxima inducida por agonista y para restablecer los valores de referencia después de la aplicación del agonista. Se recolectó el perfusado en forma directa en ampollas de centelleo, a las que se agregó el fluido de centelleo. Se cuantificó el [³H]DA liberado por recuento de centelleo. Para cada cámara, la zona integrada del valor máximo fue normalizada en sus valores de referencia. La liberación fue expresada como un porcentaje de

liberación obtenido con la nicotina control en ausencia del competidor. En cada uno de los ensayos, se repitió cada una de las concentraciones del compuesto de la prueba mediante el uso de 2 cámaras; las repeticiones fueron promediadas. Se definió la concentración del compuesto resultante en la mitad de la inhibición máxima (IC_{50}) del flujo de iones específico.

Electrofisiología de pinza de parche

Manejo de las células

Después de la eliminación de células GH4CI de rata T6'S del incubador, se aspiró el medio, se tripcinizaron las células durante 3 minutos, se las trituroó con cuidado para despegarlas de la placa, se las lavó dos veces con soporte de registro y se las volvió a suspender en 2 ml de solución externa (referirse más abajo para su composición). Se colocaron las células en el dispositivo Dynaflo w sobre la base de un microscopio Zeiss invertido (Carl Zeiss Inc., Thomwood, NY.). En promedio, fueron necesarios 5 minutos antes de establecer la configuración de registro de todas las células. Para evitar modificaciones en las condiciones de las células, se registró una sola célula por cada carga. Para suscitar respuestas cortas, se aplicaron agonistas durante 0,5 s mediante el uso de un sistema Dynaflo w (Cellec tricon, Inc., Gaithersburg, MD) donde cada canal dio soluciones activadas por presión a 50 o 150 psi.

Electrofisiología

Se usaron registros convencionales corrientes de célula completa. Se emplearon midroelectrodos de vidrio (con una resistencia comprendida entre 5 y 10 M Ω) para formar sellos estrechos (>1 G Ω) en la superficie de la célula hasta que se aplicó una succión para convertirlos en un registro convencional de célula completa. Luego, las células fueron sometidas a fijación de voltaje en potenciales de retención de -60 mV, y se midieron corrientes iónicas en respuesta a la aplicación de ligandos. Se filtraron corrientes de célula completa registradas con un amplificador Axon 700A a 1 kHz y se las sometió a muestreo a 5 kHz con un tablero ADC 1440 (Molecular Devices). La resistencia de acceso de célula completa fue inferior a 20 M Ω . La adquisición de datos de las corrientes de célula completa fue realizada mediante el uso de un dispositivo Clampex 10 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) y se realizaron gráficos de los resultados con Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Los datos experimentales son presentados como media $\pm$ S.E.M., y se analizaron las comparaciones de diversas condiciones por su importancia estadística mediante el uso de la Prueba T de Student y ANOVA de dos vías. Todos los experimentos fueron realizados a temperatura ambiente (22 ± 1 °C). Los perfiles de concentración y respuesta se ajustaron a la ecuación de Hill y fueron analizados mediante el uso de Prism 5.0.

Soluciones y aplicación del fármaco

La solución externa estándar contenía: NaCl 120 mM, KCl 3 mM, $MgCl_2$ 2 mM, $CaCl_2$ 2 mM, D-glucosa 25 mM y HEPES 10 mM y se la ajustó a un pH de 7,4 con base TRIS. La solución interna para los registros de célula completa consistió en: Tris fosfato dibásico 110 mM, base Tris 28 mM, EGTA 11 mM, $MgCl_2$ 2 mM, $CaCl_2$ 0,1 mM y Mg-ATP 4 mM, con un pH de 7,3. (Liu et al., 2008). Para iniciar las respuestas corriente de célula completa, se suministraron compuestos desplazando células de la solución control a la solución que contenía agonista de ida y de vuelta de manera que el intercambio de solución se produjera dentro de los -50 ms (sobre la base de tiempos de subida máximos corrientes de entre 10% y 90%). Se ajustaron los intervalos entre las aplicaciones del compuesto (0,5 y 1 min) en forma específica para asegurar la estabilidad del grado de reacción del receptor (sin disminución funcional), y se llevó a cabo la selección de soluciones de pipeta empleadas en la mayoría de los estudios descriptos en la presente, con el mismo objetivo. Se adquirió (-)-nicotina y acetilcolina (ACh) de la empresa Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Todos los fármacos fueron preparados a diario a partir de soluciones madre.

Para determinar la inhibición de corrientes inducidas por ACh a través de compuestos de la presente invención, se establecieron registros de valores de referencia estables aplicando 70 μ M de ACh (entre 5 y 10 aplicaciones consecutivas

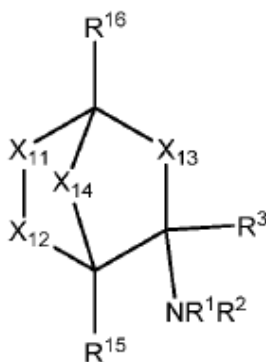
generalmente estables). Luego, se aplicó ACh (70 μ M) junto con el compuesto de la prueba en un rango de concentración comprendido entre 1 nM y 10 μ M. Dado que el último tramo de la corriente (la corriente medida al final de 0,5 s de la aplicación de ACh) soportó los cambios más profundos, los gráficos de inhibición y recuperación representan la amplitud de la corriente de cola.

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con el compuesto activo particular seleccionado y dependen de él, o si hubiera portadores farmacéuticos presentes, así como también del tipo de formulación y modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados son contempladas de acuerdo con la práctica de la presente invención.

Aunque en la presente se ilustran y describen en detalle formas de realización específicas de esta invención, la invención no se limita a estas. Las descripciones detalladas con anterioridad son provistas a modo ilustrativo de la presente invención y no deben ser interpretadas como que limitan la invención. Los expertos en la técnica podrán realizar modificaciones, y toda modificación que no se aparte del espíritu de la invención está destinada a ser incluida dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

donde

cada uno de R¹ y R² es individualmente H, alquilo C₁₋₆, o R¹ y R² se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

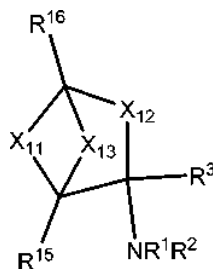
cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ es individualmente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o ariloxi C₆₋₁₄;

R³ es H o alquilo C₁₋₆;

cada uno de X¹¹, X¹², X¹³, y X¹⁴ es individualmente -(CR⁴R⁵)-, donde cada uno de R⁴ y R⁵ es individualmente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o ariloxi C₆₋₁₄;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula II:



Fórmula II

donde

cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

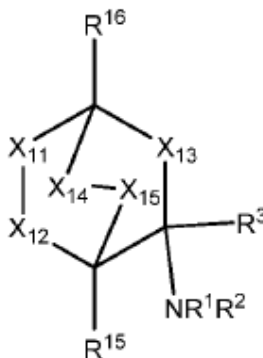
cada uno de R^{15} y R^{16} es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de X^{11} , X^{12} y X^{13} es individualmente $-(CR^4R^5)-$, donde cada uno de R^4 y R^5 es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula III:



Fórmula III

donde

cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{15} y R^{16} es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

cada uno de X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} y X^{15} es individualmente - (CR^4R^5)-, donde cada uno de R^4 y R^5 es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde opcionalmente sustituido implica la sustitución con uno o más alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} .

5. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 es H y R^2 es alquilo C_{1-6} .
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^3 es alquilo C_{1-6} .
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 y R^2 son alquilo C_{1-6} .
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde R^3 es alquilo C_{1-6} .
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por un receptor nicotínico neuronal que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde la enfermedad o afección es hipertensión, adicción a la nicotina, depresión o ansiedad.
12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por un receptor nicotínico neuronal.
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde la enfermedad o afección es hipertensión, adicción a la nicotina,

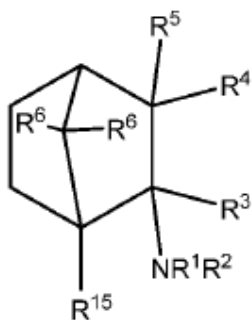
depresión o ansiedad.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como principio activo terapéutico.

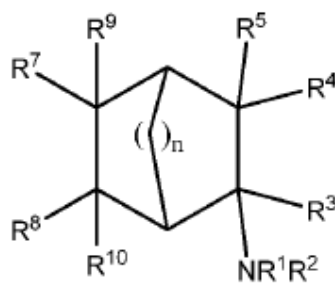
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por un receptor nicotínico neuronal.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, donde la enfermedad o afección es hipertensión, adicción a la nicotina, depresión o ansiedad.

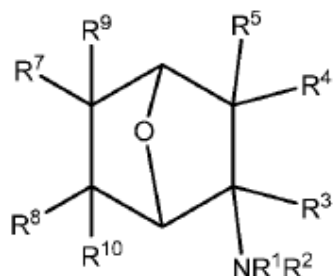
17. Un compuesto de acuerdo con las Fórmulas IV, V, VI, o VII:



Fórmula IV



Fórmula V



Fórmula VI



Fórmula VII

donde

cada uno de R^1 y R^2 es individualmente H, alquilo C_{1-6} , o R^1 y R^2 se combinan con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo de 3 a 8 miembros, anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

cada uno de R^3 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} es H o alquilo C_{1-6} ;

n es 1 o 2;

cada uno de R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es individualmente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o ailoxi C_{1-6} ;

R^{15} es H o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde opcionalmente sustituido implica la sustitución con uno o más alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o ariloxi C_{6-14} .

19. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, donde R^1 es H y R^2 es alquilo C_{1-6} .

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde R³ es alquilo C₁₋₆.
21. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, donde R¹ y R² son alquilo C₁₋₆.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, donde R³ es alquilo C₁₋₆.
23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22 y un portador farmacéuticamente aceptable.
24. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por un receptor nicotínico neuronal que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22.
25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, donde la enfermedad o afección es hipertensión, adicción a la nicotina, depresión o ansiedad.
26. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por un receptor nicotínico neuronal.
27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, donde la enfermedad o afección es hipertensión, adicción a la nicotina, depresión o ansiedad.

28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, para uso como principio activo terapéutico.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por un receptor nicotínico neuronal.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, donde la enfermedad o afección es hipertensión, adicción a la nicotina, depresión o ansiedad.

ANTAGONISTAS NO COMPETITIVOS DE RECEPTORES NICOTÍNICOS**Resumen:**

La presente invención se refiere a compuestos que modulan receptores nicotínicos como antagonistas no competitivos, métodos para su síntesis, métodos para su uso, y sus composiciones farmacéuticas.