



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Q4

PCF

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-116894

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "LIGANDOS DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE
ACETILCOLINA 101"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 491/22

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 01 OCT. 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116894- -00000-0000

Fecha: 2008-10-31 16:29:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CHANG, Hui-Fang; HOLMQUIST, Christopher; PHILLIPS, Eifion; PISER, Timothy; SIMPSON, Thomas; URBANEK, Rebecca; WOODS, James y XIONG, Hui.

Dirección: AstraZeneca Wilmington, P.o. Box 15437, 1800 Concord, Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437 y 27 John Beal Drive, Boothwyn, Pennsylvania 19061.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000485

Fecha: 16/05/07

Publicación Internacional No. WO 2007/133155 A1

Fecha: 22/11/07

⑥

Título (54) "LIGANDOS DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA 101"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 491/22.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
US

17/05/06
08/09/06

60/747,476
60/824,975

⑨

Comprobante de Pago No. 08 - 79,763

Fecha: Octubre 7 de 2008

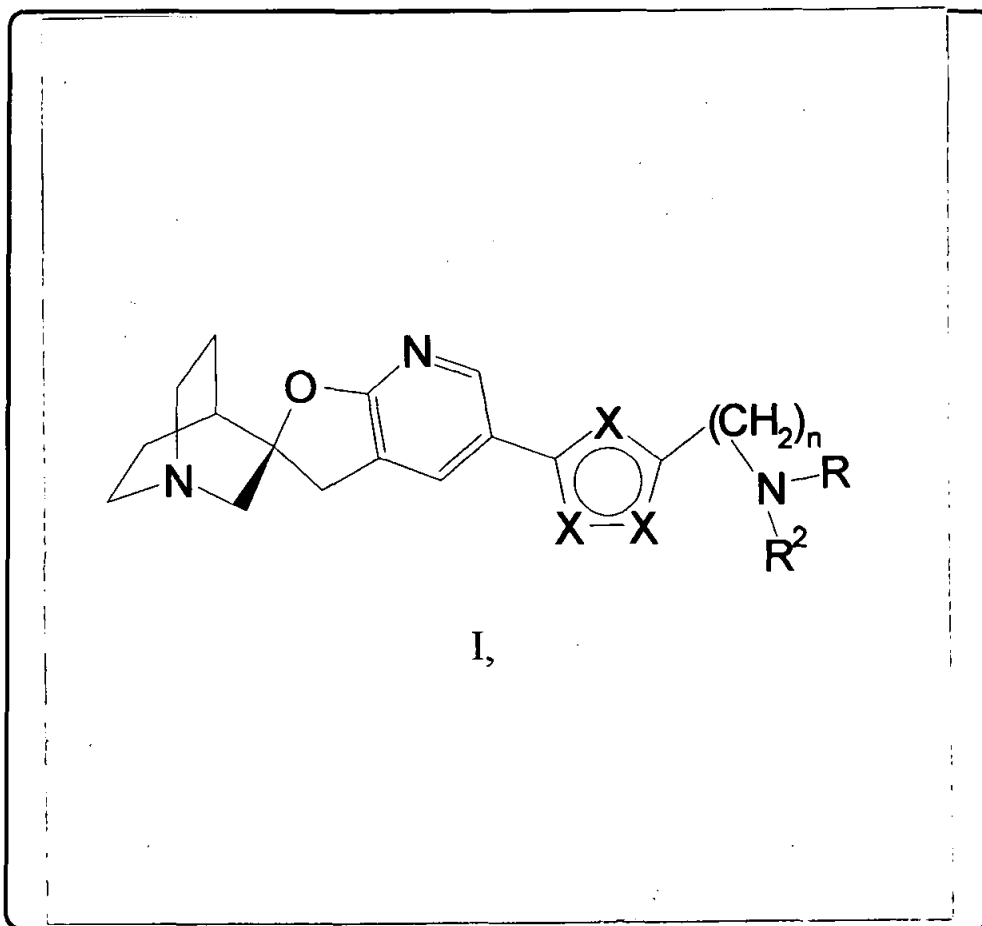
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

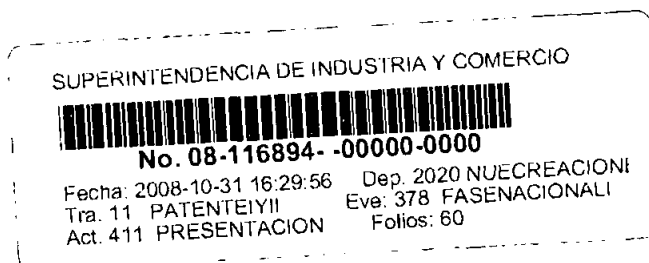
FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén, T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 79,763
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891946	07/10/2008	11,020,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

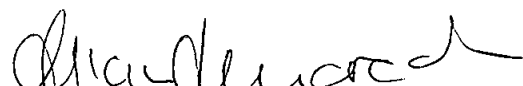
SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

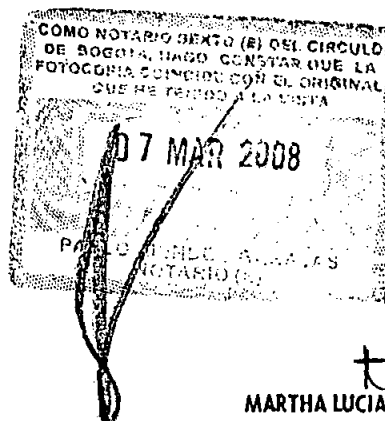
Certificación Notarial

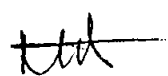
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

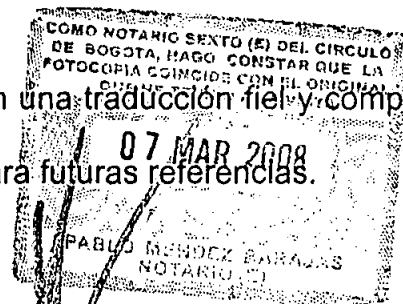
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

RECEIVED
MAR 10 2008
NOTARIES

750168
Marta Arango
CALLE 100 N. NO. 100-100
BOGOTÁ, D.C.

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CUINCE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
07 MAR 2008
PABLO MENDEZ ARAJAS
NOTARIO (S)

[Handwritten signature]

Los doctores firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed, may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

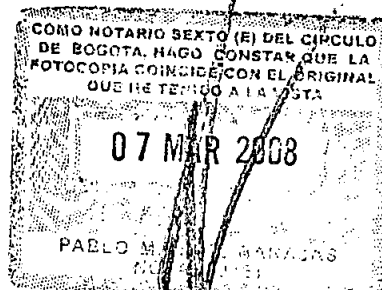
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Relato Folio 9
Exhib

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 50. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704

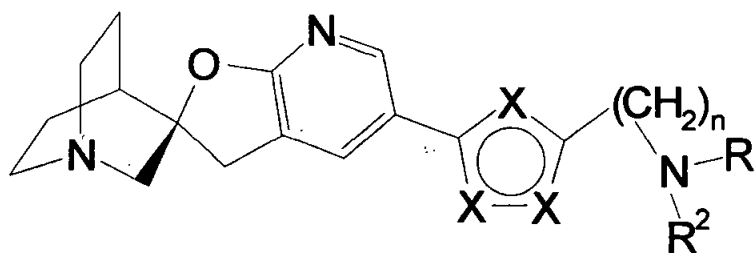
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

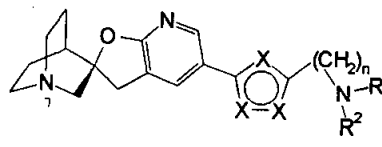
SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/SE2007/000485

ARTE FINAL (1)



I,

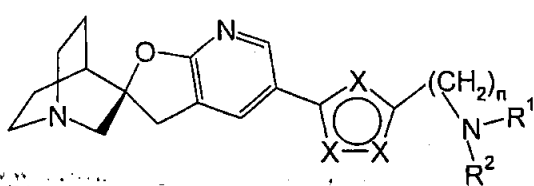
 INDUSTRIA Y COMERCIO SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31/10/08 (51) Clasificación Internacional : C07D 491/22		 I,	
(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB			
(72) Inventor(es): CHANG, Hui-Fang; HOLMQUIST, Christopher; PHILLIPS, Eifion; PISER, Timothy; SIMPSON, Thomas; URBANEK, Rebecca; WOODS, James y XIONG, Hui			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/747,476 60/824,975		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17/12/08 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 16/05/07 No. de solicitud PCT/SE2007/000485		(87) Publicación internacional: Fecha: 22/11/07 No. Publicación : WO 2007/133155 A1	

(54) Título: "LIGANDOS DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA 101"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

X se selecciona independientemente en cada ocurrencia de CH, O, S, N o NH y al menos un X se selecciona de O, S, N o NH y no más de un X es O o S;

n es 0, 1, 2, ó 3, y

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -CF₃, -CONR³R⁴, -CH₂NR³R⁴ o -CH₂OR³;

o, R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros que tiene como átomos del anillo 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que tiene como átomos del anillo 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o -alquilo C₁₋₄; y

donde cualquier fragmento alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más fragmentos halógeno, -OH o =O si es químicamente posible,

o un esteroisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31/10/08

(51) Clasificación Internacional : C07D 491/22

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) CHANG, Hui-Fang; HOLMQUIST, Christopher; PHILLIPS, Eifion; PISER, Timothy; SIMPSON, Thomas; URBANEK, Rebecca; WOODS, James y XIONG, Hui

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	60/747,476	17/05/06	US
	60/824,975	08/09/06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17/12/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 16/05/07

No. de solicitud **PCT/SE2007/000485**

(87) Publicación internacional

Fecha: 22/11/07

N° publicación: **WO 2007/133155 A1**

(54) Título: "LIGANDOS DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA 101"

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000485

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03087102 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 October 2003 (23.10.2003), claim 3 line 15, line 21, the claims, examples --	1-23
X	WO 03087104 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 October 2003 (23.10.2003), the claims, examples 5-6 --	1-23
X	WO 03087103 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 October 2003 (23.10.2003), the claims, example 4 --	1-23
X	WO 02096912 A1 (ASTRAZENECA AB), 5 December 2002 (05.12.2002), the claims --	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2007

Date of mailing of the international search report

05-09-2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/ELY

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000485

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.: 11-15, 17-21.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11-15, 17-21 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
2. ☒ Claims Nos.: 1-6 partly
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:
The scope of the claims 1-6, in as far as the expression "precursors thereof" is concerned, is so unclear (Article 6
.../...
3. ☐ Claims Nos.:
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/SE2007/000485

Box II.2

PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000485

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005030778 A1 (ASTRAZENECA AB), 7 April 2005 (07.04.2005), the claims, example 2 -- -----	1-23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2007)

International patent classification (IPC)

C07D 491/22 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **BKYJIJZMST**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000485

WO	03087102	A1	23/10/2003	AU	2003225456	A	00/00/0000
				BR	0309343	A	15/02/2005
				CA	2482311	A	23/10/2003
				CN	1325500	C	11/07/2007
				CN	1662541	A	31/08/2005
				EP	1499618	A	26/01/2005
				IL	164509	D	00/00/0000
				JP	2005533012	T	04/11/2005
				MX	PA04010191	A	03/02/2005
				NO	20044996	A	18/01/2005
				SE	0201186	D	00/00/0000
				US	20050176745	A	11/08/2005
				ZA	200408333	A	29/03/2006
				SE	0203607	D	00/00/0000

WO	03087104	A1	23/10/2003	AU	2003224546	A	00/00/0000
				BR	0309345	A	15/02/2005
				CA	2482313	A	23/10/2003
				CN	1325501	C	11/07/2007
				CN	1662542	A	31/08/2005
				EP	1407533	A	14/04/2004
				EP	1499616	A	26/01/2005
				IL	164511	D	00/00/0000
				JP	2005534624	T	17/11/2005
				MX	PA04010190	A	03/02/2005
				NO	20044995	A	18/01/2005
				SE	0201185	D	00/00/0000
				US	20040239298	A	02/12/2004
				US	20050131003	A	16/06/2005
				ZA	200408338	A	02/11/2005
				SE	0203606	D	00/00/0000

WO	03087103	A1	23/10/2003	AU	2003224545	A	00/00/0000
				BR	0309342	A	15/02/2005
				CA	2482312	A	23/10/2003
				CN	1325499	C	11/07/2007
				CN	1659170	A	24/08/2005
				EP	1499615	A	26/01/2005
				IL	164613	D	00/00/0000
				JP	2005527588	T	15/09/2005
				MX	PA04010193	A	03/02/2005
				NO	20044997	A	18/01/2005
				SE	0201187	D	00/00/0000
				US	7186836	B	06/03/2007
				US	20050171106	A	04/08/2005
				US	20070142419	A	21/06/2007
				ZA	200408339	A	03/11/2005
				SE	0203608	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000485

WO	02096912	A1	05/12/2002	AT	353332	T	15/02/2007
				BR	0210075	A	17/08/2004
				CN	1294136	C	10/01/2007
				CN	1512995	A	14/07/2004
				DE	60218032	D	00/00/0000
				DK	1397366	T	07/05/2007
				EP	1397366	A,B	17/03/2004
				SE	1397366	T3	
				HK	1063787	A	06/07/2007
				IL	158735	D	00/00/0000
				JP	2004532877	T	28/10/2004
				MX	PA03010996	A	27/02/2004
				NO	20035333	D	00/00/0000
				NZ	529426	A	29/07/2005
				ZA	200308779	A	11/02/2005

WO	2005030778	A1	07/04/2005	AU	2004276061	A	07/04/2005
				BR	PI0414633	A	07/11/2006
				CA	2538705	A	07/04/2005
				CN	1856497	A	01/11/2006
				EP	1668016	A	14/06/2006
				JP	2007506719	T	22/03/2007
				KR	20060102328	A	27/09/2006
				MX	PA06003196	A	23/06/2006
				NO	20061819	A	26/06/2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 November 2007 (22.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/133155 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 491/22 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/34 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000485

(22) International Filing Date: 16 May 2007 (16.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/747,476 17 May 2006 (17.05.2006) US
60/824,975 8 September 2006 (08.09.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHANG, Hui-Fang** [CN/US]; AstraZeneca Wilmington, P.o. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **HOLMQUIST, Christopher** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.o. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **PHILLIPS, Eifion** [GB/US]; 27 John Beal Drive, Boothwyn, Pennsylvania 19061 (US). **PISER, Timothy** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.o. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **SIMPSON, Thomas** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.o. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **URBANEK, Rebecca** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.o. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington,Delaware 19850-5437 (US). **WOODS, James** [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.o. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). **XIONG, Hui** [CN/US]; AstraZeneca Wilmington, P.o. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US).(74) Agent: **ASTRAZENECA AB**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

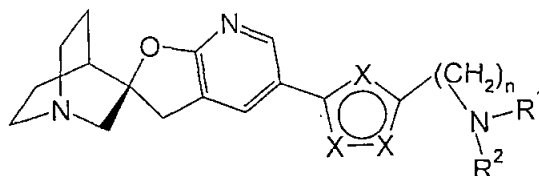
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS 101



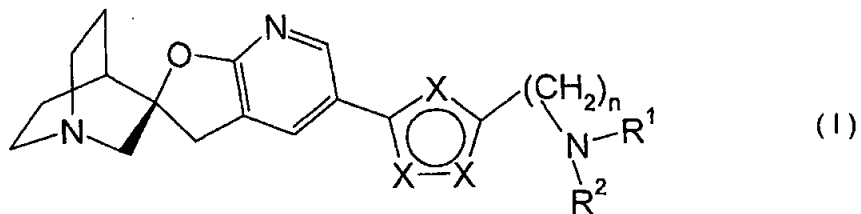
(1)

(57) Abstract: Nicotinic acetylcholine receptor ligands of Formula I, I wherein X, n, R₁ and R₂ are as described in the specification, diastereoisomers, enantiomers, pharmaceutically-acceptable salts, methods of making, pharmaceutical compositions containing, and methods for using the same.

WO 2007/133155 A1

LIGANDOS DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA 101

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



Ligandos del receptor nicotínico de acetilcolina, de Fórmula I, en donde X, n, R_1 y R_2 son como se describió en la descripción, diastereoisómeros, enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, métodos para prepararlos,
10 composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para usarlos.

LIGANDOS DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA 101

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con compuestos de fuopiridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia. La invención se relaciona con compuestos que se enlazan a los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) y particularmente con compuestos que se enlazan a los receptores nicotínicos de acetilcolina alfa-7.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La esquizofrenia, la depresión y la ansiedad clínica afectan diariamente a varios millones de personas. Estas condiciones son desórdenes cerebrales que tienen efectos serios y duraderos en la vida de la gente y que impactan a los enfermos y sus amigos y familiares.

15 Frecuentemente, las personas con esquizofrenia tienen problemas para pensar claramente o tomar decisiones; puede tener dificultad para distinguir la vida real de la fantasía. Esas personas pueden tener los llamados síntomas positivos tales como delirios o alucinaciones que experimentan pero que no reflejan la realidad, y pueden ver o creer cosas que no son reales; o pueden tener síntomas negativos y
20 carecer de comportamientos o sentimientos que tiene la gente normal, evitar el contacto social y ser retraídos emocionalmente. Con frecuencia empiezan a hacer cosas, pero no continúan y no tienen placer o interés por la vida; pueden confundirse al pensar y hablar y actuar de maneras que no tienen sentido.

Las personas que tienen un desorden de ansiedad generalizado (DAG) se
25 preocupan excesiva e incontrolablemente por las cosas cotidianas. Esta preocupación constante afecta el funcionamiento diario y los síntomas físicos pueden incluir sudor, náuseas, malestar gastrointestinal o diarrea. Quienes la padecen tienden a ser irritables y a quejarse sobre sentimientos extremos, se fatigan fácilmente y tienen problemas para dormir. El DAG puede presentarse con
30 otros desórdenes de ansiedad, desórdenes depresivos o abuso de sustancias. La intensidad, duración y frecuencia de la preocupación varía pero no es proporcional al asunto e interfiere con el desempeño de las tareas y la habilidad para concentrarse.

El desorden depresivo es una enfermedad que involucra el cuerpo, el ánimo y los pensamientos. Afecta la manera en que las personas comen y duermen, la manera en que se sienten con respecto a ellos mismos, y la manera en la que piensan acerca de las cosas. Las personas con una enfermedad depresiva no pueden simplemente "calmarse" y mejorarse. Sin tratamiento, los síntomas pueden durar semanas, meses, e incluso años. La depresión severa interfiere con la habilidad de una persona para trabajar, estudiar, dormir, comer y disfrutar de la vida. Un episodio discapacitante de depresión puede ocurrir solo una vez pero más comúnmente ocurre varias veces en la vida. Un tipo de depresión menos severa, llamada distimia, involucra síntomas crónicos a largo plazo, que no incapacitan, pero evitan que la persona se sienta o funcione bien. Muchas personas con distimia pueden experimentar también episodios depresivos severos en algún momento de sus vidas. El trastorno bipolar es otro tipo de depresión que es también llamada enfermedad maniaco-depresiva. No es tan prevalente como otras formas de desórdenes depresivos y el trastorno bipolar se caracteriza por cambios cíclicos en el estado de ánimo que oscilan entre altas de tipo maniaco y bajas de tipo depresivo. En ocasiones, los cambios de ánimo son dramáticos y rápidos, pero más frecuentemente son graduales. En la fase depresiva, una persona puede tener alguno o todos los síntomas de un desorden depresivo. En la fase maníaca, una persona puede ser hiperactiva, hablar excesivamente, y tener una gran cantidad de energía. Las personas maníacas frecuentemente piensan diferente, y sus juicios y comportamiento social cambian de tal manera que causan serios problemas y vergüenza; pueden sentirse eufóricas, tener proyectos grandiosos, tomar decisiones de negocios descabelladas e involucrarse en fantasías románticas. La manía sin tratar puede evolucionar a un estado psicótico.

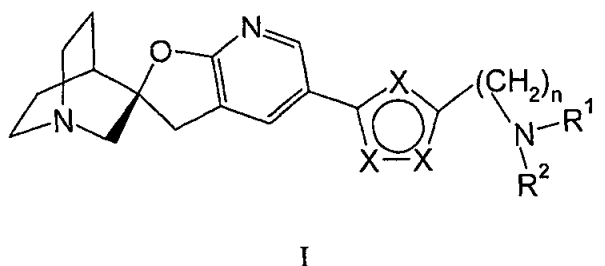
Se piensa que la esquizofrenia, la ansiedad clínica y la depresión son desórdenes cerebrales que surgen de la hiperactividad, poca actividad o actividad desequilibrada de las células cerebrales. Se piensa que las actividades de las células cerebrales y todo el pensamiento y el sentimiento son resultado de las actividades de diferentes mensajeros cerebrales que interactúan con receptores en las células cerebrales. La acetilcolina es uno de varios mensajeros mediante los cuales las células cerebrales se comunican entre sí. La acetilcolina interactúa con numerosos tipos de receptores, algunos de los cuales son los receptores nicotínicos de acetilcolina que son susceptibles a las acciones de la nicotina encontrada en el tabaco. El uso de compuestos que se enlazan a los receptores nicotínicos de acetilcolina en el tratamiento de un grupo de desórdenes

incluyendo esquizofrenia, ansiedad y depresión, enfermedad de Alzheimer, desórdenes cognitivos o de atención, síndrome de Tourette, y enfermedad de Parkinson ha sido discutido en McDonald y cols. (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; y en Williams y cols. (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205-223.

Se conocen varios receptores nicotínicos de acetilcolina, pero uno de interés particular es el receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 y se cree que los compuestos que tiene como blanco al receptor alfa-7 son particularmente benéficos para el tratamiento de la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con compuestos activos en el receptor nicotínico de acetilcolina de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

X se selecciona independientemente en cada ocurrencia de CH, O, S, N o NH y al menos un X se selecciona de O, S, N o NH y no más de un X es O o S;

n es 0, 1, 2, ó 3, y

R¹ y R² se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CF₃, -CONR³R⁴, -CH₂NR³R⁴ o -CH₂OR³,

o, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que tiene como átomos de anillo 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo

heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene como átomos de anillo 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno or alquilo C_{1-4} , y

- 5 donde cualquier fragmento alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más fragmentos de halógeno, -OH o =O si es químicamente posible.

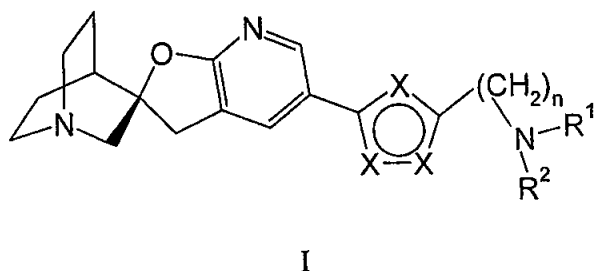
La invención también abarca estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de

10 Fórmula I, composiciones farmacéuticas y formulaciones que las contienen, métodos para su uso para tratar enfermedades y condiciones ya sea solos o en combinación con otros compuestos o sustancias terapéuticamente activas, procesos e intermediarios usados para prepararlos, sus usos como medicamentos, sus usos en la fabricación de medicamentos y sus usos con

15 propósitos analíticos y diagnósticos. Los compuestos aquí descritos se enlazan selectivamente a los receptores nicotínicos de acetilcolina alfa-7 y por consiguiente son particularmente útiles para tratar la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 20 Los compuestos son aquellos de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

X se selecciona independientemente en cada ocurrencia de CH, O, S, N o NH y al menos un X se selecciona de O, S, N o NH y no más de un X es O o S;

- 25 n es 0, 1, 2, ó 3, y

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-CF_3$, $-CONR^3R^4$, $-CH_2NR^3R^4$ o $-CH_2OR^3$;

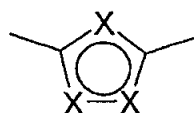
o, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que tiene como átomos del anillo 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene como átomos del anillo 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y

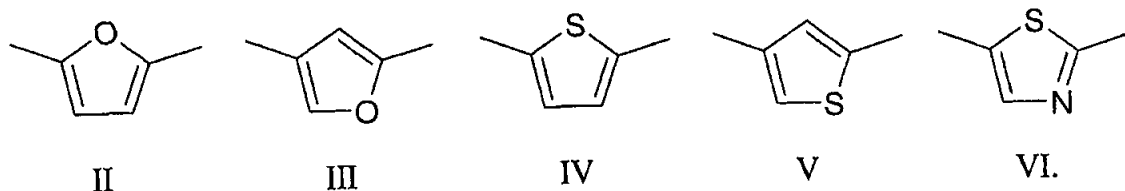
donde cualquier fragmento alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más fragmentos de halógeno, $-OH$ o $=O$ si es químicamente posible;

estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos son aquellos en donde el fragmento



se selecciona de fragmentos de Fórmulas II, III, IV, V o VI

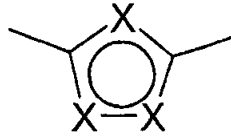


Otros compuestos son aquellos en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo.

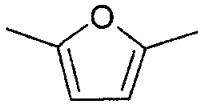
Otros compuestos son aquellos en donde n es 1 ó 2.

Incluso otros compuestos son aquellos en donde R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

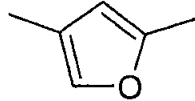
Incluso otros compuestos son aquellos en donde el fragmento



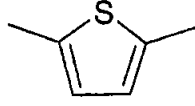
se selecciona de los fragmentos de Fórmulas II, III, IV, V or VI,



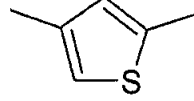
II



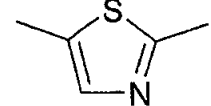
III



IV



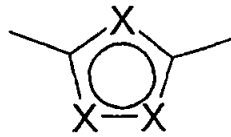
V



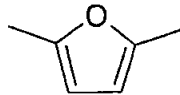
VI.

- 5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y n es 1 ó 2.

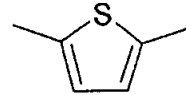
Compuestos particulares son aquellos en donde el fragmento



se selecciona de los fragmentos de Fórmulas II o IV,



II

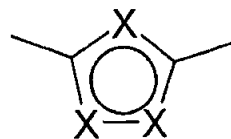


IV;

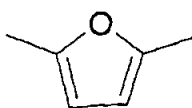
10

- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y n es 1 ó 2.

Otros compuestos particulares son aquellos en donde el fragmento



15 es de Fórmula II

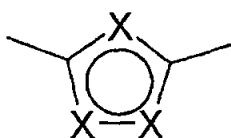


II;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo o etilo, y

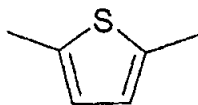
n es 1 ó 2.

Compuestos particulares son aquellos en donde el fragmento



5

es de Fórmula IV,



IV;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo o etilo, y

n es 1 ó 2.

- 10 Los compuestos particulares son aquellos aquí descritos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto abarca compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde uno o más de los átomos es un radioisótopo del mismo elemento. En una forma particular de este aspecto el compuesto de Fórmula I está marcado con tritio.

- 15 Dichos compuestos radio marcados son sintetizados ya sea incorporando materiales de partida radio marcados o, en el caso del tritio, intercambiando hidrógeno por tritio mediante métodos conocidos. Los métodos conocidos incluyen (1) halogenación electrofílica, seguida de reducción del halógeno en presencia de una fuente de tritio, por ejemplo, mediante hidrogenación con gas
- 20 tritio en presencia de un catalizador de paladio, o (2) intercambio de hidrógeno por tritio realizado en presencia de gas tritio y un catalizador organo-metálico adecuado (e.g. paladio)

Los compuestos marcados con tritio son útiles para el descubrimiento de novedosos compuestos medicinales que se enlazan a, y modulan la actividad, mediante agonismo, agonismo parcial, o antagonismo, del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7. Dichos compuestos marcados con tritio pueden ser usados en
 5 ensayos que midan el desplazamiento de dichos compuestos para evaluar el enlazamiento de ligandos que se enlazan a receptores nicotínicos de acetilcolina alfa-7.

Otro aspecto se relaciona con compuestos de acuerdo con la Fórmula I y su uso en terapia y con composiciones que los contienen.

10 Incluso otro aspecto abarca el uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula I para la terapia de enfermedades mediadas a través de la acción de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Una realización más particular de este aspecto se relaciona con el uso de compuestos de Fórmula I para la terapia de enfermedades mediadas a través de la acción de receptores nicotínicos de acetilcolina alfa-7.

15 Otro aspecto abarca un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las que es benéfica la activación del receptor nicotínico alfa-7, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I a un sujeto que sufre de dicha enfermedad o condición.

Una realización de este aspecto es un método de tratamiento o profilaxis, en
 20 donde el desorden es ansiedad, esquizofrenia, manía o depresión maníaca.

Otra realización de este aspecto es un método de tratamiento o profilaxis de desórdenes neurológicos, desórdenes psicóticos o desórdenes de deterioro intelectual, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I.

25 Otra realización de este aspecto es un método de tratamiento o profilaxis, en donde el desorden es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, o trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención

Otra realización de este aspecto es un método de tratamiento o profilaxis, en
 30 donde el desorden es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, o desórdenes neurodegenerativos en los que hay pérdida de las sinapsis colinérgicas.

Otra realización de este aspecto es un método de tratamiento o profilaxis del desfase horario, adicción a la nicotina, ansias, dolor, y para colitis ulcerativa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I.

- 5 Incluso otra realización de este aspecto es un método para inducir el dejar de fumar, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I.

Otra realización de este aspecto es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y al menos un diluyente, lubricante o
10 portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional se relaciona con una composición farmacéutica útil para tratar o prevenir una condición o desorden que se haya mencionado aquí, que resulta de la disfunción de la neurotransmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende una
15 cantidad de un compuesto de Fórmula I, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva en el tratamiento o prevención de dicho desorden o condición, y al menos un aditivo, diluyente, lubricante o portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de este aspecto se relaciona con el uso de una composición farmacéutica de la invención para el tratamiento, la mejora o la profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en las que es benéfica la activación del receptor nicotínico $\alpha 7$.
20

Otra realización de este aspecto es el uso de la composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I para el tratamiento o profilaxis de desórdenes neurológicos, desórdenes psicóticos o desórdenes de deterioro intelectual.
25

Otra realización de este aspecto de la invención es el uso de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, Trastorno de Hiperactividad y Déficit de
30 Atención, ansiedad, esquizofrenia, o manía o depresión maniaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desórdenes neurodegenerativos en los que hay pérdida de las sinapsis colinérgicas, desfase horario, dejar de fumar, adicción a la nicotina incluyendo aquella que resulta de la

exposición a productos que contienen nicotina, ansias, dolor, y para colitis ulcerativa.

Un aspecto adicional es el uso de un compuesto de Fórmula I, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades o condiciones aquí mencionadas.

Otra realización de este aspecto es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en las que es benéfica la activación del receptor nicotínico alfa-7.

Otra realización de este aspecto es el uso de un compuesto de Fórmula I e en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de desórdenes neurológicos, desórdenes psicóticos o desórdenes de deterioro intelectual.

Otra realización de este aspecto es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, o Trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención.

Otra realización de este aspecto es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de ansiedad, esquizofrenia, o manía o depresión maniaca.

Otra realización de este aspecto es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette o desórdenes neurodegenerativos en los que hay pérdida de las sinapsis colinérgicas.

Otra realización de este aspecto es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del desfase horario, dolor, o colitis ulcerativa.

Otro aspecto se relaciona con el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para facilitar el dejar de fumar o el tratamiento de la adicción a la nicotina o las ansias incluyendo aquellas que resultan de la exposición a productos que contienen nicotina.

Otro aspecto se relaciona con el uso de un compuesto de Fórmula I en combinación con otros compuestos o sustancias terapéuticamente activas en composiciones o formulaciones farmacéuticas, métodos para tratar enfermedades y condiciones, usos como medicamentos y usos en la fabricación de
 5 medicamentos. Realizaciones particulares de este aspecto comprenden otros compuestos o sustancias terapéuticamente activas seleccionados de sedantes, hipnotizantes, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, tranquilizantes, y similares.

Para los usos, métodos, medicamentos y composiciones farmacéuticas aquí
 10 mencionados, la cantidad de compuesto utilizado y la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de Fórmula I se administran en una dosis diaria de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso
 15 corporal del animal. Tales dosis pueden darse en dosis divididas de 1 a 4 veces al día o en forma de liberación sostenida. Para el hombre, la dosis diaria total está en el rango de 5 mg a 1,400 mg, más preferiblemente de 10 mg a 100 mg, y las formas de dosis unitaria adecuadas para la administración oral comprenden desde 2 mg hasta 1,400 mg del compuesto mezclado con lubricantes, diluyentes
 20 o portadores farmacéuticos sólidos o líquidos.

Los compuestos de Fórmula I, un enantiómero de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse por sí mismos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para administración enteral o parenteral. De acuerdo con un aspecto adicional, se provee una composición
 25 farmacéutica que incluye preferiblemente menos del 80% y más preferiblemente 50% en peso de un compuesto de Fórmula I en mezcla con un diluyente, lubricante o portador farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de diluyentes, lubricantes y portadores son:

- para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido esteárico;
- 30 - para cápsulas: ácido tartárico o lactosa;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales;
- para supositorios: aceites o ceras naturales o endurecidas.

También se provee un proceso para la preparación de dicha composición farmacéutica, que comprende mezclar los ingredientes.

Los compuestos aquí descritos son agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Sin ser tomado como teoría, se cree que los agonistas del subtipo
 5 receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) alfa-7 son útiles en el tratamiento o profilaxis de desórdenes neurológicos, desórdenes psicóticos y desórdenes de deterioro intelectual. Los compuestos aquí descritos están indicados como
 10 farmacéuticos, en particular en el tratamiento o profilaxis de desórdenes neurológicos, desórdenes psicóticos y desórdenes de deterioro intelectual. Ejemplos de desórdenes psicóticos incluyen esquizofrenia, manía y depresión
 15 maníaca, y ansiedad. Ejemplos de desórdenes de deterioro intelectual incluyen enfermedad de Alzheimer, déficit de atención, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, y Trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención. Los compuestos aquí descritos pueden ser útiles también como analgésicos en el
 20 tratamiento del dolor, dolor crónico, y en el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, y desórdenes neurodegenerativos en los que hay pérdida de las sinapsis colinérgicas.

Los compuestos pueden ser útiles además para el tratamiento o profilaxis del
 25 desfase horario, para su uso para inducir el dejar de fumar, ansias, y para el tratamiento o profilaxis de la adicción a nicotina incluyendo aquella que resulta de la exposición a productos que contienen nicotina.

También se cree que los compuestos aquí descritos son útiles en el tratamiento y la profilaxis de la colitis ulcerativa.

25 Un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I puede administrarse de manera concurrente, simultánea, secuencial o separada, con otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos seleccionados de los siguientes:

30 (i) antidepresivos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetine, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetine, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y

equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(ii) antipsicóticos atípicos incluyendo por ejemplo quetiapina e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

5 (iii) antipsicóticos incluyendo por ejemplo amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, dibenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida,
10 suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(iv) ansiolíticos incluyendo por ejemplo alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam,
15 bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómero(s) y
20 metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(v) anticonvulsivos incluyendo por ejemplo carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(vi) terapias para Alzheimer incluyendo por ejemplo donecepilo, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(vii) terapias para Parkinson incluyendo por ejemplo deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de COMT tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de
30 dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

- (viii) terapias para la migraña incluyendo por ejemplo almotriptan, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptan, frovatriptan, lisurida, naratriptan, pergolida, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptan, zolmitriptan, zomitriptan, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;
- 5 (ix) terapias para apoplejía incluyendo por ejemplo abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;
- (x) terapias de incontinencia urinaria incluyendo por ejemplo darafenacina, flavoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y
- 10 equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xi) terapias para el dolor neuropático, incluyendo por ejemplo gabapentina, lidoderm, pregabalina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s)
- 15 farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xii) terapias para el dolor nociceptivo tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xiii) terapias para el insomnio incluyendo por ejemplo alobarbitol, alonimida, amobarbitol, benzoctamina, butabarbitol, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxicina, meclocualona, melatonina, mefobarbitol, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbitol, fenobarbitol, propofol, roletamida, triclofos, secobarbitol, zaleplon,
- 20 Zolpidem y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos, o
- (xiv) estabilizadores del ánimo incluyendo por ejemplo carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilos, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente
- 25 activos de los mismos.
- 30

Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis aquí descrito y el otro compuesto o compuestos

farmacéuticamente activos dentro de los rangos de dosis adecuados y/o la dosis descrita en la publicación de referencia.

Los compuestos aquí descritos tienen la ventaja de que pueden ser menos tóxicos, ser más eficaces, tener acción más larga, tener un intervalo de actividad
5 más amplio, ser más potentes, producir menos efectos colaterales, y ser absorbido más fácilmente o tener otras propiedades farmacológicas útiles.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, "alquilo C₁₋₆" incluye grupos alquilo C₁₋₄ pero no está limitado a fragmentos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, s-butilo, ya sea solos o como parte de otro grupo,
10 los grupos alquilo C₁₋₄ pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo C₃₋₄ incluyen fragmentos cíclicos de alquilo tales como ciclopropilo y ciclobutilo.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, "alquenilo C₂₋₆" incluye alquenilo C₂₋₄ pero no está limitado a 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo,
15 2-butenilo y 3-butenilo.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, "alquinilo C₂₋₆" incluye alquinilo C₂₋₄ pero no está limitado a etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, arilo se refiere a un
20 anillo fenilo que puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, y CF₃.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, heteroarilo se refiere a un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y heterociclilo se refiere a un anillo
25 heterocíclico de 5- ó 6- miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición que dichos anillos heteroaromáticos o heterocíclicos contienen al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, halógeno se refiere a
30 flúor, cloro, bromo, o yodo.

Donde sea necesario, los grupos hidroxilo, amino, u otros grupos reactivos se pueden proteger usando un grupo protector como se describe en el texto estándar "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999), Greene y Wuts.

- 5 A menos que se indique de otra manera, las reacciones se llevan a cabo en atmósfera inerte, preferiblemente en atmósfera de nitrógeno y usualmente se llevan a cabo a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión ambiente (alrededor de una atmósfera).

Los compuestos e intermediarios pueden aislarse de sus mezclas de reacción mediante técnicas estándar.

- 10 Las sales de adición ácida de los compuestos de Fórmula I que pueden mencionarse, incluyen sales de ácidos minerales, por ejemplo las sales clorhidrato y bromhidrato; y sales formadas con ácidos orgánicos tales como sales formiato, acetato, maleato, benzoato, tartrato, y fumarato.

- 15 Las sales de adición ácida de los compuestos de Fórmula I se pueden formar haciendo reaccionar la base libre o una sal, enantiómero o derivado protegido del mismo, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente o medio en que la sal sea insoluble o en un solvente en el que la sal es soluble, e.g., agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o dietil éter, o una mezcla de solventes, que se puede remover al vacío o mediante
20 liofilización. La reacción puede ser un proceso de metátesis o se puede llevar a cabo sobre una resina de intercambio iónico.

- Los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas tautoméricas o enantioméricas, las cuales están todas incluidas dentro del alcance. Los varios isómeros ópticos se pueden aislar mediante la separación de una mezcla
25 racémica de los compuestos utilizando técnicas convencionales, p.ejm. cristalización fraccionada, o HPLC quiral. De manera alternativa, los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante la reacción de los materiales de partida adecuados, ópticamente activos, bajo las condiciones de reacción que no causarán racemización.

30 **Farmacología**

La actividad farmacológica de los compuestos de la invención se puede medir usando pruebas tales como aquellas planteadas más adelante:

Ensayo para la afinidad en un receptor nAChR α_7 midiendo la unión de ^{125}I - α -bungarotoxina (BTX) a membranas de hipocampo de rata.

Las membranas celulares de cerebro de rata que portan receptores nAChR α_7 pueden prepararse homogeneizando tejido de hipocampo en 20 volúmenes de amortiguador de homogeneización frío (HB): concentraciones mM de
 5 constituyentes de HB: tris(hidroximetil)aminometano 50; CaCl_2 2; MgCl_2 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4). Los homogenatos se centrifugan durante 5 minutos a 1000 x g, el sobrenadante se guarda y los sedimentos se re-extraen y se centrifugan. Los sobrenadantes reunidos se centrifugan durante 20 minutos a 12,000 x g, el
 10 material membranoso sedimentado se lava, y se re-suspende en HB. Las membranas (30-150 μg) se incuban con [^{125}I] α -BTX 3 nM, albúmina de suero bovino (BSA) 1 mg/mL, junto con los compuestos de prueba en HB durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación suave. Posteriormente, las membranas pueden atraparse en filtros de fibra de vidrio Whatman (espesor C o
 15 B) utilizando un recolector de células Brandel y lavarse 4 veces. El pre-tratamiento de los filtros durante 3 horas con (BSA/PEI (polietilenimina) 0.01%) 1% en agua producirá blancos de filtro bajos (0.07% de conteos totales por minuto). La unión no específica puede determinarse con (-)-nicotina 100 μM . De manera típica, el enlace específico es de aproximadamente 75%.

20 Ensayo para afinidad en el receptor nAChR α_7 midiendo la unión de ^{125}I - α -bungarotoxina (BTX) que se une a las membranas.

Las membranas pueden prepararse a partir de células HEK (células embrionarias humanas del riñón) que expresan receptores α_7 humanos aislando una fracción membranosa a 500-40000 x g. Dichas membranas pueden usarse como se
 25 describió para las membranas de cerebro de rata para evaluar la unión de compuestos a receptores α_7 humanos.

Análisis de datos de Unión obtenidos en ensayos del receptor nAChR α_7

Los valores de IC_{50} y los pseudo coeficientes de Hill (n_H) pueden calcularse usando el programa de ajuste de curvas no lineales ALLFIT (DeLean A, Munson P
 30 J y Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102). Las curvas de saturación se pueden ajustar a un modelo de un sitio, usando el programa de regresión no lineal ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987)), dando un valor de K_d para [^{125}I]- α -BTX que se une a α_7 nAChR de rata de 1.7 nM. Los valores de K_i se pueden estimar usando la ecuación general de Cheng-Prusoff:

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([\text{ligando}] / K_D)^n)^{1/n} - 1)$$

- En donde un valor de $n=1$ se utiliza siempre que $n_H < 1.5$ y un valor de $n=2$ se utiliza cuando $n_H \geq 1.5$. Para tener en cuenta la variabilidad, los ensayos se pueden realizar por triplicado y la variabilidad será de manera típica $\pm 5\%$. Los valores de K_i se pueden determinar utilizando de seis a 11 concentraciones de fármaco.

Los compuestos de la invención que se espera tengan actividad terapéutica útil tendrán afinidades de enlace (K_i) de menos de 10 μM en los ensayos del receptor nAChR α_7 .

- Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que pueden ser menos tóxicos, ser más eficaces, tener acción más duradera, tener un intervalo de actividad más amplio, ser más potentes, producir menos efectos laterales, ser más fácilmente absorbidos o tener otras propiedades farmacológicas útiles.

Procedimientos y Condiciones Experimentales Generales

- Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Los espectros de masas se registraron como m/z para el ión molecular padre a menos que se especifique de otra manera. Temperatura ambiente (t.a.) se refiere a 20-25 $^{\circ}\text{C}$.

- El calentamiento con microondas se logró con un Sintetizador Smith de Personal Chemistry Personal o un Optimizador Emrys de Personal Chemistry (monomodal, 2.45 GHz, 300W max). Puede realizarse cromatografía con Fluidos Supercríticos (SFC, por sus siglas en inglés) como un medio de purificación para los compuestos e intermediarios seleccionados.

- De manera general, el método HPLC-CL-EM se llevó a cabo en una columna de 2.1 mm x 5 cm Agilent Zorbax 5 μ SB-C8. Solventes: A = H_2O con ACN 2% y ácido fórmico 0.1%, B= H_2O 2% con ACN 98% y ácido fórmico 0.05%. Gradiente: (0% B durante 0.5 min., 60% B a 3 min., 95% B a 6 min).

Abreviaturas usadas:

ACN acetonitrilo

AcOH ácido acético

- DCE 1,2-dicloroetano

DME 1,2-dimetoxietano

ES⁺ electrospray

AcOEt acetato de etilo

EtOH etanol

5 Et₂O dietil éter

h horas

Hz hertz

HPLC Cromatografía líquida de alta eficiencia

CL-EM Cromatografía Líquida - Espectrometría de Masas

10 MeOH metanol

min minutos

EM Espectrometría de masas

m/z masa carga

nBuLi n-butilitio

15 t.a. temperatura ambiente

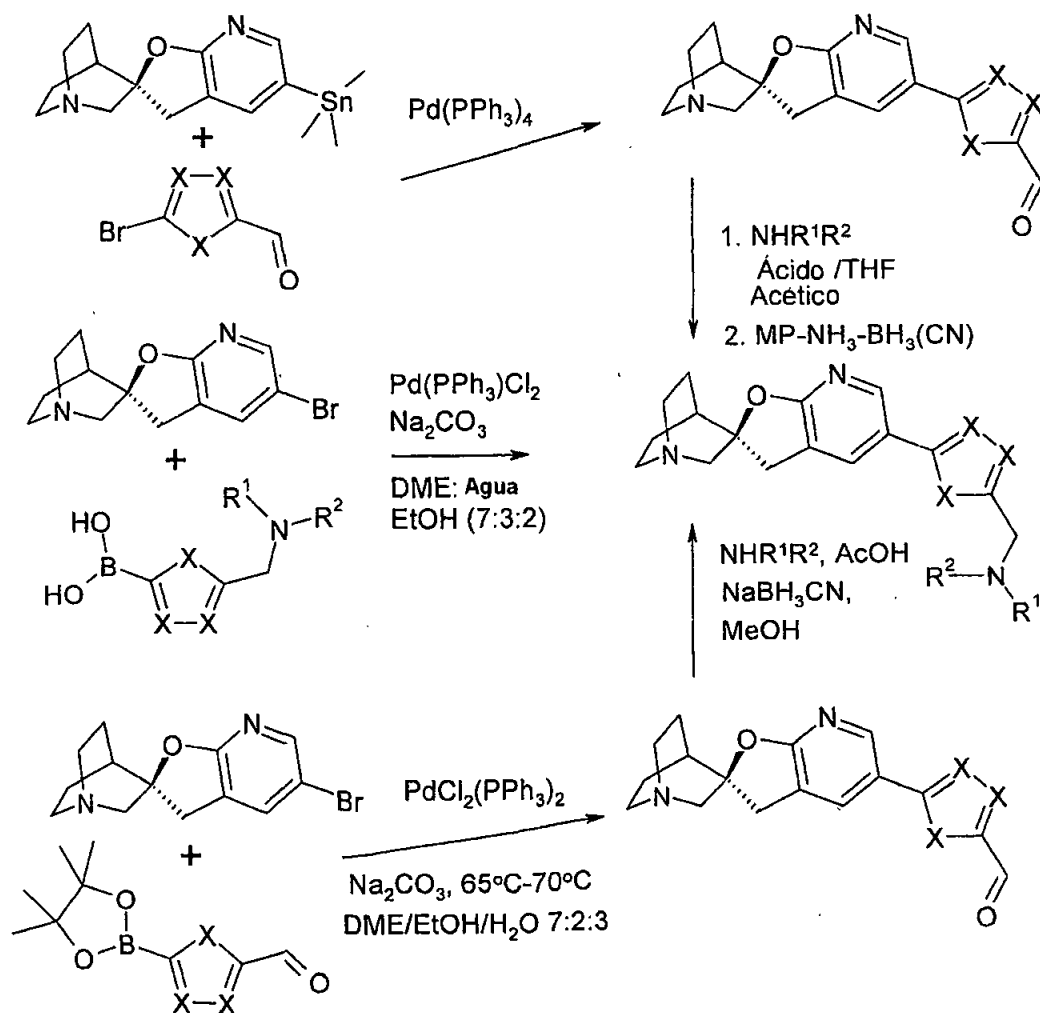
RMN Resonancia magnética nuclear

THF tetrahidrofurano

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

20 Los métodos que pueden usarse para la síntesis de los compuestos de Fórmula I, incluyen los procedimientos ilustrados en el Esquema 1 y procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos. En el Esquema 1 X, n, R¹ y R² son como se definió para los compuestos de Fórmula I.

Esquema 1

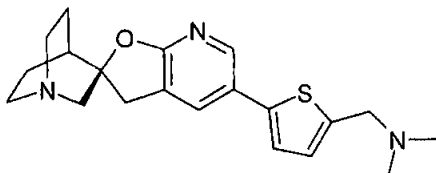


- Aquellos versados en la materia apreciarán que los sustituyentes aromáticos en los compuestos de la invención, o en los intermediarios usados en la síntesis de los compuestos de la invención, pueden introducirse empleando reacciones de sustitución aromática, transformaciones de grupos funcionales para modificar los sustituyentes existentes, o una combinación de los mismos. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo ya sea antes de o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente. Los reactivos y las condiciones de reacción para dichos procedimientos son conocidos en el arte. Ejemplos específicos de procedimientos que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, funcionalización electrofílica de un anillo aromático, por ejemplo mediante nitración, halogenación, o acilación; transformación de un grupo nitro a un grupo amino, por ejemplo mediante reducción, tal como por hidrogenación catalítica; acilación, alquilación, sulfonilación de un grupo amino o hidroxilo; reemplazo de un grupo amino con otro grupo funcional mediante la conversión a una sal de diazonio intermediaria seguida de la sustitución nucleofílica o por radicales libres de la sal de diazonio; o reemplazo de un halógeno con otro grupo funcional, por

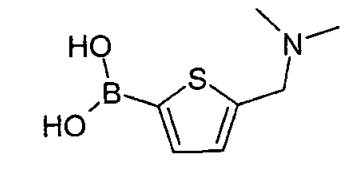
ejemplo mediante reacciones de sustitución nucleofílica o catalizadas organometálicamente.

Ejemplos

Ejemplo 1. *N,N*-dimetil-1-{5-[(2*R*)-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridin]-5-il]-2-tienil}metenamina



a) ácido {5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}borónico



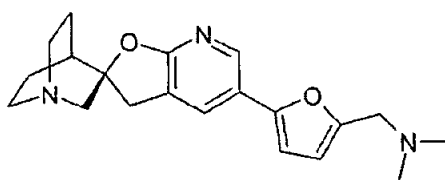
A una suspensión de ácido 5-formil-2-tiofenborónico (500 mg, 3.2 mmol) en DCE (30 mL) se adicionó clorhidrato de dimetilamina (520 mg, 6.3 mmol) seguido de trietilamina (0.9 mL, 6.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de adicionar triacetoxiborohidruro de sodio (1.36 g, 6.3 mmol) en una porción. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h, ésta se detuvo con 30 mL de MeOH, se agitó brevemente y posteriormente se concentró al vacío. La introducción de una mezcla de CH₂Cl₂/Et₂O a este residuo reveló un sólido, el cual se filtró y se lavó con Et₂O. El filtrado orgánico resultante se concentró hasta un aceite viscoso, que se utilizó sin purificación adicional,

b) A una solución de ácido {5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}borónico (2.23 mmol) en 10 mL de una mezcla de DME:H₂O:EtOH (7:3:2) se adicionó (2*R*)-5'-bromo-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridina] (330 mg, 1.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante varios minutos hasta homogeneidad, y en este punto se adicionó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (77 mg, 0.11 mmol) seguido de Na₂CO₃ sólido (945 mg, 8.92 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se calentó a 65°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación en rotavapor y posteriormente se repartió entre agua y CHCl₃. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo 4x50 mL de CHCl₃. La capa

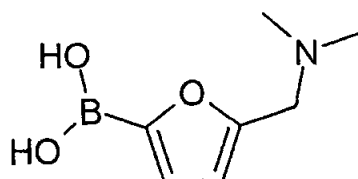
orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta un aceite viscoso. El producto se sometió a cromatografía a través de gel de sílice y se eluyó usando 9.5:0.5 de CHCl_3 y amoníaco 7.0 M en metanol. El compuesto del título se purificó posteriormente mediante trituración en éter y se aisló como un sólido (150 mg).

RMN- ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1.58-1.65 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.07 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.94 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H) EM ES $^{+}$, $m/z = 356$ ($\text{M}^+ \text{Na}$).

Ejemplo 2. N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina



a) ácido {5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}borónico



15

A una solución de ácido (5-formil-2-furil)borónico (50 mg, 0.36 mmol) en DME (1.0 mL) se adicionó una solución 2.0M de dimetilamina en THF (0.53mL, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de adicionar el enlazador de resina MP-BH(AcO) $_3$ (2.2 mmol/g, 0.33 g, 0.714 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se adicionó 1 equivalente adicional de dimetilamina en THF y la agitación continuó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de lana de vidrio y la resina se lavó con DME. La solución filtrada de THF/DME que contenía el compuesto deseado se usó inmediatamente en reacciones subsiguientes.

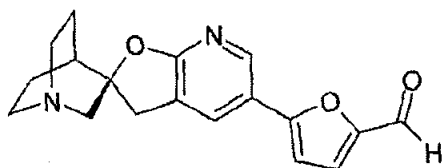
b) A una solución de ácido {5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}borónico (0.25 mmol) en 2.5 mL de una mezcla de DME:H $_2$ O:EtOH (7:3:2), se adicionó (2R)-5'-bromo-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina] (37 mg, 0.12 mmol). La

mezcla de reacción se agitó durante varios minutos hasta homogeneidad, punto en el cual se adicionó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9 mg, 0.012 mmol) seguido de Na_2CO_3 sólido (53 mg, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y se calentó a 65°C durante 4.5 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y CHCl_3 . La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo 2 x 50 mL CHCl_3 . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa en placa usando 9.0:1.0 CHCl_3 y amoniaco 7.0 M en metanol como el eluyente. El compuesto del título se aisló como un aceite viscoso (30 mg).

10 RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1.59-1.63 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 3.06 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.38 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2$ Hz, 1H) EM $\text{ES}^{(+)}$, $m/z = 340$ ($\text{M} + \text{Na}$).

15 De manera alternativa, la N,N-dimetil-1-{5-[(2R-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina se puede preparar vía aldehído mediante el método que se provee a continuación.

a) 5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furaldehído



20

A una solución de (2R)-5'-bromo-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina] (6g, 20.3 mmol) en 400 mL de una mezcla de DME: H_2O :EtOH (7:3:2) se adicionó ácido 5-formil-2-furanborónico (5.67g, 40.5 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 (directamente en el solvente) y se agitó durante diez minutos hasta homogeneidad. Se adicionó Na_2CO_3 sólido (8.6 g, 81.0 mmol) a la mezcla de reacción seguido de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (711 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se purgó nuevamente con N_2 durante 10 min, y posteriormente se calentó a 65°C durante 6 h. La mezcla de reacción se agito a t.a. durante toda la noche, posteriormente se concentró mediante rotavapor. El residuo resultante se diluyó con CHCl_3 y y se filtró a través tierra de diatomáceas. El filtrado de CHCl_3 se concentró y el residuo resultante se diluyó con HCl 1N y se extrajo con AcOEt

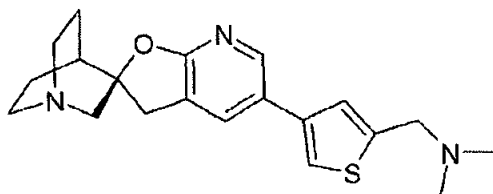
30

(3 x 150 mL). La capa acuosa ácida se basificó adicionando NaOH acuoso 2N (a pH~12) y la solución básica acuosa se extrajo con CHCl_3 (3x150 mL). La capa de CHCl_3 combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta dar un sólido (5.79 g, 92% de rendimiento). Este material se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 - 1.53 (m, 1H), 1.68 - 1.71 (m, 2H), 2.03 - 2.04 (m, 1H), 2.22 - 2.26 (m, 1H), 2.78 - 2.94 (m, 3H), 2.97 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.00 - 3.04 (m, 1H), 3.07 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.62 (s, 1H) EM ES $^+$, m/z = 311 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina

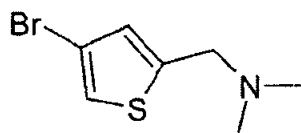
A una solución de 5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furaldehído (5.8 g, 18.7 mmol) en metanol (180 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 se adicionó dimetilamina (18.7 mL de una solución 2.0 M en THF, 37.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a t.a. antes de adicionar AcOH (4.3 mL, 74.7 mmol) seguido de la adición de NaBH_3CN (1.74 g, 28.0 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h, posteriormente se concentró en rotavapor. El residuo resultante se diluyó con K_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con CHCl_3 (4 x 100 mL). La capa de CHCl_3 combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta dar un residuo viscoso. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) usando 9.5:0.5 CHCl_3 y amoniaco 7.0 M en MeOH para eluir el compuesto deseado.

Ejemplo 3. N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metenamina



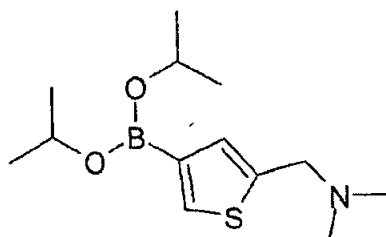
El compuesto del Ejemplo 3 se preparó mediante un proceso análogo a aquel usado para el Ejemplo 1, como se detalla a continuación.

a) 1-(4-bromo-2-tienil)-N,N-dimetilmetanamina



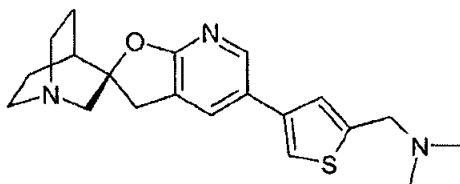
A una solución de 4-bromotiofeno-2-carboxialdehído (5g, 26.3 mmol) en EtOH (130 mL) a t.a. y bajo N₂, se adicionó dimetilamina en THF (20 mL de una solución 2.0 M, 40 mmol) seguida de AcOH (1.9 mL). Posteriormente, se adicionó NaBH₃CN (2.1 g, 34 mmol) en porciones a la mezcla de reacción durante un periodo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó durante la toda la noche a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo resultante se diluyó con 1 N HCl y se lavó con CHCl₃. Posteriormente, la capa acuosa ácida se basificó con la adición de NaHCO₃ saturado y se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró (86 % de rendimiento). El producto se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2.26 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 6.92 (aparentemente s, 1H), 7.31 (d, J= 2Hz, 1H).

b) {5-[(dimetilamino)metil]-3-tienil}boronato de diisopropilo



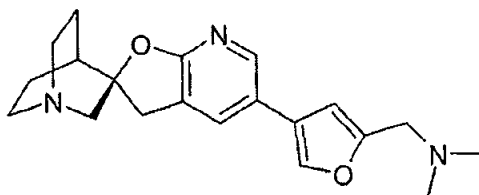
A una solución de 1-(4-bromo-2-tienil)-N,N-dimetilmetanamina (2.8 g, 12.8 mmol) en THF (130 mL) a -78°C bajo N₂, se adicionó borato de tri-isopropilo (4.4 mL, 19.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó brevemente antes de adicionar nBuLi (12 mL de una solución 1.6 M en hexano) gota a gota mediante jeringa. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó durante 6.5 h a -78°C antes de ser concentrada en rotavapor. El sólido blanco resultante se usó sin purificación adicional.

c) N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metenamina



A una solución de {5-[(dimetilamino)metil]-3-tienil}boronato de diisopropilo (3.6 g, 13 mmol) en 120 mL de una mezcla de DME:H₂O:EtOH (7:3:2) se adicionó (2R)-5'-bromo-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina] (2.0 g, 6.75 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se agitó durante varios min hasta homogeneidad, punto en el cual se adicionó Na₂CO₃ (2.9 g, 27 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (236 mg, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 10 min, posteriormente se calentó a 75°C durante 2 h y a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró en rotavapor. El residuo resultante se diluyó con CHCl₃ y se filtró a través de tierra de diatomáceas. El filtrado orgánico se concentró y el residuo resultante se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con AcOEt (3 veces). La capa ácida acuosa se basificó con la adición de NaOH 2 N y se extrajo con CHCl₃ (4 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta dar un aceite viscoso. El producto se sometió a cromatografía en gel de sílice y se eluyó usando 9.5:0.5 CHCl₃ y amoníaco 7.0 M en metanol. Posteriormente, el compuesto del título se purificó mediante trituración en Et₂O y se aisló (1.5 g, 62% de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1.58-1.64 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.06 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.26 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J=17Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H) EM ES⁺, m/z = 356 (M+ Na⁺).

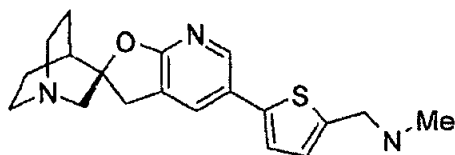
Ejemplo 4. N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil} metenamina



25

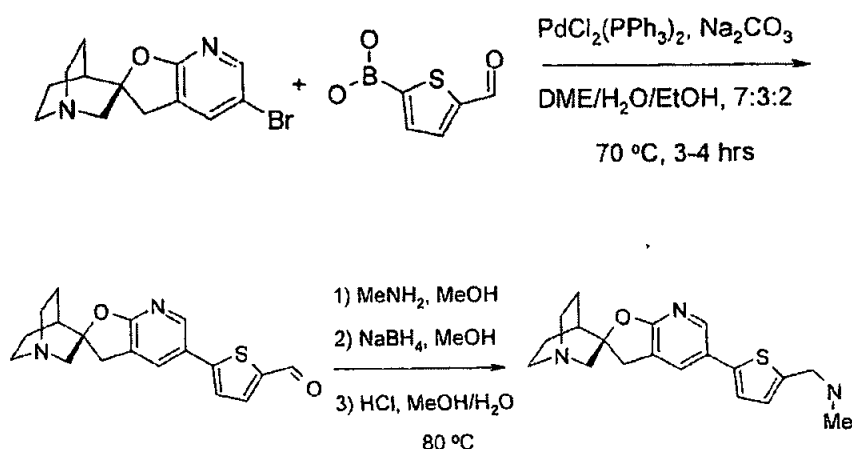
El compuesto del Ejemplo 4 puede prepararse mediante un proceso análogo a aquel usado para el Ejemplo 2.

Ejemplo 5. N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metanamina



El compuesto del ejemplo 5 puede prepararse mediante un método análogo al método alternativo del Ejemplo 2, o puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2 como se detalla a continuación.

5 Esquema 2



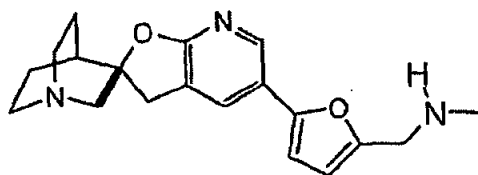
a) 5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]tiofeno-2-carbaldehído

- 10 A una solución en agitación de (2R)-5'-bromo-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina] (Esquema 1, 3.2 g, 10.8 mmol) y ácido (5-formil-2-tienil)borónico (3.37 g, 21.6 mmol) en 150 mL de DME/H₂O/EtOH (7:3:2), se adicionó Na₂CO₃ en polvo (4.58 g, 43.2 mmol). La mezcla resultante se purgó con N₂ a t.a. durante 15 min, antes de la adición de
- 15 dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio (380 mg, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ a t.a. durante otros 15 min, antes de ser calentada en un baño de aceite a 70°C bajo N₂ durante 3-4 h. La mezcla de reacción se enfrió y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo sólido se trató con 150 mL de CHCl₃, y la suspensión resultante se filtró a través de una pequeña
- 20 almohadilla de tierra de diatomáceas (la torta de filtro se lavó con ≈100 mL de CHCl₃). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El sólido negruzco se tomó en HCl 0.5 M (100 - 150 mL) y EtOAc (≈100 mL). La capa acuosa ácida se separó y la capa orgánica negruzca se lavó con HCl 0.5 M (2 x 50mL). Posteriormente, las capas acuosas combinadas se basificaron con NaOH 1 M a
- 25 pH ≈12, y se extrajeron con CHCl₃ (100 mL, luego 2 x 50 mL). Los extractos de

CHCl₃ se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar 3.5 g (99%) de 5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]tiofeno-2-carbaldehído. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (dddd, J= 12.8, 10.7, 6.7, 2.3 Hz, 1H), 1.68 - 1.72 (m, 2H), 2.03 (t, J= 2.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.26 (m, 1H), 2.78 - 2.95 (m, 3H), 2.97 (dd, J= 14.7, 2.1 Hz, 1H), 3.01 - 3.05 (m, 1H), 3.08 (d, J= 16.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, J= 14.7, 1.6 Hz, 1H), 3.48 (d, J= 16.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H); EM ES⁺ m/z = 327 (M+H⁺).

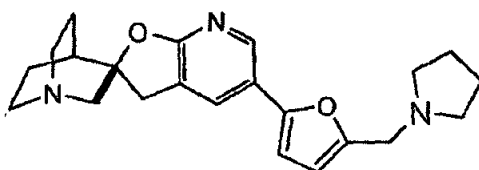
b) A una suspensión en agitación de 5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]tiofeno-2-carbaldehído (1.5g, 4.6 mmol) en 40 mL de MeOH, se adicionaron 9.2 mL de una solución de metanólica de metilamina (18.4 mmol). La solución clara se agitó a t.a. durante 0.5 h antes de la adición de NaBH₄ (524 mg, 3.0 equiv) como una porción. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La solución se concentró a presión reducida para dar un residuo negro, que se disolvió en 60 mL de MeOH y se trató con 30 mL de HCl 4.0 M. La solución resultante se calentó a 80°C durante 1-2 h. El MeOH se removió a presión reducida. La solución acuosa acida resultante se basificó mediante la adición lenta de NaOH acuoso concentrado hasta un pH > 12 y se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 mL). Las capas orgánicas negruzcas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo negro, que posteriormente se purificó con una columna corta empacada de gel de sílice (NH₃ 7 M/MeOH 5% en CHCl₃) para dar un sólido amarillento, el cual se lavó con una cantidad mínima de Et₂O (≈20 mL) para remover impurezas menores. Rendimiento: 1.2 g (76%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (ddd, J= 12.8, 10.7, 6.6, 2.3 Hz, 1H), 1.67 - 1.70 (m, 2H), 2.02 (t, J= 2.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.77 - 2.93 (m, 3H), 2.96 (dd, J= 14.7, 2.1 Hz, 1H), 3.01 - 3.07 (m, 1H), 3.04 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, J= 14.7, 1.8 Hz, 1H), 3.43 (d, J= 16.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 6.87 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J= 2.2 Hz, 1H); EM ES⁺ m/z = 342 (M+H⁺).

Ejemplo 6. N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina



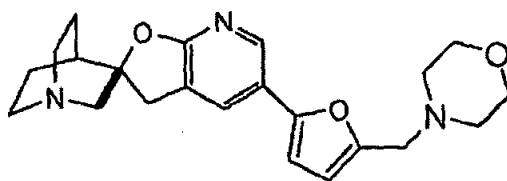
Este compuesto se preparó mediante un proceso análogo a aquel usado para el Ejemplo 5, mediante el Esquema 2. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44-1.50 (m, 1H), 1.67-1.70 (m, 2H), 2.00 - 2.03 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.79-3.04 (m, 6H), 3.42 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 6.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); EM ES^+ , m/z = 326 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 7. (2R)-5'-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2] octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina]



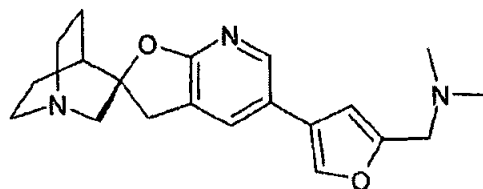
Para preparar este compuesto se usó un proceso análogo a la preparación alternativa para el Ejemplo 2. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42-1.52 (dddd, J = 2.6, 6.8, 10.2, 12.8 Hz, 1H), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 4H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 4H), 2.79-3.05 (m, 6H), 3.39 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H); EM ES^+ , m/z = 366 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 8. (2R)-5'-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina]



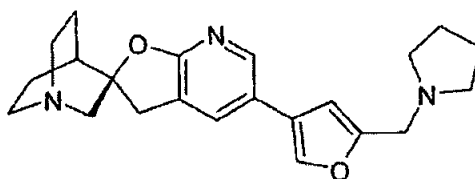
Para preparar este compuesto se usó un proceso análogo a la preparación alternativa para el Ejemplo 2. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42-1.50 (m, 1H), 1.66-1.71 (m, 2H), 2.00- 2.04 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.53 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.82-3.06 (m, 6H), 3.39 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H); EM ES^+ , m/z = 382 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 9. N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina



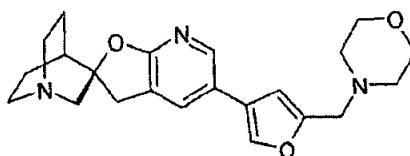
Para preparar este compuesto se usó un proceso análogo a la preparación alternativa para el Ejemplo 2, usando éster pinacólico del ácido 5-formilfuran-3-borónico en el acoplamiento de Suzuki en lugar del ácido borónico libre. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1.57-1.63 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.06 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.78 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2$ Hz, 1H) EM ES $^+$, $m/z = 340$ ($M^+ \text{Na}^+$).

10 Ejemplo 10. (2R)-5'-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2.3-b]piridina]



Este compuesto se preparó mediante un proceso análogo a aquel usado para el Ejemplo 9, N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1.57-1.63 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 6H), 2.03 (bs, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.62-2.64 (m, 4H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.06 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.77 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2$ Hz, 1H) EM ES $^+$, $m/z = 366$ ($M^+ \text{Na}^+$).

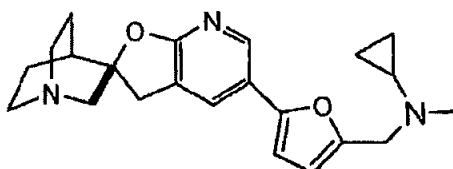
Ejemplo 11 (2R)-5'-[5-(morfolin-4-ilmetil)-3-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2.3-b]piridina]



Este compuesto se preparó mediante un proceso análogo a aquel usado para el Ejemplo 9, N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina.

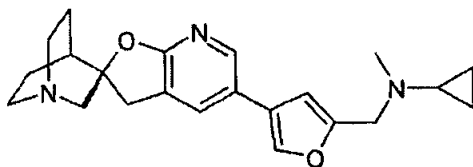
furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 1.57-1.63 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.03 (bs, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.51-2.53 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.06 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.68-3.70 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 7.77 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2$ Hz, 1H) EM ES^+ , $m/z = 382$ ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Ejemplo 12. N-metil-N-({5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metil)ciclopropanamina



10 A una solución en agitación de N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina (140 mg, 0.4 mmol) como se preparó en el Ejemplo 6 en 7 mL de MeOH, se adicionó [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano (410 mg), seguido de la adición de AcOH (340 mg, 5.6 mmol) y NaBH_3CN (130 mg, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante toda la noche. Posteriormente se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se detuvo con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con CHCl_3 (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Posteriormente se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (NH_3 7M /MeOH 5% en CHCl_3) para dar el compuesto del título (90 mg, 62% de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0.41-0.49 (m, 4H), 1.47 (dddd, $J=2.4, 6.7, 10.4, 12.8$ Hz, 1H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.99-2.01 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.78-2.92 (m, 3H), 2.95 (dd, $J=2.4, 14.7$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.39 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 6.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); EM ES^+ , $m/z = 366$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

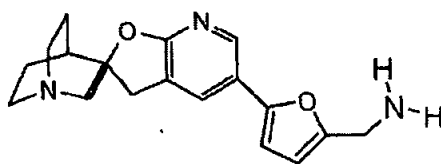
Ejemplo 13. N-metil-N-({4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metil)ciclopropanamina



Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo a aquell usado para el Ejemplo 12. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 0.40-0.42 (m, 2H), 0.49-0.51 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.74- 1.82 (m, 3H), 2.04 (bs, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 5 2.36 (s, 3H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 2H), 3.06 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J= 16.5\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.78 (d, $J= 2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.08 (d, $J= 2$ Hz, 1H) EM ES^+ , $m/z = 366$ ($\text{M}^+ \text{Na}^+$).

Los compuestos de los Ejemplos 14, 15 y 16 pueden ser preparados mediante el 10 proceso del Esquema 1, o como se describa específicamente.

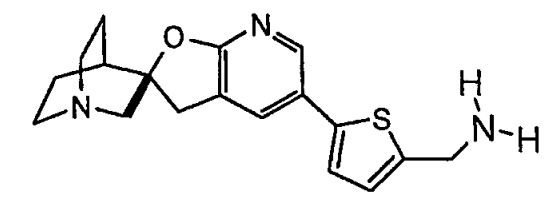
Ejemplo 14. 1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil} metenamina



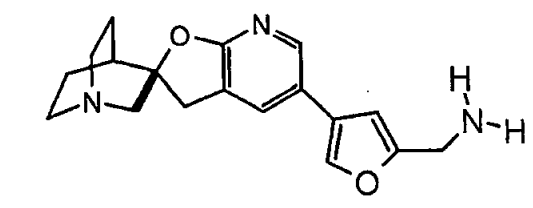
En un recipiente de hidrogenación, se adicionó una cantidad de la punta de una 15 espátula de Ra-Ni en suspensión acuosa. El catalizador se lavó con MeOH (2x2 mL), antes de la adición de 5 mL de una solución metanólica de 100 mg (0.32 mmol) de 5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furaldehído y 10 mL de NH_3 7 M en MeOH. La reacción de hidrogenación se llevó a cabo en un agitador Parr (50 psi, 45°C , 2-3 h). Se filtró el catalizador, y el 20 filtrado se concentró a presión reducida. Posteriormente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH 18%, NH_4OH 2% en CHCl_3 como eluyente) para dar el compuesto del título (63 mg, 63% de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44-1.51 (dddd, $J = 2.4, 6.7, 10.4, 12.8$ Hz, 1H), 1.66-1.70 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.77-2.93 (m, 3H), 2.95 (dd, $J= 2.4, 14.7$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.00-3.07 (m, 25 1H), 3.39 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J= 16.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 6.20 (d, $J= 3.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J= 3.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

EM ES^+ , $m/z = 312$ (M^+H^+).

Ejemplo 15. 1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metenamina



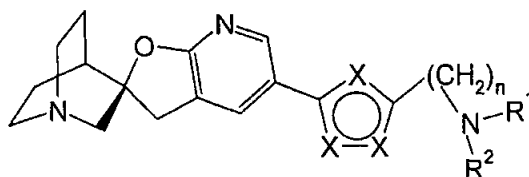
- A una solución de 5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]tiofeno-2-carbaldehído (326 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de MeOH, se
- 5 adicionaron 0.2 mL de solución acuosa de hidroxilamina 50% (3.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h, posteriormente se concentró a presión reducida para dar el intermediario oxima (300mg, 88%), el cual se usó sin purificación adicional.
- 10 A una solución en agitación de oxima (280mg, 0.8 mmol) en AcOH (4 mL), se adicionó polvo de Zn (390 mg, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1h (el progreso se monitoreó mediante CL-EM). Posteriormente se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se
- 15 detuvo con solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con CHCl_3 (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Posteriormente se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH 18%, NH_4OH 2% en CHCl_3 como eluyente) para dar el compuesto del título (0.26 g, 99% de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (dddd, $J = 2.4, 6.7, 10.4, 12.8$ Hz, 1H), 1.68-1.71 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.78- 2.93 (m, 3H),
- 20 2.96 (dd, $J = 2.4, 14.7$ Hz, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 1.2, 14.7$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H); EM ES^+ , $m/z = 328$ ($\text{M}+\text{H}^+$)
- 25 Ejemplo 16. 1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina



Este compuesto se preparó mediante un proceso análogo a aquel usado para el Ejemplo 15. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1.55-1.65 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.81-2.97 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); EM ES $^+$ $m/z = 312$ ($\text{M} + \text{H}^+$)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I,

5 en donde:

X se selecciona independientemente en cada ocurrencia de CH, O, S, N o NH y al menos un X se selecciona de O, S, N o NH y no más de un X es O o S;

n es 0, 1, 2, ó 3, y

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-7} , -alquenilo C_{2-6} , -alquinilo C_{2-6} , $-CF_3$, $-CONR^3R^4$, $-CH_2NR^3R^4$ o $-CH_2OR^3$;

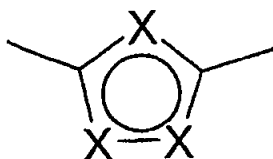
15 o, R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que tiene como átomos del anillo 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que tiene como átomos del anillo 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o -alquilo C_{1-4} , y

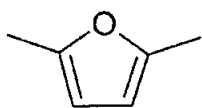
20 donde cualquier fragmento alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más fragmentos halógeno, $-OH$ o $=O$ si es químicamente posible,

o un esteroisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

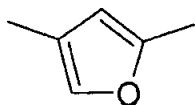
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el fragmento



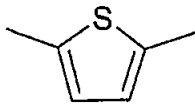
se selecciona de los fragmentos de Fórmulas II, III, IV, V o VI



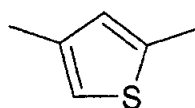
II



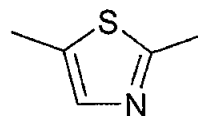
III



IV



V



VI;

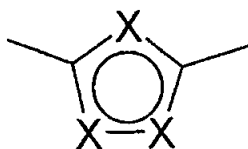
o un esteroisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo; o un esteroisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

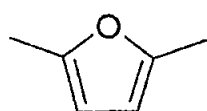
10 4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde n es 1 ó 2; o un esteroisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos se seleccionan de pirrolidinilo, piperidinilo,
15 piperazinilo o morfolinilo; o un esteroisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

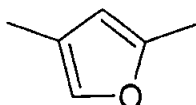
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el fragmento



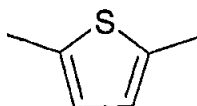
se selecciona de los fragmentos de Fórmulas II, III, IV, V o VI,



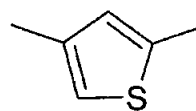
II



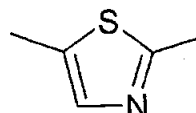
III



IV



V



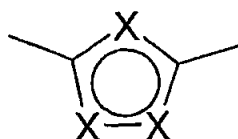
VI;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo, y

n es 1 ó 2; o un esteroisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

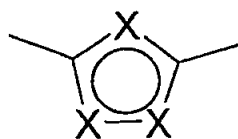
7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:

5 El fragmento



Es un fragmento de Fórmula II o IV, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo, y n es 1 ó 2.

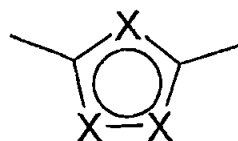
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde: el fragmento



10

es de Fórmula II, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo, y n es 1 o 2.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde: el fragmento



15 es de Fórmula I, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo, y n es 1 ó 2.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metenamina;

N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina;

N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metenamina;

- 5 N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina;

N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metanamina;

- 10 N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil} metenamina ;

(2R)-5'-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina] ;

(2R)-5'-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina];

- 15 N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina;

(2R)-5'-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina];

- 20 (2R)-5'-[5-(morfolin-4-ilmetil)-3-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina];

N-metil-N-({5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metil)ciclopropanamina;

N-metil-N-({4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metil)ciclopropanamina;

- 25 1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina;

1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metenamina, y

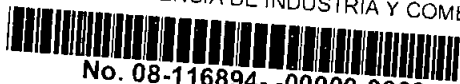
1-{4-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}
metenamina;

o un esteroisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

- 5 11. Un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición en la cual es benéfica la activación del receptor nicotínico $\alpha 7$, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, a un sujeto que padece dicha enfermedad o condición.
- 10 12. El método de la reivindicación 11, en donde dicha enfermedad o condición es ansiedad, esquizofrenia, manía o depresión maníaca.
13. Un método de tratamiento o profilaxis de desórdenes neurológicos, desórdenes psicóticos o desórdenes de deterioro intelectual, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal
- 15 farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1.
14. El método de la reivindicación 11, en donde dicho desorden es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de la memoria, trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desórdenes
- 20 neurodegenerativos en los cuales existe pérdida de las sinapsis colinérgicas, desfase horario, adicción a la nicotina, ansias, dolor o colitis ulcerativa.
15. Un método para inducir el dejar de fumar, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1.
- 25 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 y al menos un diluyente, lubricante o portador farmacéuticamente aceptable.
17. Un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición en la cual es benéfica la activación del receptor nicotínico alfa-7, que comprende
- 30 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 16, a un sujeto que padece dicha enfermedad o condición.

18. El método de la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o condición es ansiedad, esquizofrenia, manía o depresión maniaca.
19. Un método de tratamiento o profilaxis de desórdenes neurológicos, psicóticos o desordenes de deterioro intelectual, que comprende administrar una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 16.
20. El método de la Reivindicación 18, en donde dicho desorden es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de la memoria, trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención, enfermedad de
10 Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, desórdenes neurodegenerativos en los cuales existe pérdida de las sinapsis colinérgicas, desfase horario, adicción a la nicotina, ansias, dolor o colitis ulcerativa.
21. Un método para inducir el dejar de fumar, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la
15 Reivindicación 16.
22. El uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en las cuales es benéfica la activación del receptor nicotínico alfa-7,
20 seleccionadas de desórdenes neurológicos, desórdenes psicóticos, desórdenes de deterioro intelectual, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de la memoria, trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención, ansiedad, esquizofrenia, manía o depresión maniaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette o
25 desórdenes neurodegenerativos en los cuales existe pérdida de las sinapsis colinérgicas.
23. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de desfase horario, dolor o colitis ulcerativa o para facilitar
30 el dejar de fumar o el tratamiento de la adicción a la nicotina o las ansias incluyendo la que resulta de la exposición a productos que contienen nicotina.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116894- -00000-0000

Fecha: 2008-10-31 16:29:56

Tra. 11 PATENTE IYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASENACIONAL

Folios: 60

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**PATENTE DE INVENCION ☒ [x]MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 20
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]INCOMPLETA ☐ []DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica 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 ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []INCOMPLETA ☐ []

Firma Responsable

Fecha

31 OCT / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia