



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA
INVENTARIO

QF

OK

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-56352

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

AMIDAS DE DIAZABICICLOALCANOS SELECTIVAS DEL SUBTIPO

DEL RECEPTOR NICOTINICO DE ACETILCOLINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TARGACEPT, INC.

DOMICILIO

WINSTON-SALEM, CAROLINA DEL NORTE, U.S.A.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-056352- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 17:34:18 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 142

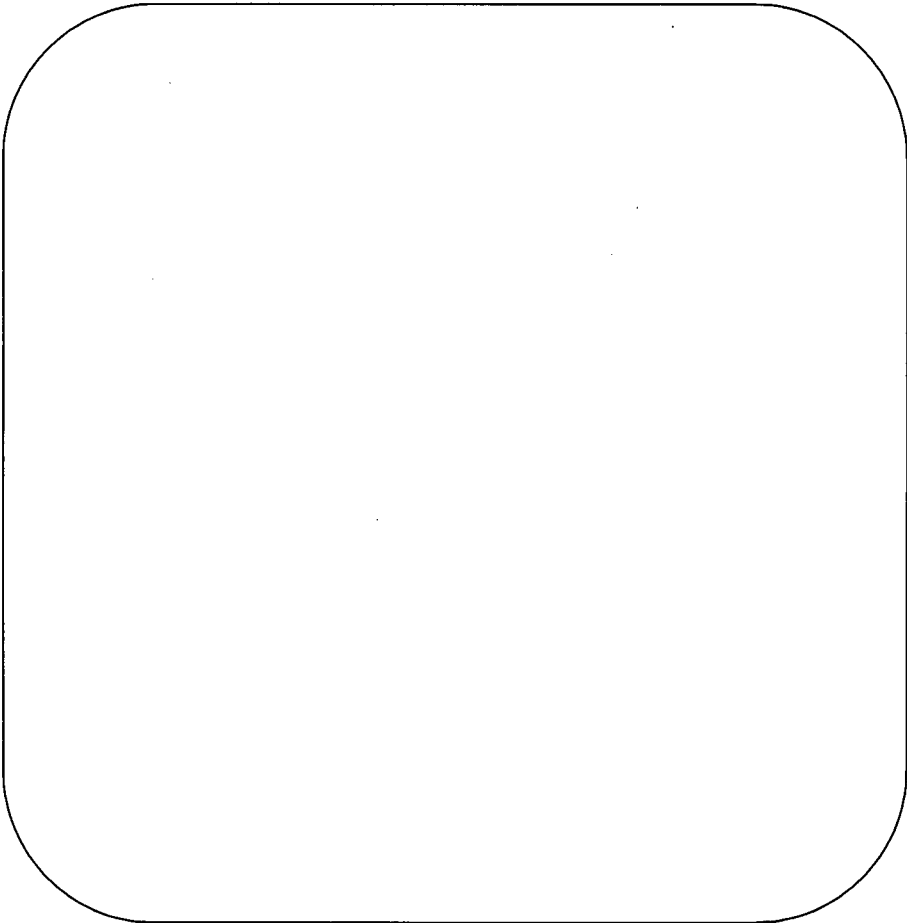
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I.	☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: TARGACEPT, INC. sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 200 East First Street, Suite 300, Winston-Salem, Carolina del Norte 27101-4165, Estados Unidos de América Domicilio: Winston-Salem, Carolina del Norte, Estados Unidos de América IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO (folios 148/151) Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia. IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Anatoly MAZUROV 3704 Timberoak Drive, Greensboro, Carolina del Norte 27410, Estados Unidos de América 2. Lan MIAO 226 March Ferry Road, Advance, Carolina del Norte 27006, Estados Unidos de América 3. Yun-De Xiao 2079 Waterford Village Drive, Clemmons, Carolina del Norte 27012, Estados Unidos de América 4. Philip S. HAMMOND 1162 Bradley Road, Pinnacle, Carolina del Norte 27043, Estados Unidos de América 5. Craig H. MILLER 1564 Sharon Road, Winston-Salem, Carolina del Norte 27103, Estados Unidos de América 6. Srinivisa Rao AKIREDDY 5829 Fox Point Circle, Winston-Salem, Carolina del Norte 27104, Estados Unidos de América 7. V. Srinivisa MURTHY 595 Stonebridge Drive, Winston-Salem, Carolina del Norte 27104, Estados Unidos de América 8. Regina C. WHITAKER 3257 U.S. Hwy. 158, Mocksville, Carolina del Norte 2708, Estados Unidos de América 9. Scott R. BREINING 2363 Rosewood Avenue, Winston-Salem, Carolina del Norte 27103, Estados Unidos de América 10. Matt S. MELVIN 2704 Craig Street, Winston-Salem, Carolina del Norte 27103, Estados Unidos de América

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2007/083330</u> Fecha: <u>1 de noviembre de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/057938 A1</u> Fecha: <u>15 de mayo de 2008</u>		
6	Título (54) <u>AMIDAS DE DIAZABICICLOALCANOS SELECTIVAS DEL SUBTIPO DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/008</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>2 de noviembre de 2006</u>
			(31) Número de Solicitud <u>60/856,079</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-34,473</u> Fecha: <u>11 de mayo de 2009</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☐ Poderes, si fuere el caso. ☐ 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, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar 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. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/057938 A1

Descripción:

Páginas 48 en el idioma original

Páginas 64 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
LA FASE INTERNACIONAL**

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/057938 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)

Matt, S. [US/US]; 2074 Craig Street, Winston-salem,
North Carolina 27103 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/083330

(74) Agent: MASSEY, JR., Carl B.; Womble Carlyle Sandridge & Rice, PLLC, P.O. Box 7037, Atlanta, Georgia 30357 (US).

(22) International Filing Date:

1 November 2007 (01.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/856,079 2 November 2006 (02.11.2006) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MAZUROV, Anatoly [UA/US]; 3704 Timberoak Drive, Greensboro, North Carolina 27410 (US). MIAO, Lan [US/US]; 226 March Ferry Road, Advance, North Carolina 27006 (US). XIAO, Yun-de [CN/US]; 2079 Waterford Village Drive, Clemmons, North Carolina 27012 (US). HAMMOND, Philip, S. [US/US]; 1162 Bradley Road, Pinnacle, North Carolina 27043 (US). MILLER, Craig, H. [US/US]; 1564 Sharon Road, Winston-salem, North Carolina 27103 (US). AKIREDDY, Srinivasa, Rao [IN/US]; 5829 Fox Point Circle, Winston-salem, North Carolina 27104 (US). MURTHY, V. Srinivasa [IN/US]; 595 Stonebridge Drive, Winston-salem, North Carolina 27104 (US). WHITAKER, Regina C. [US/US]; 3257 U.S. Hwy. 158, Mocksville, North Carolina 27028 (US). BREINING, Scott R. [US/US]; 2363 Rosewood Avenue, Winston-salem, North Carolina 27103 (US). MELVIN,

(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).

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORSUB-TYPE SELECTIVE AMIDES OF DIAZABICYCLOALKANES

(57) Abstract: Compounds, pharmaceutical compositions including the compounds, and methods of preparation and use thereof are disclosed. The compounds are amide compounds which can be prepared from certain heteroaryl carboxylic acids and certain diazabicycloalkanes. The compounds exhibit selectivity for, and bind with high affinity to, neuronal nicotinic receptors of the $\alpha 4\beta 2$ subtype in the central nervous system (CNS). The compounds and compositions can be used to treat and/or prevent a wide variety of conditions or disorders, particularly CNS disorders. The compounds can: (i) alter the number of nicotinic cholinergic receptors of the brain of the patient, (ii) exhibit neuroprotective effects, and (iii) when employed in effective amounts, not result in appreciable adverse side effects (e.g. side effects such as significant increases in blood pressure and heart rate, significant negative effects upon the gastrointestinal tract, and significant effects upon skeletal muscle).

WO 2008/057938 A1

SUB-TYPE SELECTIVE AMIDES OF DIAZABICYCLOALKANES**Field of the Invention**

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

10

Background of the Invention

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

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

A limitation of some nicotinic compounds is that they are associated with various undesirable side effects, for example, by stimulating muscle and ganglionic receptors. It would be desirable to have compounds, compositions and methods for preventing and/or treating various conditions or disorders (e.g., CNS disorders),
10 including alleviating the symptoms of these disorders, where the compounds exhibit nicotinic pharmacology with a beneficial effect (e.g., upon the functioning of the CNS), but without significant associated side effects. It would further be highly desirable to provide compounds, compositions and methods that affect CNS function without significantly affecting those receptor subtypes which have the
15 potential to induce undesirable side effects (e.g., appreciable activity at cardiovascular and skeletal muscle sites). The present invention provides such compounds, compositions and methods.

Summary of the Invention

20 The present invention provides certain amide compounds which can be formed from certain heteroaryl carboxylic acids and certain diazabicycloalkanes, particularly 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane and 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. These amide compounds bind with high affinity to NNRs of the $\alpha 4\beta 2$ subtype, found in the CNS, and exhibit selectivity for the $\alpha 4\beta 2$ subtype over the $\alpha 7$ NNR
25 subtype, also found in the CNS. The present invention also relates to pharmaceutically acceptable salts prepared from these compounds and the pharmaceutical compositions thereof, which can be used for treating and/or preventing a wide variety of conditions or disorders, and particularly those disorders characterized by dysfunction of nicotinic cholinergic neurotransmission
30 or the degeneration of the nicotinic cholinergic neurons. Also provided are methods for treating and/or preventing disorders, such as CNS disorders, and also for treating certain conditions (e.g., alleviating pain and inflammation), in mammals in need of such treatment. The methods involve administering to a

subject a therapeutically effective amount of the compounds (including salts) or pharmaceutical compositions including such compounds. Further provided is a method for treatment of disorders selected from the group consisting of age-associated memory impairment, mild cognitive impairment, pre-senile dementia
5 (early onset Alzheimer's disease), senile dementia (dementia of the Alzheimer's type), Lewy body dementia, vascular dementia, Alzheimer's disease, stroke, AIDS dementia complex, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, and schizoaffective disorder. Even further provided is a method for treatment of disorders selected
10 from the group consisting of the treatment of mild to moderate dementia of the Alzheimer's type, attention deficit disorder, mild cognitive impairment and age associated memory impairment.

The pharmaceutical compositions incorporate a compound of the present invention which, when employed in effective amounts, interacts with relevant
15 nicotinic receptor sites of a subject, and hence acts as a therapeutic agent to treat and prevent a wide variety of conditions and disorders. The pharmaceutical compositions provide therapeutic benefit to individuals suffering from such disorders and exhibiting clinical manifestations of such disorders, in that the compounds within those compositions, when employed in effective amounts, can
20 (i) exhibit nicotinic pharmacology and affect relevant nicotinic receptors sites (e.g., act as a pharmacological agonist to activate nicotinic receptors), and/or (ii) elicit neurotransmitter secretion, and hence prevent and suppress the symptoms associated with those diseases. In addition, the compounds have the potential to (i) increase the number of nicotinic cholinergic receptors of the brain of the patient,
25 (ii) exhibit neuroprotective effects, and/or (iii) when employed in effective amounts, to not cause appreciable adverse side effects (e.g., significant increases in blood pressure and heart rate, significant negative effects upon the gastro-intestinal tract, and significant effects upon skeletal muscle). The pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention, are believed to be safe
30 and effective with regards to prevention and treatment of a wide variety of conditions and disorders.

The foregoing and other aspects of the present invention are explained in detail in the detailed description and examples set forth below.

Brief Description of the Figures

Figure 1 is a chart showing the results of a study on object recognition in rats treated orally with N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane. The results are shown as a function of recognition index (%) versus dose (mg/kg).

Figure 2 is a chart showing the results of a study on object recognition in rats treated orally with N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. The results are shown as a function of recognition index (%) versus dose (mg/kg).

Detailed Description

The subtype selective compounds, pharmaceutical compositions including these compounds, methods of preparing the compounds, and methods of treatment and/or prevention using the compounds are described in detail below.

The compounds and methods described herein will be better understood with reference to the following preferred embodiments. The following definitions will be useful in defining the scope of the invention:

In this specification, unless stated otherwise, the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups. These may be, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, neo-pentyl, n-hexyl or i-hexyl. The term "C₁₋₄ alkyl" thus includes alkyl groups having 1 to 4 carbon atoms, including, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl or *tert*-butyl.

In this specification, unless stated otherwise, the term "cycloalkyl" refers to an optionally substituted, partially or completely saturated monocyclic, bicyclic or bridged hydrocarbon ring system. The term "C₃₋₈ cycloalkyl" may be, but is not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

As used herein, heterocyclyl radicals contain from 3 to 10 members including one or more heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen. Examples of suitable heterocyclyl moieties include, but are not limited to, piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl,

isothiazolidinyl, thiazolidinyl, isoxazolidinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, oxanyl (tetrahydropyranyl), and oxolanyl (tetrahydrofuranyl).

As used herein, C₁₋₆ alkoxy radicals contain from 1 to 6 carbon atoms in a straight or branched chain, and also include C₃₋₆ cycloalkoxy radicals and alkoxy radicals that contain C₃₋₆ cycloalkyl moieties. Examples include, but are not limited to methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, isobutoxy, cyclopropylmethoxy, allyloxy or propargyloxy.

As used herein, "aromatic" refers to 3 to 10, preferably 5 and 6-membered ring aromatic and heteroaromatic rings.

As used herein, "aromatic group-containing species" refers to moieties that are or include an aromatic group. Accordingly, phenyl and benzyl moieties are included in this definition, as both are or include an aromatic group, and pyridinyl and pyrimidinyl are included in the definition, as both are heteroaromatic, a subset of aromatic.

As used herein, aryl radicals are selected from phenyl, naphthyl and indenyl.

As used herein, heteroaryl radicals contain from 3 to 10 members, preferably 5 or 6 members, including one or more heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen. Examples of suitable 5-membered ring heteroaryl moieties include furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, triazolyl, and pyrazolyl. Examples of suitable 6-membered heteroaryl moieties include pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, and pyridazinyl. Examples of 9-membered heteroaryl groups include benzimidazolyl, indoliziny, indolyl, purinyl and indoliny. Examples of 10-membered heteroaryl groups include quinolinyl and isoquinolinyl.

It will be appreciated that throughout the specification, the number and nature of substituents on rings in the compounds of the invention will be selected so as to avoid sterically undesirable combinations.

Certain compound names of the present invention were generated with the aid of computer software (ACDLabs 8.0/Name(IUPAC)).

Examples of suitable pharmaceutically acceptable salts include inorganic acid addition salts such as chloride, bromide, sulfate, phosphate, and nitrate; organic acid addition salts such as acetate, galactarate, propionate, succinate,

lactate, glycolate, malate, tartrate, citrate, maleate, fumarate, methanesulfonate, p-toluenesulfonate, and ascorbate; salts with acidic amino acid such as aspartate and glutamate; alkali metal salts such as sodium salt and potassium salt; alkaline earth metal salts such as magnesium salt and calcium salt; ammonium salt; organic basic salts such as trimethylamine salt, triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt, dicyclohexylamine salt, and N,N'-dibenzylethylenediamine salt; and salts with basic amino acid such as lysine salt and arginine salt. The salts may be in some cases hydrates or ethanol solvates. Representative salts are provided as described in U.S. Patent Nos. 5,597,919 to Dull et al., 5,616,716 to Dull et al. and 5,663,356 to Ruecroft et al.

The compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof may exist in solvated, for example hydrated, as well as unsolvated forms, and the present invention encompasses all such forms.

As used herein, an "agonist" is a substance that stimulates its binding partner, typically a receptor. Stimulation is defined in the context of the particular assay, or may be apparent in the literature from a discussion herein that makes a comparison to a factor or substance that is accepted as an "agonist" or an "antagonist" of the particular binding partner under substantially similar circumstances as appreciated by those of skill in the art. Stimulation may be defined with respect to an increase in a particular effect or function that is induced by interaction of the agonist or partial agonist with a binding partner and can include allosteric effects.

As used herein, an "antagonist" is a substance that inhibits its binding partner, typically a receptor. Inhibition is defined in the context of the particular assay, or may be apparent in the literature from a discussion herein that makes a comparison to a factor or substance that is accepted as an "agonist" or an "antagonist" of the particular binding partner under substantially similar circumstances as appreciated by those of skill in the art. Inhibition may be defined with respect to a decrease in a particular effect or function that is induced by interaction of the antagonist with a binding partner, and can include allosteric effects.

As used herein, a "partial agonist" or a "partial antagonist" is a substance that provides a level of stimulation or inhibition, respectively, to its binding partner

that is not fully or completely agonistic or antagonistic, respectively. It will be recognized that stimulation, and hence, inhibition is defined intrinsically for any substance or category of substances to be defined as agonists, antagonists, or partial agonists.

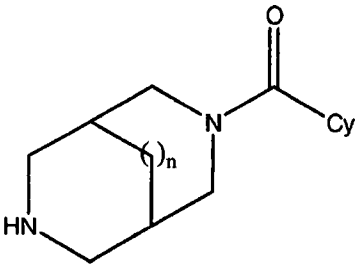
5 As used herein, “intrinsic activity” or “efficacy” relates to some measure of biological effectiveness of the binding partner complex. With regard to receptor pharmacology, the context in which intrinsic activity or efficacy should be defined will depend on the context of the binding partner (e.g., receptor/ligand) complex and the consideration of an activity relevant to a particular biological outcome. For
10 example, in some circumstances, intrinsic activity may vary depending on the particular second messenger system involved. See Hoyer, D. and Boddeke, H., *Trends Pharmacol. Sci.* **14**(7): 270-5 (1993). Where such contextually specific evaluations are relevant, and how they might be relevant in the context of the present invention, will be apparent to one of ordinary skill in the art.

15 As used herein, modulation of a receptor includes agonism, partial agonism, antagonism, partial antagonism, or inverse agonism of a receptor.

 As used herein, neurotransmitters whose release is mediated by the compounds described herein include, but are not limited to, acetylcholine, dopamine, norepinephrine, serotonin and glutamate, and the compounds described
20 herein function as modulators at the $\alpha 4\beta 2$ subtype of the CNS NNRs.

Compounds

 The compounds described herein are amide compounds formed from certain heteroaryl carboxylic acids and certain diazabicycloalkanes. These
25 compounds can be represented as Formula I:



Formula I

wherein n has the value of 0 or 1, and Cy is a heteroaryl group chosen from the

group of 2-furanyl, 3-furanyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl and

5 4-pyridinyl, which heteroaryl groups are optionally substituted with up to three non-hydrogen substituents independently selected from C₁₋₆ alkyl, substituted C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, substituted C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, substituted C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ heterocyclyl, substituted C₃₋₈ heterocyclyl, C₃₋₈ cycloalkyl, substituted C₃₋₈ cycloalkyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ heteroaryl, substituted C₅₋₁₀ aryl, substituted C₅₋₁₀

10 heteroaryl, C₁₋₆ alkyl-C₅₋₁₀ aryl, C₁₋₆ alkyl-C₅₋₁₀ heteroaryl, substituted C₁₋₆ alkyl-C₅₋₁₀ aryl, substituted C₁₋₆ alkyl-C₅₋₁₀ heteroaryl, C₅₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl, C₅₋₁₀ heteroaryl-C₁₋₆ alkyl, substituted C₅₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl, substituted C₅₋₁₀ heteroaryl-C₁₋₆ alkyl, halo, -OR', -NR'R", -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R", -NR'C(=O)R", -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -OC(=O)NR'R", -NR'C(=O)OR",

15 -SO₂R', -SO₂NR'R", and -NR'SO₂R", where R' and R" are independently selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈ heterocyclyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ heteroaryl or C₅₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl, or R' and R" and the atoms to which they are attached together can form a C₃₋₈ heterocyclic ring, wherein the term "substituted", as applied to alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl,

20 alkylaryl, alkylheteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl, refers to substitution by one or more alkyl, aryl, heteroaryl, halo, -OR' and -NR'R" groups, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

One embodiment of the invention relates to compounds of Formula I wherein n has the value of 0 or 1, and Cy is a C₅₋₁₀ heteroaryl group chosen from

25 the group of 2-furanyl or 3-furanyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl and 4-pyridinyl, which heteroaryl groups are optionally substituted

30 with up to three non-hydrogen substituents independently selected from C₁₋₆ alkyl, substituted C₁₋₆ alkyl, halo, and C₂₋₆ alkynyl substituted with phenyl.

In one embodiment n is 0. In another embodiment n is 1. In a further embodiment Cy is 2-furanyl. In yet another embodiment Cy is 2-furanyl

14

substituted with halo. In one embodiment Cy is 2-furanyl substituted with chlorine. In yet a further embodiment n is 0 and Cy is 2-furanyl optionally substituted with halo. In one embodiment n is 1 and Cy is 2-furanyl optionally substituted with halo. In yet another embodiment 2-furanyl is substituted on position 5. In another embodiment R' and R" are independently selected from methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl or t-butyl. In a further embodiment R' and R" are independently selected from phenyl or benzyl.

In some cases, compounds of the present invention are chiral. The present invention includes all enantiomeric or diastereomeric forms of such compounds.

Representative compounds of the present invention include the following:

- N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(3-methylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(5-methylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(3-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(3-bromofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(5-bromofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(4-phenylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(5-(2-pyridinyl)furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(5-(phenylethynyl)furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(furan-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(oxazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(oxazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(oxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(isoxazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(isoxazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(isoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(3-bromoisoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(3-methoxyisoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(1,2,4-oxadiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(1,2,4-oxadiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(1,3,4-oxadiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
- N-(thiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,

- N-(thiazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(thiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(isothiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(isothiazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
5 N-(isothiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(1,2,4-thiadiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(1,2,4-thiadiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(pyridin-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Representative compounds of the present invention also include the following:

- N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(3-methylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
15 N-(5-methylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(3-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(3-bromofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(5-bromofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
20 N-(4-phenylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(5-(2-pyridinyl)furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(5-(phenylethynyl)furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(furan-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(oxazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
25 N-(oxazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(oxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(isoxazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(isoxazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(isoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
30 N-(3-bromoisoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(3-methoxyisoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(1,2,4-oxadiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
N-(1,2,4-oxadiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,

N-(1,3,4-oxadiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(thiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(thiazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(thiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 5 N-(isothiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(isothiazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(isothiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(1,2,4-thiadiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(1,2,4-thiadiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 10 N-(1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(pyridin-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

One embodiment relates to compound N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Another
 15 embodiment relates to compound N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compound Preparation

The compounds of the present invention can be prepared via the coupling
 20 of mono-protected diazabicycle (i.e., one in which one of the two amine functional groups is rendered un-reactive by suitable derivatization) with a suitably functionalized heteroaryl acid chloride or other reactive carboxylic acid derivative.

There are numerous methods for preparing the mono-protected diazabicycles used to prepare the compounds of the present invention. Methods for
 25 the synthesis of a suitably protected 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane are described in PCT WO 02/070523 to Colon-Cruz et al. and in U.S. application 2006/0019985 to Zhenkun et al., in which N-benzylmaleimide is condensed with either paraformaldehyde and N-benzylglycine or N-(methoxymethyl)-N-(trimethylsilylmethyl)benzylamine to produce 3,7-dibenzyl-3,7-
 30 diazabicyclo[3.3.0]octane-2,4-dione (also known as 2,5-dibenzyltetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3-dione). Subsequent transformation of this intermediate can follow several paths. In one instance, treatment with α -chloroethylchloroformate produces 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,4-

dione (also known as 2-benzyltetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3-dione), which is then sequentially reduced (using borane-dimethylsulfide complex), converted into its N-(tert-butoxycarbonyl) derivative, and hydrogenated (to remove the second benzyl group). This produces N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane, which can be used in coupling with carboxylic acids, and their derivatives, to produce compounds of the present invention. Alternately, 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,4-dione can be reduced (with lithium aluminum hydride), partially hydrogenated (to remove one benzyl group), converted into its N-(tert-butoxycarbonyl) derivative, and hydrogenated (to remove the second benzyl group), to produce N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane. Other methods for installation and removal of the benzyl, tert-butoxycarbonyl, and other amine protecting groups are well known by those skilled in the art and are described further in T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York (1999).

An alternative preparation of N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane has been described in U.S. applications 2004/0186107 to Schrimpf et al. and 2005/0101602 to Basha et al., and involves the condensation of maleimide and N-(methoxymethyl)-N-(trimethylsilylmethyl)benzylamine to give 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,4-dione (also known as 5-benzyltetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3-dione). Subsequent treatment with a reducing agent (e.g., lithium aluminum hydride) produces the 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane, the free amine of which can be protected by a tert-butoxycabonyl group, followed by removal of the benzyl protecting group by hydrogenolysis.

Maleate esters can be used as alternatives to maleimides in these condensation reactions. Thus, according to PCT WO 96/007656 to Schaus et al., condensation of N-benzylglycine with paraformaldehyde and dimethylmaleate will give N-benzyl-cis-3,4-pyrrolidinedicarboxylic acid dimethyl ester. This compound can then be reduced, for example, with lithium aluminum hydride, to give the diol, which can be further reacted with methanesulfonyl chloride in the presence of triethylamine to produce the corresponding dimesylate. Further treatment with ammonia and heat provides the N-benzyl protected 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane.

As described above, this can be converted into N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane.

Suitable derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (bispidine) can be used to make compounds of the present invention. One such derivative is N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, which can be made in a variety of ways. One synthesis proceeds through N-benzyl-N'-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, described by Stead et al. in *Org. Lett.* 7: 4459 (2005). Thus the Mannich reaction between N-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-one, benzylamine and paraformaldehyde affords N-benzyl-N'-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, which can be treated sequentially with *p*-toluenesulfonhydrazide and sodium borohydride (to remove the carbonyl oxygen), giving N-benzyl-N'-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. The benzyl group can be removed as described above to provide N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. Alternative syntheses of diazabicyclo[3.3.1]nonanes, suitable for conversion to either N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane or another mono-protected derivative, have been described by Jeyaraman and Avila in *Chem. Rev.* 81(2): 149-174 (1981) and in U.S. Patent 5,468,858 to Berlin et al.

One means of making amides of the present invention is to couple the either N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane or N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane with a suitably functionalized carboxylic acid and then remove the tert-butoxycarbonyl protecting group. Many such carboxylic acids are commercially available, and others can be easily prepared by procedures known to those skilled in the art. The condensation of an amine and a carboxylic acid, to produce an amide, typically requires the use of a suitable activating agent, such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylene)uronium hexafluorophosphate (HBPYU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), or (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) (EDCI) with 1-hydroxybenzotriazole (HOBt).

Other activating agents are well known to those skilled in the art (for example, see Kiso and Yajima, *Peptides*, pp 39-91, Academic Press, San Diego, CA (1995)).

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

After amide formation, removal of the protecting group (e.g., the tert-butoxycarbonyl group) with acid, either aqueous or anhydrous, will afford the
10 compounds of the present invention.

Those skilled in the art of organic synthesis will appreciate that there exist multiple means of producing compounds of the present invention which are labeled with a radioisotope appropriate to various diagnostic uses. Thus, condensation of a ^{11}C - or ^{18}F -labeled heteroaromatic carboxylic acid with either N-(tert-
15 butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane or N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, using the methods described above, and subsequent removal of the tert-butoxycarbonyl group will produce a compound suitable for use in positron emission tomography.

20 **Methods of Treatment**

The compounds of the present invention are modulators of the $\alpha 4\beta 2$ NNR subtype, characteristic of the CNS, and can be used for preventing and/or treating various conditions or disorders, including those of the CNS, in subjects which have or are susceptible to such conditions or disorders, by modulation of $\alpha 4\beta 2$ NNRs.
25 The compounds have the ability to selectively bind to the $\alpha 4\beta 2$ NNRs and express nicotinic pharmacology (e.g., to act as agonists, partial agonists, antagonists and the like). For example, compounds of the present invention, when administered in effective amounts to patients in need thereof, provide some degree of prevention of the progression of the CNS disorder (i.e., providing protective effects),
30 amelioration of the symptoms of the CNS disorder, and/or amelioration of the reoccurrence of the CNS disorder.

The compounds of the present invention can be used to treat and/or prevent those types of conditions and disorders for which other types of nicotinic

compounds have been proposed as therapeutics. See, for example, the references previously listed in the "Background of the Invention" section, as well as Williams et al., *Drug News Perspec.* **7(4)**: 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1)**: 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1)**: 79-100 (1996), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291**: 390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91**: 1447 (1999), Lavand'homme and Eisenbach, *Anesthesiology* **91**: 1455 (1999), Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40(28)**: 4169-94 (1997), Bannon et al., *Science* **279**: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, and U.S. Patent Nos. 5,583,140 to Bencherif et al., 5,597,919 to Dull et al., 5,604,231 to Smith et al. and 5,852,041 to Cosford et al., the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entirety.

The compounds and their pharmaceutical compositions are useful in the treatment and/or prevention of a variety of CNS disorders, including neurodegenerative disorders, neuropsychiatric disorders, neurologic disorders, and addictions. The compounds and their pharmaceutical compositions can be used to treat and/or prevent cognitive deficits (age-related and otherwise), attentional disorders and dementias (including those due to infectious agents or metabolic disturbances); to provide neuroprotection; to treat convulsions and multiple cerebral infarcts; to treat mood disorders, compulsions and addictive behaviors; to provide analgesia; to control inflammation (such as mediated by cytokines and nuclear factor kappa B) and treat inflammatory disorders; to provide pain relief; and to treat infections (as anti-infectious agents for treating bacterial, fungal and viral infections). Among the disorders, diseases and conditions that the compounds and pharmaceutical compositions of the present invention can be used to treat and/or prevent are: age-associated memory impairment, mild cognitive impairment, pre-senile dementia (early onset Alzheimer's disease), senile dementia (dementia of the Alzheimer's type), Lewy body dementia, HIV-dementia, vascular dementia, Alzheimer's disease, stroke, AIDS dementia complex, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, Parkinsonism including Parkinson's disease, Pick's disease, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, progressive supranuclear palsy, Creutzfeld-Jakob disease, multiple

sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, epilepsy, mania, anxiety, depression, panic disorders, bipolar disorders, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, rage outbursts, Tourette's syndrome, autism, drug and alcohol addiction, tobacco addiction, obesity, cachexia, psoriasis, lupus, acute cholangitis, aphthous stomatitis, asthma, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, pouchitis, viral pneumonitis and arthritis (e.g., rheumatoid arthritis and osteoarthritis), endotoxaemia, sepsis, atherosclerosis, idiopathic pulmonary fibrosis and neoplasias.

It is advantageous that the treatment or prevention of diseases, disorders and conditions occurs without appreciable adverse side effects (e.g., significant increases in blood pressure and heart rate, significant negative effects upon the gastro-intestinal tract, and significant effects upon skeletal muscle). The compounds of the present invention, when employed in effective amounts, can modulate the activity of the $\alpha 4\beta 2$ NNRs without appreciable interaction with the nicotinic subtypes that characterize the human ganglia (as demonstrated by their lack of the ability of to elicit nicotinic function in adrenal chromaffin tissue) or skeletal muscle (as demonstrated by their lack of ability to elicit nicotinic function in cell preparations expressing muscle-type nicotinic receptors). Thus, these compounds are capable of treating and/or preventing diseases, disorders and conditions without eliciting significant side effects associated activity at ganglionic and neuromuscular sites. Thus, administration of the compounds provides a therapeutic window in which treatment of certain diseases, disorders and conditions is provided, and certain side effects are avoided. That is, an effective dose of the compound is sufficient to provide the desired effects upon the disease, disorder or condition, but is insufficient (i.e., is not at a high enough level) to provide undesirable side effects.

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

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

In a further aspect the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment mild to moderate dementia of the Alzheimer's type, attention deficit disorder, mild cognitive impairment and age associated
5 memory impairment.

Diagnostic Uses

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

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

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

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

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

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

In another aspect, the diagnostic compositions can be used in a method to monitor selective nicotinic receptor subtypes of a subject, such as a human patient. The method involves administering a detectably labeled compound as described

herein to that patient and detecting the binding of that compound to selected nicotinic receptor subtypes (e.g., the $\alpha 4 \beta 2$ receptor subtype).

Pharmaceutical Compositions

5 According to one embodiment of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients and/or inert carriers.

 The manner in which the compounds are administered can vary. The
10 compositions are preferably administered orally (e.g., in liquid form within a solvent such as an aqueous or non-aqueous liquid, or within a solid carrier). Preferred compositions for oral administration include pills, tablets, capsules, caplets, syrups, and solutions, including hard gelatin capsules and time-release capsules. Compositions may be formulated in unit dose form, or in multiple or
15 subunit doses. Preferred compositions are in liquid or semisolid form. Compositions including a liquid pharmaceutically inert carrier such as water or other pharmaceutically compatible liquids or semisolids may be used. The use of such liquids and semisolids is well known to those of skill in the art.

 The compositions can also be administered via injection, i.e., intravenously,
20 intramuscularly, subcutaneously, intraperitoneally, intraarterially, intrathecally, and intracerebroventricularly. Intravenous administration is a preferred method of injection. Suitable carriers for injection are well known to those of skill in the art, and include 5% dextrose solutions, saline, and phosphate buffered saline. The compounds can also be administered as an infusion or injection (e.g., as a
25 suspension or as an emulsion in a pharmaceutically acceptable liquid or mixture of liquids).

 The formulations may also be administered using other means, for example, rectal administration. Formulations useful for rectal administration, such as suppositories, are well known to those of skill in the art. The compounds can also
30 be administered by inhalation (e.g., in the form of an aerosol either nasally or using delivery articles of the type set forth in U.S. Patent No. 4,922,901 to Brooks et al., the disclosure of which is incorporated herein in its entirety); topically (e.g., in lotion form); transdermally (e.g., using a transdermal patch, using technology that

is commercially available from Novartis and Alza Corporation, or by powder injection); or by buccal, sublingual or intranasal absorption. Although it is possible to administer the compounds in the form of a bulk active chemical, it is preferred to present each compound in the form of a pharmaceutical composition or formulation for efficient and effective administration.

Exemplary methods for administering such compounds will be apparent to the skilled artisan. The usefulness of these formulations may depend on the particular composition used and the particular subject receiving the treatment. For example, the compositions can be administered in the form of a tablet, a hard gelatin capsule or as a time release capsule. These formulations may contain a liquid carrier that may be oily, aqueous, emulsified or contain certain solvents suitable to the mode of administration.

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

The appropriate dose of the compound is that amount effective to prevent occurrence of the symptoms of the disorder or to treat some symptoms of the disorder from which the patient suffers. By "effective amount", "therapeutic amount" or "effective dose" is meant that amount sufficient to elicit the desired pharmacological or therapeutic effects, thus resulting in effective prevention or treatment of the disorder. Thus, when treating a CNS disorder, an effective amount of compound is an amount sufficient to pass across the blood-brain barrier of the subject, to bind to relevant receptor sites in the brain of the subject, and to modulate the activity of relevant nicotinic receptor subtypes (e.g., modulate neurotransmitter secretion, thus resulting in effective prevention or treatment of the disorder). Prevention of the disorder is manifested by delaying the onset of the symptoms of the disorder. Treatment of the disorder is manifested by a decrease in the symptoms associated with the disorder or an amelioration of the reoccurrence of the symptoms of the disorder.

The effective dose can vary, depending upon factors such as the condition

of the patient, the severity of the symptoms of the disorder, and the manner in which the pharmaceutical composition is administered. For human patients, the effective dose of typical compounds generally requires administering the compound in an amount sufficient to modulate disease-relevant receptors to affect neurotransmitter (e.g., dopamine) release but the amount should be insufficient to induce effects on skeletal muscles and ganglia to any significant degree. The effective dose of compounds will of course differ from patient to patient but in general includes amounts starting where CNS effects or other desired therapeutic effects occur, but below the amount where muscular and ganglionic effects are observed.

Typically, to be administered in an effective dose, compounds require administering in an amount of less than 5 mg/kg of patient weight. Often, the compounds may be administered in an amount from less than about 1 mg/kg patient weight to less than about 100 µg/kg of patient weight, and occasionally between about 10 µg/kg to less than 100 µg/kg of patient weight. The foregoing effective doses typically represent that amount administered as a single dose, or as one or more doses administered over a 24 hours period. For human patients, the effective dose of the compounds may require administering the compound in an amount of at least about 1, but not more than about 1000, and often not more than about 500 mg/ 24 hr/ patient.

Compositions useful as diagnostics can be employed, as set forth in U.S. Patent Nos. 5,853,696 to Elmalch et al. and 5,969,144 to London et al., the contents of which are hereby incorporated by reference. The compounds also can be administered in formulation compositions that incorporate other ingredients, such as those types of ingredients that are useful in formulating a diagnostic composition.

The following examples are provided to illustrate the present invention, and should not be construed as limiting thereof. In these examples, all parts and percentages are by weight, unless otherwise noted.

30

Biological Assays

**Example 1: Radioligand Binding at CNS nAChRs
α4β2 nAChR Subtype**

Preparation of membranes from rat cortex: Rats (female, Sprague-Dawley), weighing 150-250 g, were maintained on a 12 h light/dark cycle and were allowed free access to water and food supplied by PMI Nutrition International, Inc. Animals were anesthetized with 70% CO₂, and then decapitated. Brains were removed and placed on an ice-cold platform. The cerebral cortex was removed and placed in 20 volumes (weight:volume) of ice-cold preparative buffer (137 mM NaCl, 10.7 mM KCl, 5.8 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, 20 mM HEPES (free acid), 5 mM iodoacetamide, 1.6 mM EDTA, pH 7.4); PMSF, dissolved in methanol to a final concentration of 100 µM, was added and the suspension was homogenized by Polytron. The homogenate was centrifuged at 18,000 x g for 20 min at 4°C and the resulting pellet was re-suspended in 20 volumes of ice-cold water. After 60 min incubation on ice, a new pellet was collected by centrifugation at 18,000 x g for 20 min at 4°C. The final pellet was re-suspended in 10 volumes of buffer and stored at -20°C.

Preparation of membranes from SH-EP1/human α4β2 clonal cells: Cell pellets from 40 150 mm culture dishes were pooled, and homogenized by Polytron (Kinematica GmbH, Switzerland) in 20 milliliters of ice-cold preparative buffer. The homogenate was centrifuged at 48,000 g for 20 minutes at 4°C. The resulting pellet was re-suspended in 20 mL of ice-cold preparative buffer and stored at -20°C.

On the day of the assay, the frozen membranes were thawed and spun at 48,000 x g for 20 min. The supernatant was decanted and discarded. The pellet was resuspended in Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS, Life Technologies) pH 7.4 and homogenized with the Polytron for 6 seconds. Protein concentrations were determined using a Pierce BCA Protein Assay Kit, with bovine serum albumin as the standard (Pierce Chemical Company, Rockford, IL).

Membrane preparations (approximately 50 µg for human and 200-300 µg protein for rat α4β2) were incubated in PBS (50 µL and 100 µL respectively) in the presence of competitor compound (0.01 nM to 100 µM) and 5 nM [³H]nicotine for 2-3 hours on ice. Incubation was terminated by rapid filtration on a multi-manifold tissue harvester (Brandel, Gaithersburg, MD) using GF/B filters presoaked in 0.33% polyethyleneimine (w/v) to reduce non-specific binding. Tissue was rinsed

3 times in PBS, pH 7.4. Scintillation fluid was added to filters containing the washed tissue and allowed to equilibrate. Filters were then counted to determine radioactivity bound to the membranes by liquid scintillation counting (2200CA Tri-Carb LSC, Packard Instruments, 50% efficiency or Wallac Trilux 1450 MicroBeta, 5 40% efficiency, Perkin Elmer).

Data were expressed as disintegrations per minute (DPMs). Within each assay, each point had 2-3 replicates. The replicates for each point were averaged and plotted against the log of the drug concentration. IC_{50} , which is the concentration of the compound that produces 50% inhibition of binding, was 10 determined by least squares non-linear regression. K_i values were calculated using the Cheng-Prusoff equation (1973):

$$K_i = IC_{50} / (1 + N/K_d)$$

where N is the concentration of [^3H]nicotine and K_d is the affinity of nicotine (3 nM, determined in a separate experiment).

15

$\alpha 7$ nAChR Subtype

Rats (female, Sprague-Dawley), weighing 150-250 g, were maintained on a 12 h light/dark cycle and were allowed free access to water and food supplied by PMI Nutrition International, Inc. Animals were anesthetized with 70% CO_2 , then 20 decapitated. Brains were removed and placed on an ice-cold platform. The hippocampus was removed and placed in 10 volumes (weight:volume) of ice-cold preparative buffer (137 mM NaCl, 10.7 mM KCl, 5.8 mM KH_2PO_4 , 8 mM Na_2HPO_4 , 20 mM HEPES (free acid), 5 mM iodoacetamide, 1.6 mM EDTA, pH 7.4); PMSF, dissolved in methanol to a final concentration of 100 μM , was added 25 and the tissue suspension was homogenized by Polytron. The homogenate was centrifuged at 18,000 x g for 20 min at 4°C and the resulting pellet was re-suspended in 10 volumes of ice-cold water. After 60 min incubation on ice, a new pellet was collected by centrifugation at 18,000 x g for 20 min at 4°C. The final pellet was re-suspended in 10 volumes of buffer and stored at -20°C. On the day of 30 the assay, tissue was thawed, centrifuged at 18,000 x g for 20 min, and then re-suspended in ice-cold PBS (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, 138 mM NaCl,

2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7.4) to a final concentration of approximately 2 mg protein/mL. Protein was determined by the method of Lowry et al., *J. Biol. Chem.* **193**: 265 (1951), using bovine serum albumin as the standard.

5 The binding of [³H]MLA was measured using a modification of the methods of Davies et al., *Neuropharmacol.* **38**: 679 (1999). [³H]MLA (Specific Activity = 25-35 Ci/mmol) was obtained from Tocris. The binding of [³H]MLA was determined using a 2 h incubation at 21°C. Incubations were conducted in 48-well micro-titre plates and contained about 200 µg of protein per well in a final
10 incubation volume of 300 µL. The incubation buffer was PBS and the final concentration of [³H]MLA was 5 nM. The binding reaction was terminated by filtration of the protein containing bound ligand onto glass fiber filters (GF/B, Brandel) using a Brandel Tissue Harvester at room temperature. Filters were soaked in de-ionized water containing 0.33% polyethyleneimine to reduce non-
15 specific binding. Each filter was washed with PBS (3 x 1 mL) at room temperature. Non-specific binding was determined by inclusion of 50 µM non-radioactive MLA in selected wells.

 The inhibition of [³H]MLA binding by test compounds was determined by including seven different concentrations of the test compound in selected wells.
20 Each concentration was replicated in triplicate. IC₅₀ values were estimated as the concentration of compound that inhibited 50 percent of specific [³H]MLA binding. Inhibition constants (K_i values), reported in nM, were calculated from the IC₅₀ values using the method of Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* **22**: 3099-3108 (1973).

25 **Example 2: Determination of Dopamine Release**

 Dopamine release was measured using striatal synaptosomes obtained from rat brain, according to the procedures set forth by Rapier et al., *J. Neurochem.* **54**: 937 (1990). Rats (female, Sprague-Dawley), weighing 150-250 g, were maintained on a 12 h light/dark cycle and were allowed free access to water and food supplied
30 by PMI Nutrition International, Inc. Animals were anesthetized with 70% CO₂, then decapitated. The brains were quickly removed and the striata dissected. Striatal tissue from each of 2 rats was pooled and homogenized in ice-cold 0.32 M sucrose (5 mL) containing 5 mM HEPES, pH 7.4, using a glass/glass homogenizer.

The tissue was then centrifuged at 1,000 x g for 10 min. The pellet was discarded and the supernatant was centrifuged at 12,000 x g for 20 min. The resulting pellet was re-suspended in perfusion buffer containing monoamine oxidase inhibitors (128 mM NaCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 2.4 mM KCl, 3.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 5 25 mM HEPES, 1 mM ascorbic acid, 0.02 mM pargyline HCl and 10 mM glucose, pH 7.4) and centrifuged for 15 min at 25,000 x g. The final pellet was resuspended in perfusion buffer (1.4 mL) for immediate use.

The synaptosomal suspension was incubated for 10 min at 37°C to restore metabolic activity. [³H]Dopamine ([³H]DA, specific activity = 28.0 Ci/mmol, 10 NEN Research Products) was added at a final concentration of 0.1 μM and the suspension was incubated at 37°C for another 10 min. Aliquots of tissue (50 μL) and perfusion buffer (100 μL) were loaded into the suprafusion chambers of a Brandel Suprafusion System (series 2500, Gaithersburg, MD). Perfusion buffer (room temperature) was pumped into the chambers at a rate of 1.5 mL/min for a 15 wash period of 16 min. Test compound (10 μM) or nicotine (10 μM) was then applied in the perfusion stream for 48 sec. Fractions (24 sec each) were continuously collected from each chamber throughout the experiment to capture basal release and agonist-induced peak release and to re-establish the baseline after the agonist application. The perfusate was collected directly into scintillation vials, 20 to which scintillation fluid was added. [³H]DA released was quantified by scintillation counting. For each chamber, the integrated area of the peak was normalized to its baseline.

Release was expressed as a percentage of release obtained with an equal concentration of L-nicotine. Within each assay, each test compound was replicated 25 using 2-3 chambers; replicates were averaged. When appropriate, dose-response curves of test compound were determined. The maximal activation for individual compounds (E_{max}) was determined as a percentage of the maximal activation induced by L-nicotine. The compound concentration resulting in half maximal activation (EC₅₀) of specific ion flux was also defined.

30

Example 3: Selectivity vs. Peripheral nAChRs

Interaction at the Human Muscle nAChR Subtype

Activation of muscle-type nAChRs was established on the human clonal

line TE671/RD, which is derived from an embryonal rhabdomyosarcoma (Stratton et al., *Carcinogen* 10: 899 (1989)). These cells express receptors that have pharmacological (Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**: 175 (1989)), electrophysiological (Oswald et al., *Neurosci. Lett.* **96**: 207 (1989)), and molecular
5 biological profiles (Luther et al., *J. Neurosci.* **9**: 1082 (1989)) similar to the muscle-type nAChR.

TE671/RD cells were maintained in proliferative growth phase according to routine protocols (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **2**: 52 (1991) and Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946 (1991)). Cells were cultured in
10 Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco/BRL) with 10% horse serum (Gibco/BRL), 5% fetal bovine serum (HyClone, Logan UT), 1mM sodium pyruvate, 4 mM L-Glutamine, and 50,000 units penicillin-streptomycin (Irvine Scientific). When cells were 80% confluent, they were plated to 12 well polystyrene plates (Costar). Experiments were conducted when the cells reached
15 100% confluency.

Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) function was assayed using $^{86}\text{Rb}^+$ efflux according to the method described by Lukas et al., *Anal. Biochem.* **175**: 212 (1988). On the day of the experiment, growth media was gently removed from the well and growth media containing ^{86}Rb chloride ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) was added to
20 each well. Cells were incubated at 37°C for a minimum of 3 h. After the loading period, excess $^{86}\text{Rb}^+$ was removed and the cells were washed twice with label-free Dulbecco's phosphate buffered saline (138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH_2PO_4 , 8.1 mM Na_2HPO_4 , 0.9 mM CaCl_2 , 0.5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH 7.4), taking care not to disturb the cells. Next, cells were exposed to either 100 μM
25 of test compound, 100 μM of L-nicotine (Acros Organics) or buffer alone for 4 min. Following the exposure period, the supernatant containing the released $^{86}\text{Rb}^+$ was removed and transferred to scintillation vials. Scintillation fluid was added and released radioactivity was measured by liquid scintillation counting.

Within each assay, each point had 2 replicates, which were averaged. The
30 amount of $^{86}\text{Rb}^+$ release was compared to both a positive control (100 μM L-nicotine) and a negative control (buffer alone) to determine the percent release relative to that of L-nicotine.

When appropriate, dose-response curves of test compound were

determined. The maximal activation for individual compounds (Emax) was determined as a percentage of the maximal activation induced by L-nicotine. The compound concentration resulting in half maximal activation (EC₅₀) of specific ion flux was also determined.

5 **Interaction at the Rat Ganglionic nAChR Subtype**

Activation of rat ganglion nAChRs was established on the pheochromocytoma clonal line PC12, which is a continuous clonal cell line of neural crest origin, derived from a tumor of the rat adrenal medulla. These cells express ganglion-like nAChR s (see Whiting et al., *Nature* 327: 515 (1987); Lukas, 10 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 175 (1989); Whiting et al., *Mol. Brain Res.* 10: 61 (1990)).

Rat PC12 cells were maintained in proliferative growth phase according to routine protocols (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52 (1991) and Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991)). Cells were cultured in 15 Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco/BRL) with 10% horse serum (Gibco/BRL), 5% fetal bovine serum (HyClone, Logan UT), 1mM sodium pyruvate, 4 mM L-Glutamine, and 50,000 units penicillin-streptomycin (Irvine Scientific). When cells were 80% confluent, they were plated to 12 well Nunc plates (Nunc) and coated with 0.03% poly-L-lysine (Sigma, dissolved in 100 20 mM boric acid). Experiments were conducted when the cells reached 80% confluency.

Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) function was assayed using ⁸⁶Rb⁺ efflux according to a method described by Lukas et al., *Anal. Biochem.* 175: 212 (1988). On the day of the experiment, growth media was gently removed from the 25 well and growth media containing ⁸⁶Rubidium chloride (10⁶ μCi/mL) was added to each well. Cells were incubated at 37°C for a minimum of 3 h. After the loading period, excess ⁸⁶Rb⁺ was removed and the cells were washed twice with label-free Dulbecco's phosphate buffered saline (138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH. 30 7.4), taking care not to disturb the cells. Next, cells were exposed to either 100 μM of test compound, 100 μM of nicotine or buffer alone for 4 min. Following the exposure period, the supernatant containing the released ⁸⁶Rb⁺ was removed and transferred to scintillation vials. Scintillation fluid was added and released

radioactivity was measured by liquid scintillation counting

Within each assay, each point had 2 replicates, which were averaged. The amount of $^{86}\text{Rb}^+$ release was compared to both a positive control (100 μM nicotine) and a negative control (buffer alone) to determine the percent release relative to that of L-nicotine.

When appropriate, dose-response curves of test compound were determined. The maximal activation for individual compounds (E_{max}) was determined as a percentage of the maximal activation induced by L-nicotine. The compound concentration resulting in half maximal activation (EC_{50}) of specific ion flux was also determined.

Interaction at the Human Ganglionic nAChR Subtype

The cell line SH-SY5Y is a continuous line derived by sequential subcloning of the parental cell line, SK-N-SH, which was originally obtained from a human peripheral neuroblastoma. SH-SY5Y cells express a ganglion-like nAChR (Lukas et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 4: 1 (1993)).

Human SH-SY5Y cells were maintained in proliferative growth phase according to routine protocols (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52 (1991) and Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991)). Cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco/BRL) with 10% horse serum (Gibco/BRL), 5% fetal bovine serum (HyClone, Logan UT), 1mM sodium pyruvate, 4 mM L-Glutamine, and 50,000 units penicillin-streptomycin (Irvine Scientific). When cells were 80% confluent, they were plated to 12 well polystyrene plates (Costar). Experiments were conducted when the cells reached 100% confluency.

Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) function was assayed using $^{86}\text{Rb}^+$ efflux according to a method described by Lukas et al., *Anal. Biochem.* 175: 212 (1988). On the day of the experiment, growth media was gently removed from the well and growth media containing $^{86}\text{Rb}^+$ chloride ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) was added to each well. Cells were incubated at 37°C for a minimum of 3 h. After the loading period, excess $^{86}\text{Rb}^+$ was removed and the cells were washed twice with label-free Dulbecco's phosphate buffered saline (138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH_2PO_4 , 8.1 mM Na_2HPO_4 , 0.9 mM CaCl_2 , 0.5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH 7.4), taking care not to disturb the cells. Next, cells were exposed to either 100 μM

of test compound, 100 μ M of nicotine, or buffer alone for 4 min. Following the exposure period, the supernatant containing the released $^{86}\text{Rb}^+$ was removed and transferred to scintillation vials. Scintillation fluid was added and released radioactivity was measured by liquid scintillation counting

- 5 Within each assay, each point had 2 replicates, which were averaged. The amount of $^{86}\text{Rb}^+$ release was compared to both a positive control (100 μ M nicotine) and a negative control (buffer alone) to determine the percent release relative to that of L-nicotine.

- 10 When appropriate, dose-response curves of test compound were determined. The maximal activation for individual compounds (E_{max}) was determined as a percentage of the maximal activation induced by L-nicotine. The compound concentration resulting in half maximal activation (EC_{50}) of specific ion flux was also defined.

15 **Example 4: Novel Object Recognition (NOR) Task**

The novel object recognition (NOR) task was performed in accord with the description of Ennaceur and Delacour *Behav. Brain Res.* **100**: 85-92 (1988).

Synthetic Examples

20 **Example 5: Synthesis of N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane**

- Example 5 relates to the synthesis of N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane, which was prepared as described in U.S. applications 2004/0186107 to Schrimpf et al. and 2005/0101602 to Basha et al., according to
25 the following techniques:

5-Benzyltetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3-dione (or 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dione)

- Trifluoroacetic acid (TFA, 0.50 mL, 6.5 mmol) was added to a cold (0°C) solution of maleimide (6.27 g, 0.0646 mol) in dichloromethane (150 mL) under
30 nitrogen. A solution of N-(methoxymethyl)-N-(trimethylsilylmethyl)benzylamine (20 g, 0.084 mol) in dichloromethane (100 mL) was added drop-wise over 45 min. After the addition was complete, the mixture was warmed slowly to ambient temperature and stirred for 16 h. The mixture was concentrated and the resulting

residue was dissolved in dichloromethane (200 mL) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (2 x 50 mL). The aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (2 x 75 mL). The combined dichloromethane extracts were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to give 12.5 g (83.9% yield) of a light yellow, waxy solid (MS m/z 231 (M+H)).

2-Benzyl-octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole (or 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane)

The crude 5-benzyltetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3-dione (4.9 g, 0.021 mol) was dissolved in cold (0°C) dry tetrahydrofuran (THF) (50 mL) under nitrogen, and lithium aluminum hydride (63 mL of 1 M in THF, 0.063 mol) was added drop-wise over 30 min to the continuously cooled solution. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 30 min and then warmed to reflux for 4 h. The mixture was then cooled to 0°C and quenched by the slow addition of excess solid sodium sulfate decahydrate. The mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 16 h. The solids were filtered and the residue was washed with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined filtrates were concentrated to give 4.2 g (99% yield) of a waxy solid (MS m/z 203 (M+H)).

5-Benzylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (or N-benzyl-N'-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane)

The crude 2-benzyl-octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole (4.2 g, 0.021 mol) was dissolved in THF (50 mL). Di-t-butyl dicarbonate (5.5 g, 0.025 mol) and aqueous saturated NaHCO₃ (10 mL) were added, and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was quenched with water (10 mL), and ethyl acetate (30 mL) was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL), and the combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. Purification via silica gel column chromatography (1:1 hexanes/ ethyl acetate) gave 5.07 g (79.8% yield) of the title compound (MS m/z 303 (M+H)).

Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (or N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane)

The 5-benzylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carboxylic acid tert-butyl

ester (5.07 g, 0.0168 mol) was dissolved in methanol (50 mL) and 20% Pd(OH)₂/C (wet) (~2 g) was added under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was warmed (45-50°C) and shaken for 2 h under 40 psi of hydrogen. The mixture was filtered and concentrated to give 3.49 g (97.7% yield) of the title compound (MS m/z 213 (M+H)).

Example 6: Synthesis of N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane

Example 6 relates to the synthesis of furan-2-yl(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)methanone (or N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane), which was prepared according to the following techniques, illustrative of the coupling reaction used to make heteroaromatic amides of 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane:

Furan-2-yl(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)methanone trifluoroacetate (or N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane trifluoroacetate)

Furan-2-carboxylic acid (0.037 g, 0.33 mmol) and triethylamine (0.125 mL, 0.99 mmol) were combined in dry dichloromethane (1 mL), and O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU; 0.125 g, 0.33 mmol) was added. A solution of hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.064 g, 0.30 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added, and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was shaken with 10% aqueous sodium hydroxide, and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with chloroform (2 x 2 mL). The combined organic extracts were washed with water (2 x 1 mL) and concentrated. The resulting residue was dissolved in dimethylformamide (DMF) (0.3 mL) and purified by HPLC (acetonitrile/water gradient). Fractions containing the desired material were pooled and concentrated, leaving the tert-butoxycarbonyl-protected product. This material was dissolved in a mixture of trifluoroacetic acid (0.5 mL) and dichloromethane (0.5 mL), and the mixture was stirred at ambient temperature for 1h. The volatiles were removed by rotary evaporation, followed by high vacuum treatment, to give 77 mg of an oil (80% yield) (¹H NMR (d₄-methanol, 300 MHz) 3.20 (m, 2H), 3.47-4.2 (m, 8H), 6.60 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.72 (d, 1H); MS m/z

207 (M+H)).

Example 7: Synthesis of N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane trifluoroacetate

5 Example 7 relates to the synthesis of 5-chlorofuran-2-yl(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)methanone trifluoroacetate (or N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane trifluoroacetate), which was prepared according to the following techniques, illustrative of the coupling reaction used to make heteroaromatic amides of 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane:

10 **5-Chlorofuran-2-carboxylic acid**

Aqueous sodium hydroxide (80 mL of 10%) was added to a solution of silver nitrate (8.0 g, 47 mmol) in water (20 mL). This suspension was stirred and slowly treated with 30% aqueous ammonium hydroxide until it became clear. A solution of 5-chlorofuran-2-carboxaldehyde (3.0 g, 23 mmol) (Aldrich Chemical)
15 in methanol (5 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 30 min. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was washed with ether (100 mL). The aqueous filtrate was then made acidic (~pH 3) by the addition of cold 20% sulfuric acid. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The extracts were washed with saturated aqueous
20 sodium chloride solution (100 mL), dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under vacuum to give 3.2 g (95% yield) of white solid (mp 178-179°C). This reaction was easily scalable and was run multiple times at >10 g scale.

25 **N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane trifluoroacetate**

Oxalyl chloride (12.2 g, 95.8 mmol) containing a drop of DMF was added drop-wise to an ice-cooled solution of 5-chlorofuran-2-carboxylic acid (6.25 g, 47.9 mmol) in 200 mL of dichloromethane. After complete addition, the ice bath was removed and the reaction was warmed to ambient temperature over a 1 h
30 period. The volatiles were then removed under vacuum, and the residue was dissolved in THF (50 mL). This solution of the acid chloride was then added to an stirred, ice-cooled solution of hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (10.2 g, 47.9 mmol) and diisopropylethylamine (25 g, ~4

equivalents) in THF (200 mL). This mixture was stirred at ambient temperature for 16 h. The volatiles were then removed under vacuum, and the residue was partitioned between water (100 mL) and ether (300 mL). The ether layer and two ether extracts (100 mL) of the aqueous layer were concentrated on the rotary
 5 evaporator. The residue was column chromatographed on silica gel, eluting with a 0-60% ethyl acetate in hexane gradient. Concentration of selected fractions gave 13.9 g (85.3% yield) of pale yellow syrup. A portion of this material (12.9 g, 37.9 mmol) was dissolved in a mixture of dichloromethane and trifluoroacetic acid (100 mL each). This mixture was stirred at ambient temperature for 2 h and then
 10 concentrated under vacuum. The residue was partitioned between chloroform (200 mL) and 50% aqueous potassium carbonate (200 mL), and the aqueous layer was extracted with chloroform (3 x 200 mL). The combined chloroform layers were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum, leaving 8.66 g (95% yield) of pale yellow solid (¹H NMR (d₄-methanol, 300 MHz) 3.15-3.35
 15 (m, 4H), 3.50-4.20 (m, 6H), 6.51 (d, 1H), 7.17 (d, 1H); MS m/z 241 (M+H)).

Example 8: Synthesis of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid tert-butyl ester

Example 8 relates to the synthesis of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid tert-butyl ester (or N-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), which was prepared according to the following techniques:

7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid tert-butyl ester (or N-benzyl-N'-(tert-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane)

7-Benzyl-3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonane-3-carboxylic acid tert-butyl ester was prepared according to procedures set forth by Stead et al. in *Org. Lett.* 7(20): 4459 (2005).

3,7-Diazabicyclo[3.3.1]-3-carboxylic acid tert-butyl ester

30 7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylic acid tert-butyl ester (0.49 g, 1.6 mmol) was dissolved in methanol (20 mL) and 20% Pd(OH)₂/C (wet) (~2 g) was added under a nitrogen atmosphere. This mixture was warmed to about 50°C and shaken for 2 h under 55 psi of hydrogen. The resulting mixture was

filtered and concentrated to give 0.32 g (94% yield) of the title compound (MS m/z 227 (M+H)).

Example 9: Synthesis of N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane trifluoroacetate

Example 9 relates to the synthesis of (3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-furan-2-ylmethanone trifluoroacetate (or N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane trifluoroacetate), which was prepared according to the following techniques, illustrative of the coupling reaction used to make heteroaromatic amides of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane:

3,7-Diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-furan-2-yl methanone trifluoroacetate (or N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane trifluoroacetate)

Furan-2-carboxylic acid (0.032 g, 0.29 mmol) was combined with triethylamine (0.870 mmol, 0.121 mL) in dry dichloromethane (1 mL) and HBTU (0.11 g, 0.29 mmol) was added. A solution of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]-3-carboxylic acid tert-butyl ester (0.059 g, 0.26 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added, and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was treated with 10% aqueous sodium hydroxide and extracted with chloroform (2 x 2 mL). The combined organic extracts were washed with water (2 x 1 mL), and concentrated. The resulting residue was dissolved in DMF (0.3 mL) and purified by HPLC (acetonitrile/water gradient). Fractions containing the desired material were pooled and concentrated, leaving the tert-butoxycarbonyl-protected product. This material was dissolved in a mixture of trifluoroacetic acid (0.5 mL) and dichloromethane (0.5 mL), and the mixture was stirred at ambient temperature for 1h. The volatiles were removed by rotary evaporation, followed by high vacuum treatment, to give 36 mg of an oil (41% yield) (¹H NMR (d₄-methanol, 300 MHz) 2.10 (bs, 2H), 2.35 (bs, 2H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), and 7.75 (d, 1H). MS m/z 221 (M+H)).

Example 10: Synthesis of N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane trifluoroacetate

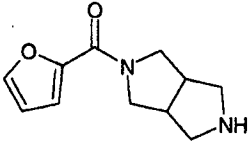
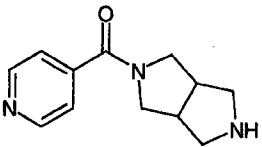
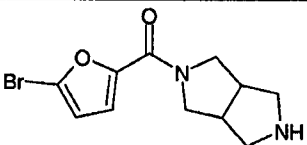
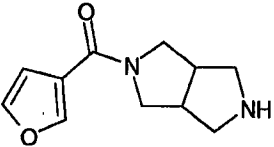
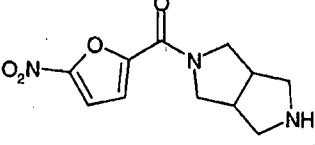
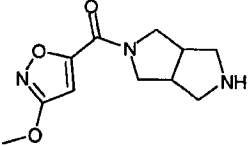
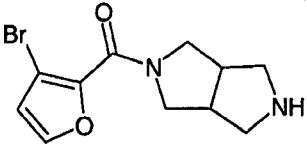
Example 10 relates to the synthesis of (3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5-chlorofuran-2-ylmethanone trifluoroacetate (or N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane trifluoroacetate), which was prepared by a process similar to that described in Example 9, according to the following techniques:

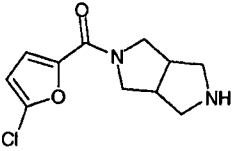
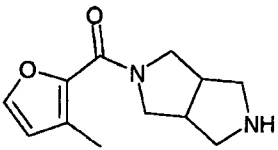
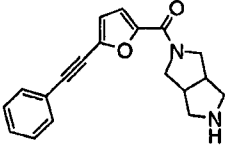
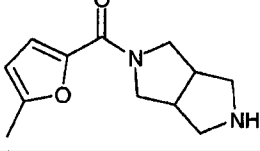
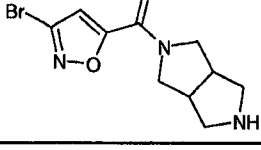
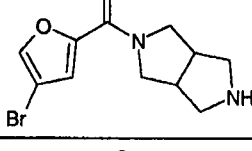
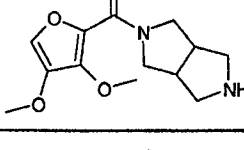
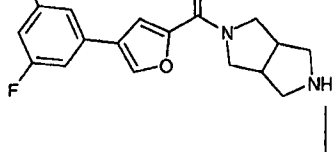
5-Chlorofuran-2-carboxylic acid (0.96 g, 6.5 mmol) was combined with triethylamine (21 mmol, 2.9 mL) in dry dichloromethane (10 mL), and HBTU (2.47 g, 65.1 mmol) was added. A solution of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]-3-carboxylic acid tert-butyl ester (1.5 g, 66 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added, and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was treated with 10% aqueous sodium hydroxide and extracted with chloroform (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (2 x 10 mL), and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with an ethyl acetate in hexane gradient, to give the tert-butoxycarbonyl-protected product, as a viscous oil. This material was dissolved in a mixture of trifluoroacetic acid (20 mL) and dichloromethane (20 mL), and the mixture was stirred at ambient temperature for 1h. The volatiles were removed by rotary evaporation, followed by high vacuum treatment, to give 1.38 g (57.5% yield) of viscous yellow oil (¹H NMR (d₄-methanol, 300 MHz) 2.00 (bs, 2H), 2.15 (bs, 2H), 3.15-3.35 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 6.53 (d, 1H) and 7.10 (d, 1H). MS m/z 255 (M+H)).

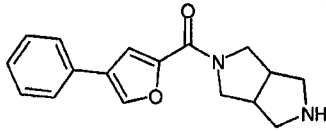
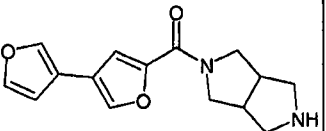
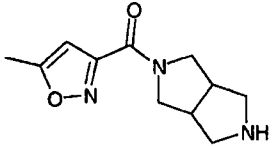
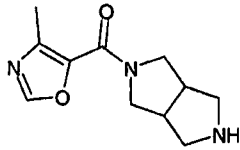
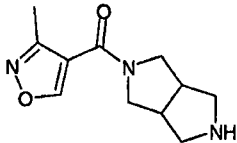
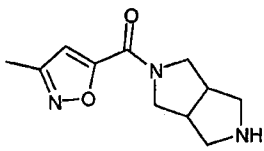
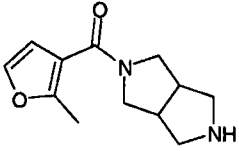
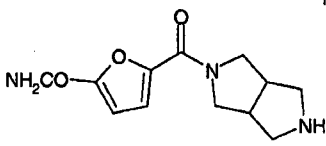
Example 11: Tabular Spectral and Receptor Binding Data

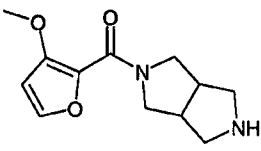
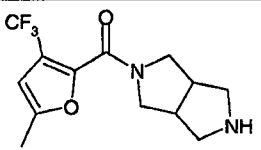
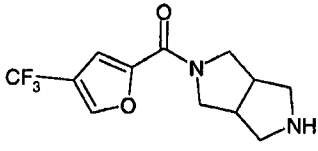
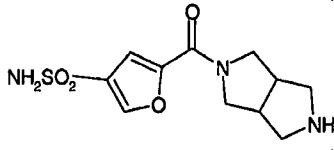
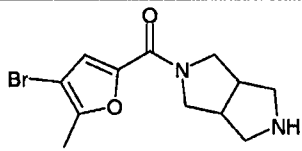
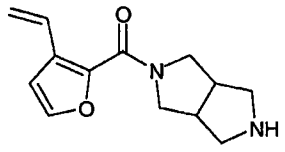
The above illustrated amide coupling procedures were utilized to make the compounds shown in Tables 1 and 2. In some cases, compounds were synthesized on a scale sufficient to obtain nuclear magnetic resonance (NMR) data. In other cases, compounds were produced on a smaller scale in various kinds of parallel synthesis apparatus and were (structurally) characterized by LCMS only.

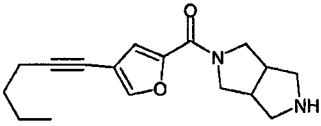
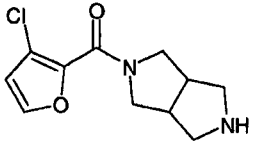
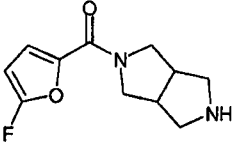
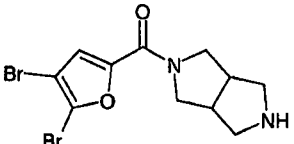
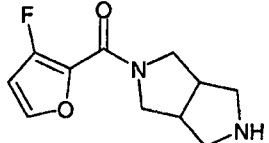
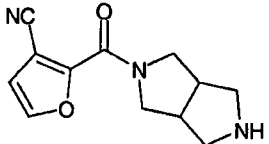
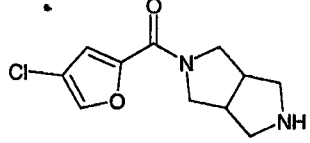
41

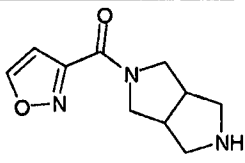
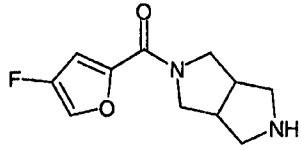
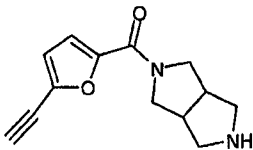
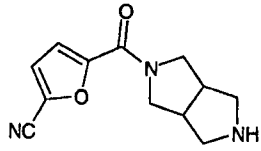
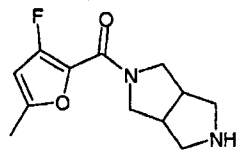
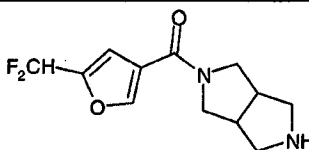
Table 1					
Structure	Rat $\alpha 4\beta 2$ Ki	Human $\alpha 4\beta 2$ Ki	$\alpha 7$ Ki	MS: m/z (M+H)	^1H NMR: CD_3OD , 300 MHz
	20	33	13000	207	δ 7.72 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 3.47-4.2 (m, 8H), 3.2 (m, 2H)
	26	160	ND; failed HTS	218	δ 9.00 (d, 2H), 8.20 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 3H), 3.47-3.7 (m, 5H), 3.2 (m, 2H)
	54	73	12000	287	
	53	220	3100	207	
	35	31	2900	252	
	19	19	3500	238	
	1.5	1.5	12000	287	

	33	28	91000	241	δ 7.17 (d, J = 0.61 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.73 Hz, 1H), 4.20-3.50 (m, 6H), 3.35-3.15 (m, 4H)
	44	54	25000	221	
	230	43	3200	307	
	130	28	23000	221	
	17	44	ND; failed HTS	288	
	29	18	ND; failed HTS	287	δ 7.80 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 3.5-4.2 (m, 8H), 3.20 (m, 2H)
	140	40	ND; failed HTS	267	
	54	24	ND; failed HTS	319	δ 7.50 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.32-3.08 (m, 4H)

	260	86	12000	283	
	110	95	ND; failed HTS	273	
	150	84	ND; failed HTS	222	
	15	9.2	210000	222	
	24	14	56000	222	
	32	31	ND; failed HTS	222	
	61	29	160000	221	δ 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 2.37 (s, 3H)
	53	63	ND; failed HTS	250	

	353	100	ND; failed HTS	237	δ 7.55 (s, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.15 (m, 4H)
	1000	45	ND; failed HTS	289	δ 6.48 (s, 1H), 3.5-4.0 (m, 6H), 3.3-3.1 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)
	320	36	ND; failed HTS	275	δ 8.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.2-3.6 (m, 4H), 3.55 (dd, 2H), 3.3-3.2 (m, 4H)
	31	28	ND; failed HTS	286	δ 8.15 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.2-3.6 (m, 4H), 3.5 (dd, 2H), 3.4-3.2 (m, 4H)
	20	22	ND; failed HTS	299/301	
	140	51	ND; failed HTS	233	δ 7.58 (dd, J = 2, 0.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 18, 11 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2, 0.5 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 18, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 11, 1.5 Hz, 1H), 4.20-3.62 (m, 4H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H)

	43	21	ND; failed HTS	287	δ 7.81 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1 Hz, 1H), 4.18-3.62 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.40 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H)
	2.8	2.4	ND; failed HTS	241	
	8.3	16	ND; failed HTS	225	
	20	4.9	ND; failed HTS	366	
	35	27	ND; failed HTS	225	δ 7.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.18-3.65 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (m, 4H)
	25	14	ND; failed HTS	232	δ 7.85 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.25-3.63 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.24 (m, 4H)
	21	9.7	ND; failed HTS	241	δ 7.83 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.20-3.62 (m, 4H), 3.60 (m,

					2H), 3.28-3.19 (m, 4H)
	89	90	ND; failed HTS	208	δ 8.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12, 7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12, 3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 13, 8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.24 (m, 4H)
	36	21	ND; failed HTS	225	δ 7.80 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1 Hz, 1H), 4.21-3.62 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.21 (m, 4H)
	140	48	ND; failed HTS	231	
	50	40	ND; failed HTS	232	
	65	14	ND; failed HTS	239	δ 6.24 (s, 1H), 4.17-3.65 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.34 (s, 3H)
	51	130	ND; failed HTS	257	

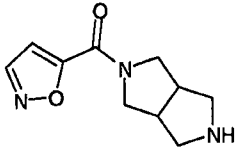
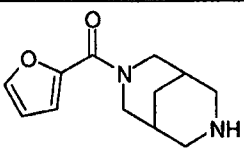
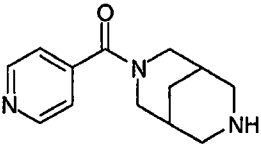
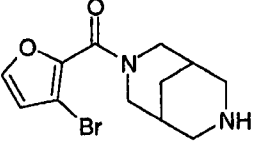
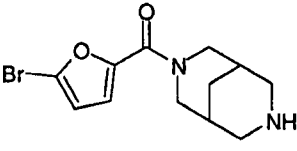
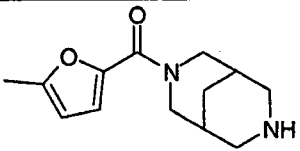
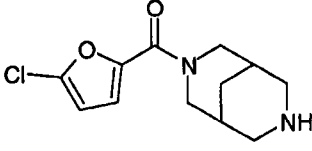
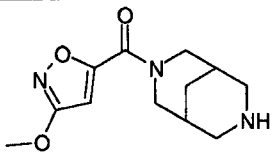
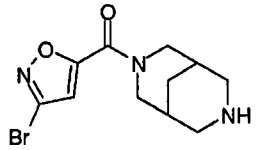
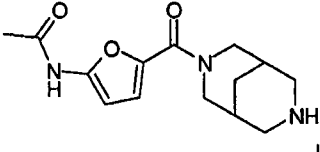
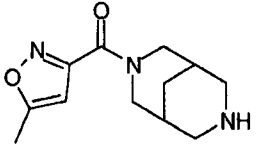
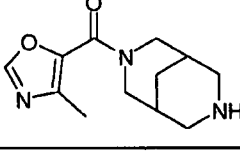
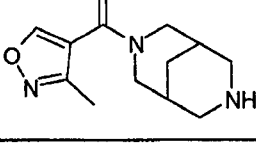
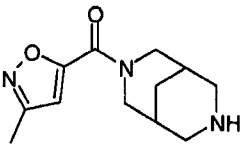
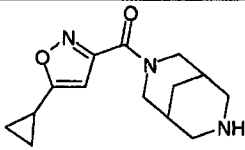
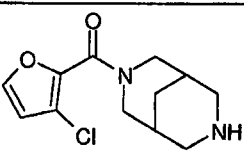
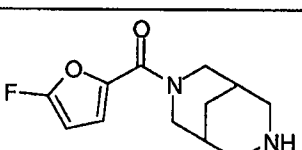
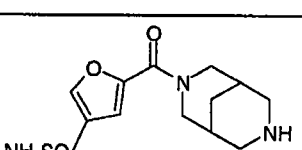
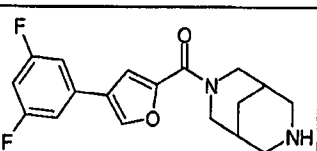
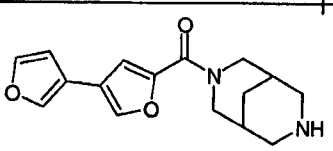
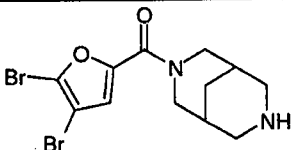
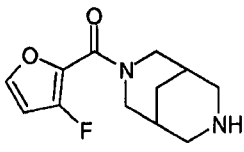
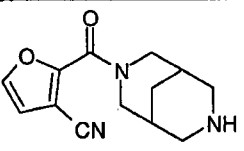
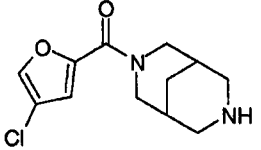
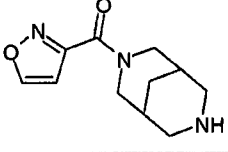
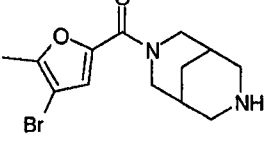
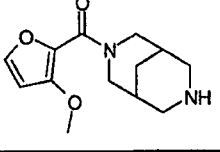
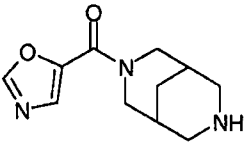
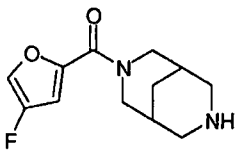
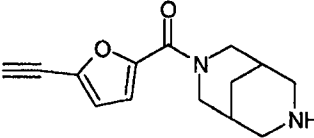
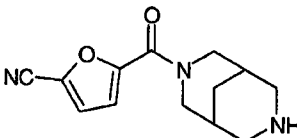
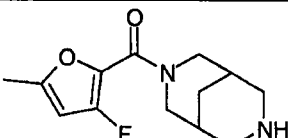
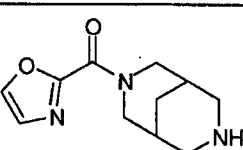
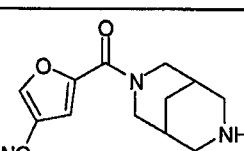
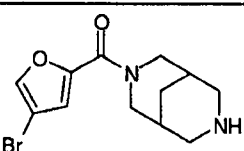
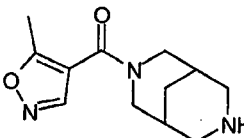
	43	69	ND; failed HTS	208.3	δ 8.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8, 12 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 4, 14 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 4H).
---	----	----	----------------------	-------	---

Table 2					
Structure	Rat $\alpha 4\beta 2$ Ki	Human $\alpha 4\beta 2$ Ki	$\alpha 7$ Ki	MS: m/z (M+H)	^1H NMR: CD ₃ OD, 300 MHz
	31	9.9	15000	221	δ 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.3-3.45 (m, 4H), 2.35 (bs, 2H), 2.1 (bs, 2H)
	110	18	1700	232	
	79	17	ND; failed HTS	301	
	41	51	ND; failed HTS	301	

	100	42	ND; failed HTS	235	
	15	7.3	120000	255	δ 7.10 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.15-3.35 (m, 6H), 2.15 (bs, 2H), 2.0 (bs, 2H)
	33	180	ND; failed HTS	252	
	5.9	18	ND; failed HTS	302	
	87	210	ND; failed HTS	278	δ 7.18 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 2H)
	68	96	ND; failed HTS	236	
	20	64	ND; failed HTS	236	
	9.5	21	ND; failed HTS	236	

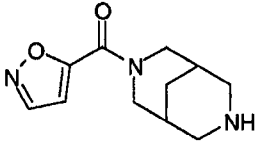
	29	47	ND; failed HTS	236	
	25	83	ND; failed HTS	262	
	96	29	ND; failed HTS	255	
	6.4	4.6	ND; failed HTS	239	
	86	62	ND; failed HTS	300	δ 8.19 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.6-3.2 (m, 6H), 2.27 (bs, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H)
	6.3	23	ND; failed HTS	333	δ 8.22 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 4.55 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 2.31 (bs, 2H), 2.06 (m, 2H)
	12	35	ND; failed HTS	287	

	4	1.6	ND; failed HTS	380	
	110	57	ND; failed HTS	239	δ 7.63 (dd, J = 4, 2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.28 (bs, 2H), 2.06 (m, 2H)
	110	31	ND; failed HTS	246	
	13	5.2	ND; failed HTS	255	
	77	10	ND; failed HTS	255	
	7.5	5.2	ND; failed HTS	313/315	(CDCl ₃) δ 6.95 (s, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)
	560	28	ND; failed HTS	251	

	28	26	ND; failed HTS	222	
	28	14	ND; failed HTS	239	
	220	47	ND; failed HTS	245	
	35	8.7	ND; failed HTS	246	
	500	62	ND; failed HTS	253/505	
	370	85	ND; failed HTS	222	δ 8.09 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.65-3.23 (m, 8H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)
	27	23	ND; failed HTS	246	
	12	1.7	ND; failed HTS	301	
	65	31	ND; failed HTS	236	

WO 2008/057938

PCT/US2007/083330

 <chem>O=C1C=CC(=C1)OC(=O)N2C3CC4CC5C3CC2C45</chem>	52	30	ND; failed HTS	222	δ 8.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.60-4.20 (m, 2H), 3.58-3.25 (m, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)
---	----	----	----------------------	-----	---

Summary of Biological Data

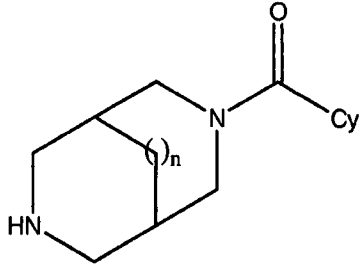
Compounds of Tables 1 and 2, representative of the present invention, exhibited inhibition constants (K_i values) at the rat and human $\alpha 4\beta 2$ subtypes in the ranges of 1 nM to 1000 nM and 1 nM to 220 nM respectively, indicating high
5 affinity for the $\alpha 4\beta 2$ subtype. K_i values at the $\alpha 7$ subtype vary within the range of 1700 nM to 210,000 nM (in many cases the compounds did not bind sufficiently in high through-put screening at the $\alpha 7$ subtype to warrant K_i determination). These same compounds exhibited relatively little functional activity at either the human muscle (1-25% of the maximal response to nicotine) or human ganglion (1-20% of
10 the maximal response to nicotine) subtypes.

Certain exemplified compounds were assessed in the NOR task. Thus, both N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane (Figure 1) and N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (Figure 2) were active in
OR in rats, at 0.1 mg/kg and 0.3 mg/kg respectively. This provides evidence of the
15 efficacy (and potency) of the compounds of the present invention in treating cognitive deficits, attentional disorders and dementias, and the potential of these compounds for human therapy.

The foregoing is illustrative of the present invention and is not to be construed as limiting thereof. The invention is defined by the following claims,
20 with equivalents of the claims to be included therein. All patents and publications referred to herein are incorporated by reference in their entirety, for all purposes.

Claims

1. Compounds represented as Formula I:



Formula I

wherein n has the value of 0 or 1, and Cy is a heteroaryl group chosen from the group of 2-furanyl, 3-furanyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl and 4-pyridinyl, which heteroaryl groups are optionally substituted with up to three non-hydrogen substituents independently selected from C₁₋₆ alkyl, substituted C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, substituted C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, substituted C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ heterocyclyl, substituted C₃₋₈ heterocyclyl, C₃₋₈ cycloalkyl, substituted C₃₋₈ cycloalkyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ heteroaryl, substituted C₅₋₁₀ aryl, substituted C₅₋₁₀ heteroaryl, C₁₋₆ alkyl-C₅₋₁₀ aryl, C₁₋₆ alkyl-C₅₋₁₀ heteroaryl, substituted C₁₋₆ alkyl-C₅₋₁₀ aryl, substituted C₁₋₆ alkyl-C₅₋₁₀ heteroaryl, C₅₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl, C₅₋₁₀ heteroaryl-C₁₋₆ alkyl, substituted C₅₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl, substituted C₅₋₁₀ heteroaryl-C₁₋₆ alkyl, halo, -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', and -NR'SO₂R'', where R' and R'' are independently selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈ heterocyclyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ heteroaryl or C₅₋₁₀ aryl-C₁₋₆ alkyl, or R' and R'' and the atoms to which they are attached together can form a C₃₋₈ heterocyclic ring, wherein the term "substituted", as applied to alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkylheteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl, refers to substitution by one or more alkyl, aryl, heteroaryl, halo, -OR' and -NR'R'' groups, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compounds according to claim 1, wherein:
n has the value of 0 or 1, and Cy is a C₅₋₁₀ heteroaryl group chosen from the group of 2-furanyl or 3-furanyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl and 4-pyridinyl, which heteroaryl groups are optionally substituted with up to three non-hydrogen substituents independently selected from C₁₋₆ alkyl, substituted C₁₋₆ alkyl, halo, and C₂₋₆ alkynyl substituted with phenyl.

3. The compound according to claim 1 or 2, wherein n is 0.

4. The compound according to any one of claims 1 to 3, wherein n is 0 and Cy is 2-furanyl.

5. The compound according to any one of claims 1 to 3, wherein Cy is 2-furanyl substituted with halo.

6. A compound selected from the group consisting of:

N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(3-methylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(5-methylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(3-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(3-bromofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(5-bromofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(4-phenylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(5-(2-pyridinyl)furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(5-(phenylethynyl)furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(furan-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(oxazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(oxazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(oxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(isoxazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(isoxazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(isoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
N-(3-bromoisoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,

N-(3-methoxyisoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(1,2,4-oxadiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(1,2,4-oxadiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(1,3,4-oxadiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(thiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(thiazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(thiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(isothiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(isothiazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(isothiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(1,2,4-thiadiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(1,2,4-thiadiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane,
 N-(pyridin-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. A compound selected from the group consisting of:

N-(furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(3-methylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(5-methylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(3-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(3-bromofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(5-bromofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(4-phenylfuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(5-(2-pyridinyl)furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(5-(phenylethynyl)furan-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(furan-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(oxazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(oxazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(oxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(isoxazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(isoxazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(isoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,

N-(3-bromoisoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(3-methoxyisoxazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(1,2,4-oxadiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(1,2,4-oxadiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(1,3,4-oxadiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(thiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(thiazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(thiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(isothiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(isothiazol-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(isothiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(1,2,4-thiadiazol-3-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(1,2,4-thiadiazol-5-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane,
 N-(pyridin-4-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

8. The compound N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. The compound N-(5-chlorofuran-2-ylcarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. Use of the compound according to any one of claims 1 to 9, in the manufacture of a medicament.

11. A method for treatment of central nervous system disorders, comprising administering to a mammal in need of such treatment, a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 9.

12. The method of claim 11, wherein the disorder is selected from the group consisting of age-associated memory impairment, mild cognitive impairment, pre-senile dementia (early onset Alzheimer's disease), senile dementia (dementia of the Alzheimer's type), Lewy body dementia, vascular dementia, Alzheimer's disease, stroke, AIDS dementia complex, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dyslexia, schizophrenia, schizophreniform disorder and schizoaffective disorder.

13. The method of claim 11, wherein the disorder is selected from the group consisting of mild to moderate dementia of the Alzheimer's type, attention deficit disorder, mild cognitive impairment and age associated memory impairment.

14. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 9, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients and/or inert carriers.

15. Use of the pharmaceutical composition according to claim 14 in the manufacture of a medicament for treatment of central nervous system disorders.

FIG. 1

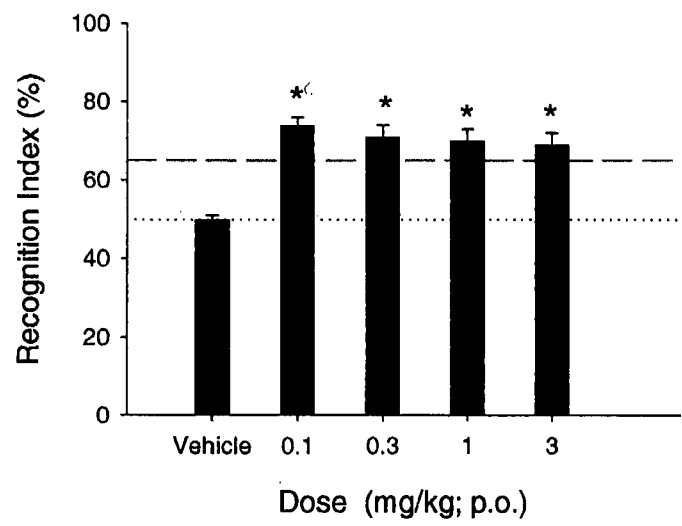
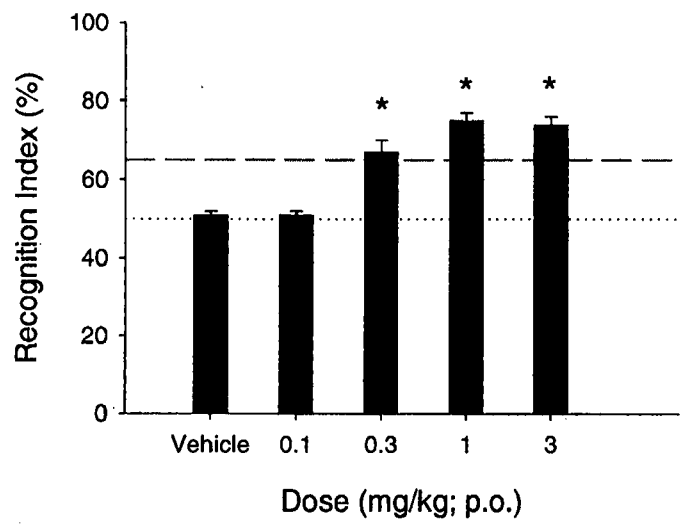


FIG. 2



**AMIDAS DE DIAZABICICLOALCANOS SELECTIVAS DEL SUBTIPO DEL
RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA**

Campo de la Invención

5

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

10

Antecedente de la Invención

15

El potencial terapéutico de los compuestos que objetivan los receptores nicotínicos neuronales (NNR), también conocidos como receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), han sido el objeto de varios análisis recientes (ver Breining et al., *Ann. Rep. Med. Chem.* **40**: 3 (2005), Hogg y Bertrand, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **3**: 123 (2004), Suto y Zacharias, *Expert Opin. Ther. Targets* **8**: 61 (2004), Dani et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**: 1837 (2004), Bencherif y Schmitt, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 349 (2002)). Entre las clases de indicaciones para las cuales han sido propuestos los ligandos NNR como

terapias están los trastornos cognitivos, que incluyen enfermedad de Alzheimer, trastorno de déficit de atención y esquizofrenia (Newhouse et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* **4**: 36 (2004), Levin y Rezvani, *Curr. Drug Targets:*

20

25

61

CNS Neurol. Disord. **1**: 423 (2002), Graham et al., *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 387 (2002), Ripoll et al., *Curr. Med. Res. Opin.* **20(7)**: 1057 (2004), y McEvoy y Allen, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 433 (2002)); dolor e inflamación (Decker et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **4(3)**: 369 (2004), Vincler, *Expert Opin. Invest. Drugs* **14(10)**: 1191 (2005), Jain, *Curr. Opin. Inv. Drugs* **5**: 76 (2004), Miao et al., *Neuroscience* **123**: 777 (2004)); depresión y ansiedad (Shytle et al., *Mol. Psychiatry* **7**: 525 (2002), Damaj et al., *Mol. Pharmacol.* **66**: 675 (2004), Shytle et al., *Depress. Anxiety* **16**: 89 (2002)); neurodegeneración (O'Neill et al., *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 399 (2002), Takata et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **306**: 772 (2003), Marrero et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **309**: 16 (2004)); enfermedad de Parkinson (Jonhalla and Buccafusco, *J. Neurosci. Res.* **66**: 565 (2001)); adicción (Dwoskin y Crooks, *Biochem. Pharmacol.* **63**: 89 (2002), Coe et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15(22)**: 4889 (2005)); obesidad (Li et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **3**: 899 (2003)); y síndrome de Tourette (Sacco et al., *J. Psychopharmacol.* **18(4)**: 457 (2004), Young et al., *Clin. Ther.* **23(4)**: 532 (2001)).

Una limitación de algunos compuestos nicotínicos es que ellos se asocian con varios efectos colaterales no deseables, por ejemplo, al estimular los receptores musculares y ganglionares. Sería deseable tener compuestos, composiciones y métodos para prevenir y/o tratar varias afecciones o trastornos (por ejemplo, trastornos del SNC), que incluyen aliviar los síntomas de estos trastornos, en donde los compuestos exhiben farmacología nicotínica con un efecto benéfico (por ejemplo, sobre el funcionamiento del SNC), pero sin significativos efectos colaterales asociados. Adicionalmente sería altamente deseable proporcionar

compuestos, composiciones y métodos que afecten la función del SNC sin afectar significativamente aquellos subtipos de receptores que tienen el potencial para inducir efectos colaterales no deseables (por ejemplo, actividad apreciable en sitios cardiovasculares y musculo esqueléticos). La presente invención proporciona tales compuestos, composiciones y métodos.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona ciertos compuestos amida que se pueden formar a partir de ciertos ácidos heteroaril carboxílicos y ciertos diazabicycloalcanos, particularmente 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano y 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano. Estos compuestos amida se unen con alta afinidad a los NNR del subtipo $\alpha 4\beta 2$, encontrado en el SNC, y exhiben selectividad para el subtipo $\alpha 4\beta 2$ sobre el subtipo NNR $\alpha 7$, también encontrado en el SNC. La presente invención también se relaciona con sales farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de estos compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos, que se pueden utilizar para tratar y/o evitar una amplia variedad de afecciones o trastornos, y particularmente aquellos trastornos caracterizados por la disfunción de la neurotransmisión nicotínica colinérgica o la degeneración de las neuronas nicotínicas colinérgicas. También se proporcionan métodos para tratar y/o evitar trastornos, tales como trastornos del SNC, y también para tratar ciertas afecciones (por ejemplo, aliviar el dolor y la inflamación), en mamíferos en necesidad de tal tratamiento. Los métodos involucran administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos (incluyendo sales) o composiciones farmacéuticas que incluyen

tales compuestos. Se proporciona adicionalmente un método para tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste de deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia presenil (inicio temprano de enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, encefalopatía del SIDA, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, y trastorno esquizoafectivo. Aún se proporciona adicionalmente un método para tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste del tratamiento de demencia leve a moderada del tipo Alzheimer, trastorno de déficit de atención, deterioro cognitivo leve y deterioro de la memoria asociado con la edad.

Las composiciones farmacéuticas incorporan un compuesto de la presente invención que, cuando se emplea en cantidades efectivas, interactúa con sitios receptores nicotínicos relevantes de un sujeto, y por lo tanto actúa como un agente terapéutico para tratar y evitar una amplia variedad de afecciones y trastornos. Las composiciones farmacéuticas proporcionan beneficio terapéutico a individuos que sufren de tales trastornos y exhiben manifestaciones clínicas de tales trastornos, en los que los compuestos dentro de estas composiciones, cuando se emplean en cantidades efectivas, pueden (i) exhibir farmacología nicotínica y afectar los sitios de receptores nicotínicos relevantes (por ejemplo, actúan como un agonista farmacológico para activar los receptores nicotínicos), y/o (ii) provocar secreción de neurotransmisor, y por lo tanto previene y suprime los síntomas asociados con aquellas enfermedades. En adición, los

64

compuestos tienen el potencial para (i) incrementar el número de receptores nicotínicos colinérgicos del cerebro del paciente, (ii) exhibir efectos neuroprotectores, y/o (iii) cuando se emplean en cantidades efectivas, no causar efectos colaterales adversos apreciables (por ejemplo, incrementos significativos en la presión sanguínea y frecuencia cardiaca, efectos significativos negativos sobre el tracto gastrointestinal, y efectos significativos sobre músculos esqueléticos). Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, se consideran por ser seguros y efectivos con respecto a la prevención y tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos.

Se explican los siguientes y otros aspectos de la presente invención en detalle en la descripción detallada y ejemplos establecidos adelante.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio en reconocimiento de objeto en ratas tratadas oralmente con N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano. Los resultados se muestran como una función de índice de reconocimiento (%) versus dosis (mg/kg).

La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio en reconocimiento de objeto en ratas tratadas oralmente con N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano. Los resultados se muestran como una función de índice de reconocimiento (%) versus dosis (mg/kg).

Descripción Detallada

Los subtipos de compuestos selectivos, composiciones
5 farmacéuticas que incluyen estos compuestos, métodos para preparar los
compuestos, y métodos de tratamiento y/o prevención utilizando los
compuestos se describen en detalle adelante.

Los compuestos y métodos descritos aquí se entenderán mejor con
10 referencia a las siguientes modalidades preferidas. Las siguientes
definiciones serán útiles en la definición del alcance de la invención:

En esta especificación, a menos que se establezca otra cosa, el
término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena recta y ramificada. Estos
15 pueden ser, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-
butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo. El
término "alquilo C₁₋₄" incluye así grupos alquilo que tiene 1 a 4 átomos de
carbono, que incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo
o terc-butilo. En esta especificación, a menos que se establezca otra cosa,
20 el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo
monocíclico, bicíclico o puenteado, parcialmente o completamente
saturado, opcionalmente sustituido. El término "cicloalquilo C₃₋₈" puede ser
pero no se limita a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
cicloheptilo, y ciclooctilo. Como se utiliza aquí, los radicales heterociclilos
25 contienen de 3 a 10 miembros que incluyen uno o más heteroátomos
seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de grupos
heterociclilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo,

morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, oxanilo (tetrahidropiranilo), y oxolanilo (tetrahidrofuranilo).

5 Como se utiliza aquí, radicales alcoxi C_{1-6} contienen de 1 a 6 átomos de carbono en una cadena recta o ramificada, y también incluyen radicales cicloalcoxi C_{3-6} y radicales alcoxi que contienen grupos funcionales cicloalquilo C_{3-6} . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi o
10 propargiloxi.

 Como se utiliza aquí, "aromático" se refiere a 3 a 10, preferiblemente anillos aromáticos y heteroaromáticos de 5 y 6 miembros.

15 Como se utiliza aquí, "especies que contienen grupo aromático" se refiere a grupos funcionales que son o incluyen un grupo aromático. De acuerdo con lo anterior, grupos funcionales fenilo y bencilo se incluyen en esta definición, ya que son o incluyen un grupo aromático, y se incluyen piridinilo y pirimidinilo en la definición, ya que son heteroaromáticos, un
20 subconjunto de aromático. Como se utiliza aquí, se seleccionan los radicales arilo de fenilo, naftilo e indenilo.

 Como se utiliza aquí, los radicales heteroarilo contienen de 3 a 10 miembros, preferiblemente 5 o 6 miembros, que incluyen uno o más
25 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de grupos funcionales de anillo heteroarilo de 5 miembros incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo,

oxadiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, y pirazolilo. Ejemplos de grupos funcionales heteroarilo de 6 miembros adecuados incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y piridazinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 9 miembros incluyen bencimidazolilo, indolizinilo, indolilo, purinilo e indolinilo.

5 Ejemplos de grupos heteroarilo de 10 miembros incluyen quinolinilo e isoquinolinilo.

Se apreciará que a través de la especificación, el número y naturaleza de los sustituyentes en los anillos en los compuestos de la invención se seleccionarán para evitar las combinaciones estéricamente no deseables.

10

Se generan ciertos nombres de de la presente invención con la ayuda del software para computador (ACDLabs 8.0/Nombre(IUPAC)).

15

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácidos acético tales como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, y sal de N,N'-dibenciletilenodiamina; y sales con aminoácidos básicos tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales

20

25

68

pueden ser en algunos casos hidrato o solvatos de etanol. Se proporcionan sales representativas como se describe en las Patentes U.S. Nos. 5,597,919 a Dull et al, 5,616,716 a Dull *et al.* y 5,663,356 a Ruecroft et al.

5 Los compuestos de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en forma solvatada, por ejemplo hidratada, así como también formas no solvatadas, y la presente invención abarca todas tales formas

10 Como se utiliza aquí, un "agonista" es una sustancia que estimula su socio de unión, típicamente un receptor. Se define la estimulación en el contexto del ensayo particular o puede ser evidente en la literatura a partir de una discusión aquí que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta compuesto un "agonista" o un "antagonista" del socio de
15 unión bajo circunstancias sustancialmente similares compuesto o se aprecia por aquellos expertos en la técnica. Se puede definir la estimulación con respecto a un incremento en un efecto particular o función que se induce mediante interacción del agonista o agonista parcial con un socio de unión y puede incluir efectos alostéricos.

20

Como se utiliza aquí, un "antagonista" es una sustancia que inhibe su socio de unión, típicamente un receptor. Se define inhibición en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la literatura a partir de una discusión aquí que hace una comparación con un factor o sustancia que se
25 acepta como un "agonista" o un "antagonista" del socio de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares como se aprecia por aquellos expertos en la técnica. Se puede definir la inhibición con respecto a una

disminución en un efecto particular o función que se induce mediante interacción del antagonista con un socio de unión, y puede incluir efectos alostéricos.

5 Como se utiliza aquí, un “agonista parcial” o un “antagonista parcial” es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación o inhibición, respectivamente, a su socio de unión que no es total o completamente agonístico o antagonístico, respectivamente. Se reconocerá que la estimulación, y por lo tanto, se define la inhibición intrínsecamente para
10 cualquier sustancia o categoría de sustancias a ser definidas como agonistas, antagonistas, o agonistas parciales. Como se utiliza aquí, “actividad intrínseca” o “eficacia” se relaciona con algunas medidas de la eficacia biológica del complejo de socio de unión. Con respecto a farmacología de receptor, el contexto en que se debe definir la actividad
15 intrínseca o eficacia dependerá del contexto del complejo socio de unión (por ejemplo, receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante a un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del segundo sistema mensajero particular involucrado. Ver Hoyer, D. y Boddeke, H., *Trends Pharmacol. Sci* **14(7)**: 270-5 (1993). Cuando son relevantes tales evaluaciones contextualmente específicas, y ya que pueden ser relevantes en el contexto de la presente invención, será evidente para uno medianamente versado en la técnica. Como se utiliza aquí, modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo
20 parcial, o agonismo inverso de un receptor.
25

Como se utiliza aquí, neurotransmisores cuya liberación se media por

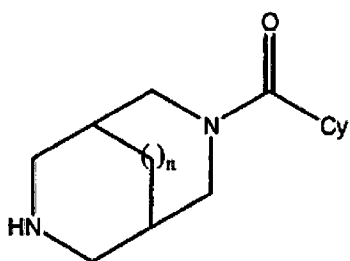
los compuestos descritos aquí incluye, pero no se limitan a, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina y glutamato, y los compuestos descritos aquí funcionan como moduladores en el subtipo $\alpha 4\beta 2$ de los NNR del SNC.

5

Compuestos

Los compuestos descritos aquí son compuestos amida formados de ciertos ácidos heteroaril carboxílicos y ciertas diazabicycloalcanos. Se pueden representar estos compuestos como la Fórmula I:

10



Fórmula I

15

en donde n tiene el valor de 0 o 1, y Cy es un grupo heteroarilo escogido del grupo de 2-furanilo, 3-furanilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo y 4-piridinilo, cuyos grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente con hasta tres sustituyentes no hidrógeno independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} , alquino C_{2-6} sustituido, heterociclilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido, arilo C_{5-10} , heteroarilo C_{5-10} , arilo C_{5-10} sustituido,

20

heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido, alquilo C₁₋₆-arilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆ sustituido-arilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆ sustituido-heteroarilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, arilo C₅₋₁₀ sustituido-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido- alquilo C₁₋₆, halo, -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', - NR'C(=O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', y -NR'SO₂R'', en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ o arilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, o R' y R'' y los átomos a los cuales ellos se adhieren juntos pueden formar un anillo heterocíclico C₃₋₈, en donde el término "sustituido", como se aplica a alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, se refiere una sustitución mediante uno o más grupos alquilo, arilo, heteroarilo, halo, -OR' y -NR'R'', o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad de la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I en donde n tiene el valor de 0 o 1, y Cy es un grupo heteroarilo C₅₋₁₀ escogido del grupo de 2-furanilo o 3-furanilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo y 4-piridinilo, cuyos grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente con hasta tres sustituyentes no hidrógeno independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, halo, y alquinilo C₂₋₆ sustituido con fenilo.

En una modalidad n es 0. En otra modalidad n es 1. En una modalidad adicional Cy es 2-furanilo. En todavía otra modalidad Cy es 2-furanilo sustituido con halo. En una modalidad Cy es 2-furanilo sustituido con cloro. En todavía una modalidad adicional n es 0 y Cy es 2-furanilo
 5 opcionalmente sustituido con halo. En una modalidad n es 1 y Cy es 2-furanilo opcionalmente sustituido con halo. En todavía otra modalidad 2-furanilo se sustituye en la posición 5. En otra modalidad R' y R" se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo. En una modalidad adicional R' y R" se
 10 seleccionan independientemente de fenilo o bencilo.

En algunos casos, los compuestos de la presente invención son quirales. La presente invención incluye todas las formas enantioméricas o diastereoméricas de tales compuestos. Compuestos representativos de la
 15 presente invención incluyen los siguientes:

- N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- N-(3-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- N-(5-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- 20 N-(3-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- N-(3-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- N-(5-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- N-(4-fenilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- 25 N-(5-(2-piridinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- N-(5-(feniletinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
- N-(furan-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(oxazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(oxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(oxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(isoxazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
5 N-(isoxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(isoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(3-bromoisoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(3-metoxiisoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(1,2,4-oxadiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
10 N-(1,2,4-oxadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(tiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(tiazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(tiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
15 N-(isotiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(isotiazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(isotiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
20 N-(1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(piridin-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos representativos de la presente invención también
25 incluyen los siguientes:

N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

- N-(3-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(5-metilniran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(3-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
5 N-(3-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(5-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(4-fenilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(5-(2-piridinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(5-(feniletinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
10 N-(furan-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(oxazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(oxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(oxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(isoxazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
15 N-(isoxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(isoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(3-bromoisoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(3-metoxiisoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(1,2,4-oxadiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
20 N-(1,2,4-oxadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(tiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(tiazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(tiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
25 N-(isotiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(isotiazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,
N-(isotiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonano,

N-(1,2,4-tiadiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(piridin-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad se relaciona con el compuesto N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Otra modalidad se relaciona con el compuesto N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Preparación del Compuesto

15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por vía del acoplamiento de diazabicyclo mono-protegido (es decir, uno en el que uno de los dos grupos funcionales amina se representa en no reactivo mediante derivación adecuada) con un cloruro de ácido heteroarilo funcionalizado adecuadamente u otro derivado de ácido carboxílico reactivo.

20

Existen numerosos métodos para preparar los diazabicyclos mono-protegidos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención. Los métodos para la síntesis de un 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano adecuadamente protegido se describen en la PCT WO 02/070523 a Colon-Cruz *et al.* y en la solicitud U.S. 2006/0019985 a Zhenkun *et al.*, en el que se condensa N-bencilmaleimida con cualquier paraformaldehído y N-

25

bencilglicina o N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina para producir 3,7-dibencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano-2,4-diona (también conocida como 2,5- dibenciltetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3-diona). La transformación posterior de este intermedio puede seguir varias rutas. En una instancia, el

5 tratamiento con α - cloroetilcloroformato produce 3-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano-2,4-diona (también conocida como 2-benciltetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3-diona), que luego se reduce secuencialmente (utilizando complejo de borano-dimetilsulfuro), se convierte en su derivado N-(terc-butoxicarbonilo), y se hidrogena (para

10 remover el segundo grupo bencilo). Esto produce N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, que se puede utilizar en el acoplamiento con ácidos carboxílicos, y sus derivados, para producir compuestos de la presente invención. Alternativamente, la 3,7-dibencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano-2,4-diona se puede reducir (con hidruro de litio

15 aluminio), se hidrogena parcialmente (para remover un grupo bencilo), se convierte en su derivado N-(terc-butoxicarbonilo), y se hidrogena (para remover el segundo grupo bencilo), para producir N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano. Otros métodos para instalación y remoción del bencilo, terc-butoxicarbonilo, y otros grupos de protección amina son bien

20 conocidos por aquellos expertos en la técnica y se describen adicionalmente en T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edición, John Wiley & Sons, New York (1999).

Se ha descrito una preparación alternativa de N-(terc-butoxicarbonil)-

25 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en las solicitudes U.S. 2004/0186107 a Schrimpf *et al.* y 2005/0101602 a Basha *et al.*, en involucra la condensación de maleimida y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina para dar 7-

bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano-2,4-diona (también conocida como 5-benciltetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3-diona). El tratamiento posterior con un agente de reducción (por ejemplo, hidruro de litio aluminio) produce el 3-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, la amina libre del cual se puede proteger mediante un grupo terc-butoxicarbonilo, seguido mediante remoción del grupo de protección bencilo mediante hidrogenólisis.

Se pueden utilizar ésteres de maleato como alternativas para maleimidas en estas reacciones de condensación. Así, de acuerdo con la PCT WO 96/007656 a Schaus et al., la condensación de la N-bencilglicina con paraformaldehído y dimetilmaleato dará éster de dimetilo de ácido N-bencil-cis-3,4-pirrolidinadicarboxílico. Este compuesto luego se puede reducir, por ejemplo, con hidruro de litio aluminio, para dar el diol, que se puede hacer reaccionar adicionalmente con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de trietilamina para producir el dimesilato correspondiente. El tratamiento adicional con amoníaco y calor proporciona el N-bencil protegido 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano. Como se describió anteriormente, este se puede convertir en N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano.

Se pueden utilizar derivados adecuados de 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (bispidina) para hacer los compuestos de la presente invención. uno de tales derivados es N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, que se puede hacer en una variedad de rutas. Una síntesis procede a través de N-bencil-N'-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, descrito por Stead et al. in *Org. Lett.* 7: 4459 (2005). Así la reacción Mannich entre N-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ona,

78

bencilamina y paraformaldehído proporciona N-bencil-N'-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona, que se puede tratar secuencialmente con p-toluenosulfonhidrazida y borohidruro de sodio (para remover el oxígeno del carbonilo), dando N-bencil-N'-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano. Se puede remover el grupo bencilo como se describió anteriormente para proporcionar N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano. La síntesis alternativa de diazabicyclo[3.3.1]nonanos, adecuados para conversión a cualquier N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano u otro derivado mono-
protegido, se han descrito por Jeyaraman y Avila in *Chem. Rev.* **81(2)**: 149-174 (1981) y en la Patente U.S. 5,468,858 a Berlin et al.

Unos medios para hacer amidas de la presente invención es acoplar el N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano o N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano con un ácido carboxílico adecuadamente funcionalizado y luego remover el grupo protector terc-butoxicarbonilo. Muchos de tales ácido carboxílicos están comercialmente disponibles, y otros se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica. La condensación de una amina y un ácido carboxílico, para producir una amida, típicamente requiere el uso de un agente de activación adecuado, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-bis(tetrametileno)uronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), o (1-etil-3-(3-

29

dimetilaminopropil)carbodiimida) (EDCI) con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Otros agentes de activación son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, ver Kiso and Yajima, Peptides, pp 39-91, Academic Press, San Diego, CA (1995)).

Alternativamente, el enlace amida se puede formar al acoplar un diazabicyclo mono-protégido con un cloruro de ácido funcionalizado adecuadamente, que puede estar comercialmente disponible o se puede preparar mediante conversión del ácido carboxílico adecuadamente funcionalizado. El cloruro de ácido se puede preparar mediante tratamiento del ácido carboxílico apropiado con, entre otros reactivos, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

Después de la formación de amida, la remoción del grupo protector (por ejemplo, el grupo terc-butoxicarbonilo) con ácido, acuoso o anhidro, proporcionará los compuestos de la presente invención.

Aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica apreciarán que existen múltiples medios para producir compuestos de la presente invención que se marcan con un radioisótopo apropiado para varios usos diagnósticos. Así, la condensación de un ácido carboxílico heteroaromático marcado ^{11}C - o ^{18}F con N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano o N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, utilizando los métodos descritos anteriormente, y la remoción posterior del grupo terc-butoxicarbonilo producirá un compuesto adecuado para uso en la tomografía de emisión positrón.

Métodos de Tratamiento

Los compuestos de la presente invención son moduladores de los subtipos NNR $\alpha 4\beta 2$, característicos del SNC, y se pueden utilizar para prevenir y/o tratar varias afecciones o trastornos, que incluyen aquellos del SNC, en sujetos que tienen o están susceptible a tales afecciones o trastornos, mediante modulación de NNR $\alpha 4\beta 2$. Los compuestos tienen la capacidad para unir selectivamente a los NNR $\alpha 4\beta 2$ y expresar farmacología nicotínica (por ejemplo, para actuar como agonistas, agonista parciales, antagonistas y similares). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, cuando se administran en cantidades efectivas a pacientes en necesidad de los mismos, proporcionan algunos grados de prevención de la progresión del trastorno SNC (es decir, proporcionar efectos protectores), mejora de los síntomas del trastorno SNC, y/o mejora de la recurrencia del trastorno SNC.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o evitar aquellos tipos de afecciones y trastornos para los cuales otros tipos de compuestos nicotínicos se han propuestos como terapéuticos. Ver, por ejemplo, las referencias previamente listadas en el "Antecedente de la invención" sección, así como también Williams et al, *Drug News Perspec.* **7(4)**: 205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1(1)**: 1-26 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5(1)**: 79-100 (1996), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**: 1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291**: 390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91**: 1447 (1999),

Lavand'homme y Eisenbach, *Anesthesiology* **91**: 1455 (1999), Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40(28)**: 4169-94 (1997), Bannon et al., *Science* **279**: 77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, y las Patentes U.S. Nos. 5,583,140 a Bencherif et al., 5,597,919 a Dull et al., 5,604,231 a Smith et al. y 5,852,041 a Cosford et al., las descripciones de los cuales se incorporan aquí incorporados aquí como referencia en su totalidad.

Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento y/o prevención de una variedad de trastornos del SNC, que incluyen trastornos neurodegenerativos, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos neurológicos, y adicciones. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas se puede utilizar para tratar y/o evitar déficits cognitivos (relacionados con la edad y de otra forma), trastornos de atención y demencias (que incluyen aquellas debidas a agentes infecciosos o disturbios metabólicos); para proporcionar neuroprotección; para tratar convulsiones y infartos cerebrales múltiples; para tratar trastornos de humor, compulsiones y comportamientos adictivos; para proporcionar analgesia; para controlar inflamación (tal como medicada por citoquinas y factor kapa B nuclear) y tratar trastornos inflamatorios; para proporcionar alivio al dolor; y para tratar infecciones (como agentes antifúngicos para tratar infecciones bacterianas, fúngicas y víricas). Entre los trastornos, enfermedades y afecciones que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o evitar son: deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia presenil (enfermedad de Alzheimer de inicio temprana), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia de

cuerpo de Lewy, demencia por VIH, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, encefalopatía del SIDA, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, Parkinsonismo que incluye enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Creutzfeld- Jakob, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia, manía, ansiedad, depresión, trastornos de pánico, trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, arrebatos de ira, síndrome de Tourette, autismo, adicción a las drogas y alcohol, adicción al tabaco, obesidad, caquexia, psoriasis, lupus, colangitis aguda, estomatitis aftosa, asma, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, "pouchitis", neumonitis vírica y artritis (por ejemplo, artritis reumatoide y osteoartritis), endotoxaemia, sepsis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar idiopática y neoplasias.

Es ventajoso que el tratamiento o prevención de enfermedades, trastornos y afecciones ocurran sin efectos colaterales adversos apreciables (por ejemplo, incrementos significativos en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, efectos significativos negativos sobre el tracto gastrointestinal, y efectos significativos sobre el sistema músculo esquelético). Los compuestos de la presente invención, cuando se emplean en cantidades efectivas, pueden modular la actividad de los NNR $\alpha 4\beta 2$ sin interacción apreciable con los subtipos nicotínicos que caracterizan los ganglios humanos (como se demuestra por su carencia de la capacidad para provocar función nicotínica en tejido para ganglio) o músculo

esquelético (como se demuestra por su carencia de capacidad para provocar función nicotínica adrenal en preparaciones celulares que expresan receptores nicotínicos tipo musculares). Así, estos compuestos son capaces de tratar y/o evitar enfermedades, trastornos y afecciones sin provocar efectos colaterales significativos con actividad asociada en los sitios ganglionares y neuromusculares. Así, la administración de los compuestos proporciona una ventana terapéutica en la que se proporciona el tratamiento de ciertas enfermedades, trastornos y afecciones, y se evitan ciertos efectos colaterales. Esto es, una dosis efectiva del compuesto es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre la enfermedad, trastorno o afección, pero es insuficiente (es decir, no está en un nivel bastante alto) para proporcionar efectos colaterales no deseables.

Así, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o Formula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia (tal como una terapia descrita anteriormente). En aún otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto o Formula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC (tal como un trastorno, enfermedad o afección descrita anteriormente).

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de demencia leve a moderada del tipo Alzheimer, trastorno de déficit de atención, deterioro cognitivo leve y deterioro de la memoria asociado con la edad.

Usos Diagnósticos

Se pueden utilizar los compuestos en composiciones diagnósticas, tales como sondas, particularmente cuando se modifican para incluir marcas apropiadas. Se pueden utilizar las sondas, por ejemplo, para determinar el número relativo y/o función de los receptores específicos, particularmente el receptor subtipo $\alpha 4\beta 2$. Para este propósito se marcan más preferiblemente los compuestos de la presente invención con un grupo funcional isotópico radiactivo tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I o ^{125}I .

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

85

Se pueden administrar los compuestos utilizando técnicas conocidas. Ver, por ejemplo, la Patente U.S. No. 5,969,144 a London *et al.* Se pueden administrar los compuestos en composiciones de formulación que incorporan otros ingredientes, tales como aquellos tipos de ingredientes que son útiles en formular una composición diagnóstica. Los compuestos útiles llevados a cabo de acuerdo con la presente invención se emplean más preferiblemente en formas de alta pureza. Ver, la Patente U.S. No. 5,853,696 a Elmalch *et al.*

Después se administran los compuestos a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano), la presencia de aquellos compuestos dentro del sujeto pueden estar en forma de imágenes y cuantificados mediante técnicas apropiadas con el fin de indicar la presencia, cantidad y funcionalidad de los subtipos NNR seleccionados. Adicionalmente a los humanos, también se pueden administrar los compuestos a los animales, tales como ratones, ratas, perros, y monos. Se puede llevar a cabo la formación de imagen SPECT y PET utilizando cualquier técnica y aparato apropiado. Ver Villemagne *et al.*, In: Arneric *et al.* (Eds.) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) y la Patente U.S. No. 5,853,696 a Elmalch *et al.* Para una descripción de técnicas de formación de imagen representativas

Los compuestos radiomarcados unidos con alta afinidad a subtipos NNR selectivos (por ejemplo, $\alpha 4\beta 2$) y preferiblemente exhiben insignificante unión no específica a otros subtipos de receptores nicotínicos colinérgicos (por ejemplo, aquellos subtipos de receptores asociados con músculo y

ganglios). Como tal, se pueden utilizar los compuestos como agentes para formación de imagen no invasiva de subtipos de receptores nicotínicos colinérgicos dentro del cuerpo de un sujeto, particularmente dentro del cerebro para diagnóstico asociado con una variedad enfermedades y trastornos del SNC.

En un aspecto, se pueden utilizar las composiciones diagnósticas en un método para diagnosticar enfermedad en un sujeto, tal como un paciente humano. El método involucra administrar a tal paciente un compuesto detectablemente marcado como se describe aquí, y detectar la unión de tal compuesto para los subtipos NNR seleccionados (por ejemplo, subtipo del receptor $\alpha 4\beta 2$). Aquellos expertos en la técnica de utilización de herramientas diagnósticas, tales como PET y SPECT, pueden utilizar los compuestos radiomarcados descritos aquí para diagnosticar una amplia variedad de afecciones y trastornos, que incluyen afecciones y trastornos asociados con disfunción de los sistemas nervios central y autónomo. Tales trastornos incluyen una amplia variedad de enfermedades y trastornos del SNC, que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y esquizofrenia. Estas y otras enfermedades y trastornos representativos que se pueden evaluar incluyen aquellos que se establecen en la Patente U.S. No. 5,952,339 a Bencherif *et al.*

En otro aspecto, se pueden utilizar las composiciones diagnósticas en un método para monitorear subtipos de receptores nicotínicos selectivos de un sujeto, tal como un paciente humano. El método involucra administrar un compuesto detectablemente marcado como se describe aquí a tal paciente y detectar la unión de tal compuesto para seleccionar subtipos de

receptor nicotínico (por ejemplo, el subtipo de receptor $\alpha 4\beta 2$).

Composiciones Farmacéuticas

5 De acuerdo con una modalidad de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes y/o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

10

Puede variar la forma en la que los compuestos se administran. Las composiciones preferiblemente oralmente (por ejemplo, en forma líquida dentro de un disolvente tal como un líquido acuoso y no acuoso, o dentro de un portador sólido). Las composiciones preferidas para administración oral

15 incluyen píldoras, comprimidos, cápsulas, capletas, jarabes, y soluciones, que incluyen cápsulas de gelatina dura y cápsulas de liberación en el tiempo. Se pueden formular composiciones en forma de dosis unitaria, o en dosis múltiples o en subunidades. Las composiciones preferidas son en forma líquida o semisólida. Se pueden utilizar las composiciones que

20 incluyen un portador inerte farmacéuticamente líquido tal como agua u otros líquidos o semisólidos farmacéuticamente compatibles. El uso de tales líquidos y semisólidos es bien conocido por aquellos expertos en la técnica.

25

También se pueden administrar las composiciones por vía de inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intraarterialmente, intratecalmente, y intracerebroventricularmente. La administración intravenosa es un método

preferido de inyección. Los portadores adecuados para inyección son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, e incluyen 5% de soluciones de dextrosa, solución salina, y salina amortiguada con fosfato. También se pueden administrar los compuestos como una infusión o inyección (por ejemplo, como una suspensión o como una emulsión en un líquido farmacéuticamente aceptable o mezcla de líquidos).

También se pueden administrar las formulaciones utilizando otros medios, por ejemplo, administración rectal. Las formulaciones útiles para administración rectal, tal como supositorios, son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. También se pueden administrar los compuestos por inhalación (por ejemplo, en la forma de un aerosol o nasalmente o utilizando artículos de suministro del tipo establecido la Patente U.S. No. 4,922,901 a Brooks et al., la descripción de la cual se incorpora aquí en su totalidad); tópicamente (por ejemplo, en forma de loción); transdérmicamente (por ejemplo, utilizando un parche transdérmico, utilizando tecnología que está disponible comercialmente de Novartis y Alza Corporation, o mediante inyección en polvo); o por absorción bucal, sublingual o intranasal. Aunque es posible administrar los compuestos en la forma de una masa activa química, se prefiere presentar cada compuesto en la forma de una composición farmacéutica o formulación para administración eficiente y efectiva.

Métodos de ejemplo para administrar tales compuestos serán evidentes a los expertos. La utilidad de aquellas formulaciones puede depender de la composición particular utilizada el sujeto particular que recibe el tratamiento. Por ejemplo, se pueden administrar las composiciones

en la forma de un comprimido, una cápsula de gelatina dura o como una cápsula de liberación programada. Estas formulaciones pueden contener un portador líquido que puede ser aceitoso, acuoso, emulsificado o contiene ciertos disolventes adecuados al modo de administración.

5

La administración de las composiciones farmacéuticas descrita aquí puede ser intermitente, o en una velocidad gradual, continua, constante o controlada a un animal de sangre caliente, (por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca, o mono); pero de forma ventajosa se administra preferiblemente a uno que es humano. En adición, el tiempo en días y el número de veces por día en que se administra la composición farmacéutica puede variar.

10

15

20

25

La dosis apropiada del compuesto es aquella cantidad efectiva para evitar la ocurrencia de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas de trastorno de los cuales los pacientes sufren. Por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" significa tal cantidad suficiente para provocar los efectos prevención efectiva o tratamiento del trastorno. Así, cuando se trata un trastorno del SNC, una cantidad efectiva del compuesto es una cantidad suficiente para pasar a través de la barrera hematoencefálica del sujeto, para unir a los sitios receptores relevantes en el cerebro el sujeto, y para modular la actividad de los subtipos de receptor nicotínico relevantes (por ejemplo, secreción de neurotransmisor modulada, así resultando en una prevención efectiva o tratamiento del trastorno). La prevención del trastorno se manifiesta el retrasar el inicio de los síntomas del trastorno. El tratamiento del trastorno se manifiesta mediante una disminución en los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la

recurrencia de los síntomas del trastorno.

La dosis efectiva puede variar, dependiendo sobre los factores tales como la condición del paciente, la severidad de los síntomas del trastorno, y la forma en que se administra la composición farmacéutica. Para pacientes humanos, la dosis efectiva de compuestos típicos generalmente requiere administrar el compuesto en una cantidad suficiente para modular los receptores relevantes de enfermedad para afectar la liberación de los neurotransmisores (por ejemplo, dopamina) pero la cantidad debe ser insuficiente para inducir efectos en el sistema músculo esquelético y ganglios en ningún grado significativo. La dosis efectiva de los compuestos se diferenciará por supuesto de paciente a paciente pero en general incluye cantidades que parten cuando ocurren efectos del SNC u otros efectos terapéuticos deseados, pero por debajo de la cantidad cuando se observan efectos musculares de ganglionares.

Típicamente, al ser administrados en una dosis efectiva, los compuestos requieren administración en una cantidad de menos de 5 mg/kg del peso del paciente. Frecuentemente, se pueden administrar los compuestos en una cantidad de menos de aproximadamente 1 mg/kg por peso del paciente a menos de aproximadamente 100 µg/kg del peso del paciente, y ocasionalmente entre aproximadamente 10 µg/kg a menos de 100 µg/kg del peso del paciente. Las anteriores dosis efectivas típicamente representan aquella cantidad administrada como una dosis única, o como una o más dosis administradas durante un periodo de 24 horas. Para pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos puede requerir administrar el compuesto en una cantidad de por lo menos

aproximadamente 1, pero no más de aproximadamente 1000, y frecuentemente no más de aproximadamente 500 mg/ 24 hr/paciente.

Se pueden emplear las composiciones útiles como diagnósticos, como se establece en las Patentes U.S. Nos. 5,853,696 a Elmalch *et al.* y 5,969,144 a London *et al.*, los contenidos de las cuales se incorporan como referencia. Los compuestos también se pueden administrar en composiciones de formulación que incorporan otros ingredientes, tales como aquellos tipos de ingredientes que son útiles en la formulación una composición diagnóstica.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención, y no se deben constituir como limitantes de la misma. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se anote de otra forma.

Ensayos Biológicos

Ejemplo 1: Unión de Radioligando en los nAChR del SNC

Subtipo nAChR $\alpha 4\beta 2$

Preparación de membranas a partir de corteza de rata: Ratas (hembras, Sprague-Dawley), que pesan 150-250 g, se mantienen en un ciclo luz/noche de 12 h y se les permite acceso libre al agua y se suministra alimento mediante PMI Nutrition International, Inc. Se anestesian los animales con 70% de CO₂, y luego se decapitan. Se remueven los cerebros y se colocan en una plataforma enfriada con hielo. La corteza cerebral se remueve y se coloca en 20 volúmenes (peso: volumen) de amortiguador

preparativo enfriado con hielo (137 mM de NaCl, 10.7 mM de KCl, 5.8 mM de KH_2PO_4 , 8 mM de Na_2HPO_4 , 20 mM de HEPES (ácido libre), 5 mM de yodoacetamida, 1.6 mM de EDTA, pH 7.4); se agrega PMSF, disuelto en metanol para una concentración final de 100 μM , y la suspensión se homogeniza mediante Polytron. El homogenado se centrifuga a 18,000 x g durante 20 min a 4° C y el sedimento resultante se resuspende en 20 volúmenes de agua enfriada con hielo. Después de 60 min de incubación en hielo, un nuevo sedimento se recolecta mediante centrifugación a 18,000 x g durante 20 min a 4° C. El sedimento final se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador y se almacena a -20° C.

Preparación de membranas a partir de células clonales SH-EPI/ α 4 β 2

humanas: Las sedimentaciones celulares de cajas de cultivo de 40 150 mm se reúnen, y se homogenizan mediante Polytron (Kinematica GmbH, Suiza) en 20 mililitros de amortiguador preparativo enfriado con hielo. El homogenado se centrifuga a 48,000 g durante 20 minutos a 4° C. El sedimento resultante se resuspende en 20 mL de amortiguador preparativo enfriado con hielo y se almacena a - 20° C.

En el día del ensayo, se descongelan las membranas y se hacen girar a 48,000 x g durante 20 min. El sobrenadante se decanta y descarga. El sedimento se resuspende en salina amortiguada con fosfato Dulbecco (PBS, Life Technologies) pH 7.4 y se homogeniza con el Polytron durante 6 segundos. Se determinan las concentraciones de proteína utilizando un Equipo de Ensayo de Proteína BCA Pierce, con albúmina de suero bovino como el estándar (Pierce Chemical Company, Rockford, IL).

Las preparaciones de membrana (aproximadamente 50 µg para humano y 200-300 µg de proteína para α4β2 de rata) se incuban en PBS (50 µL y 100 µL respectivamente) en la presencia del compuesto competidor (0.01 nM a 100 µM) y 5 nM de [³H]nicotina durante 2-3 horas en hielo. Se termina la incubación mediante filtración rápida en un cosechador de tejido multicolector (Brandel, Gaithersburg, MD) utilizando filtros GF/B se preempapan en 0.33% de polietilenoimina (p/v) para reducir unión no específica. Se enjuaga el tejido 3 veces en PBS, pH 7.4. Se agrega fluido de centelleo a filtros que contienen el tejido lavado y se le permite equilibrar. Luego se cuentan los filtros para determinar radioactividad unida a las membranas mediante conteo por centelleo líquido (2200CA Tri- Carb LSC, Packard Instruments, 50% de eficiencia o Wallac Trilux 1450 MicroBeta, 40% de eficiencia, Perkin Elmer).

Se expresan los datos como desintegraciones por minuto (DPMs). Dentro de cada ensayo, cada punto tiene 2-3 réplicas. Las réplicas para cada punto se promedian y se grafican contra el log de la concentración de fármaco. El IC₅₀, que es la concentración del compuesto que produce 50% de inhibición de unión, se determina mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados. Se calculan los valores K_i utilizando la ecuación Cheng-Prusoff (1973):

$$K_i = IC_{50} / (1 + N/K_d)$$

en donde n es la concentración de [³H]nicotina y K_d es la afinidad de nicotina (3 nM, determinada en un experimento separado).

Subtipo nAChR α7

Ratas (hembra, Sprague-Dawley), que pesan 150-250 g, se mantienen en un ciclo luz/noche de 12 h y se les permite acceso libre al agua y se suministra alimento mediante PMI Nutrition International, Inc. Se anestesian los animales con 70% de CO₂, luego se decapitan. Se remueven los cerebros y se colocan en una plataforma enfriada con hielo. El hipocampo se remueve y se coloca en 10 volúmenes (peso: volumen) de amortiguador preparativo enfriado con hielo (137 mM de NaCl, 10.7 mM de KCl, 5.8 mM de KH₂PO₄, 8 mM de Na₂HPO₄, 20 mM de HEPES (ácido libre), 5 mM de yodoacetamida, 1.6 mM de EDTA, pH 7.4); se agrega PMSF, disuelto en metanol para una concentración final de 100 µM, y la suspensión de tejido se homogeniza mediante Polytron. El homogenado se centrifuga a 18,000 x g durante 20 min a 4° C y el sedimento resultante se resuspende en 10 volúmenes de agua enfriada con hielo. Después de 60 min incubación en hielo, un nuevo sedimento se recolecta mediante centrifugación a 18,000 x g durante 20 min a 4° C. El sedimento final se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador y se almacena a -20° C. En el día del ensayo, se descongela el tejido, se centrifuga a 18,000 x g durante 20 min, y luego se resuspende en PBS enfriado con hielo (Salina Amortiguada con Fosfato Dulbecco, 138 mM de NaCl, 2.67 de mM KCl, 1.47 mM de KH₂PO₄, 8.1 de mM Na₂HPO₄, 0.9 mM de CaCl₂, 0.5 mM de MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7.4) para una concentración final de aproximadamente 2 mg proteína/mL. Se determina la proteína mediante el método de Lowry et al., *J. Biol. Chem.* **193**: 265 (1951), utilizando albúmina de suero bovino compuesto o el estándar.

La unión de [³H]MLA se mide utilizando una modificación de los

métodos de Davies et al., *Neuropharmacol.* **38**: 679 (1999). La [^3H]MLA (Actividad Específica = 25-35 Ci/mmol) se obtiene de Tocris. La unión de [^3H]MLA se determina utilizando 2 h de incubación a 21° C. Se conducen las incubaciones en placas de microtítulo de 48 pozos y contienen aproximadamente 200 μg de proteína por pozo en un volumen de incubación final de 300 μL . El amortiguador de incubación es PBS y la concentración final de [^3H]MLA es 5 nM. La reacción de unión se termina mediante filtración de la proteína que contiene ligando unido en los filtros de fibra de vidrio (GF/B, Brandel) utilizando un Cosechador de Tejido Brandel a temperatura ambiente. Se empapan los filtros en agua desionizada que contiene 0.33% de polietilenoimina para reducir la unión no específica. Cada filtro se lava con PBS (3 x 1 mL) a temperatura ambiente. La unión no específica se determina mediante inclusión de 50 μM de MLA no radiactivo en pozos seleccionados.

La inhibición de unión [^3H]MLA mediante compuestos de prueba se determina al incluir siete concentraciones diferentes del compuesto de prueba en pozos seleccionados. Cada concentración se replica en triplicado. Se estiman los valores IC_{50} como la concentración de compuesto que inhibe el 50 por ciento de la unión [^3H]MLA específica. Las constantes de inhibición (valores K_i), reportados en nM, se calculan a partir de las valores IC_{50} utilizando el método de Cheng et al., *Biochem. Pharmacol* **22**: 3099-3108 (1973).

Ejemplo 2: Determinación de Liberación de Dopamina

La liberación de dopamina se mide utilizando sinaptosomas

estriatales obtenidos a partir de cerebro de rata, de acuerdo con los procedimientos establecidos por Rapier et al., *J. Neurochem.* **54**: 937 (1990). Las ratas (hembra, Sprague-Dawley), que pesan 150-250 g, se mantienen en un ciclo luz/noche de 12 h y se les permite acceso libre al agua y se suministra alimento mediante PMI Nutrition International, Inc. Se anestesian los animales con 70% de CO₂, luego se decapitan. Los cerebros se remueven rápidamente y se disecta el cuerpo estriado. El tejido estriado de cada una de las 2 ratas se agrupa y se homogeniza en sacarosa 0.32 M enfriada con hielo (5 mL) que contiene 5 mM de HEPES, pH 7.4, utilizando un homogenizador vidrio/vidrio.

El tejido luego se centrifuga a 1,000 x g durante 10 min. El sedimento se descarga y el sobrenadante se centrifuga a 12,000 x g durante 20 min. El sedimento resultante se resuspende en amortiguador de perfusión que contiene inhibidores de monoamina oxidasa (128 mM de NaCl, 1.2 mM de KH₂PO₄, 2.4 mM de KCl, 3.2 mM de CaCl₂, 1.2 mM de MgSO₄, 25 mM de HEPES, 1 mM de ácido ascórbico, 0.02 mM de HCl de pargilina y 10 mM de glucosa, pH 7.4) y se centrifuga durante 15 min a 25,000 x g. El sedimento final se resuspende en amortiguador de perfusión (1.4 mL) para uso inmediato.

Se incuba la suspensión sinaptosómica durante 10 min a 37° C para restaurar la ct metabólica. Se agrega [³H]Dopamina ([³H]DA, actividad específica = 28.0 Ci/mmol, NEN Research Products) en una concentración final de 0.1 µM y la suspensión se incuba a 37° C durante otros 10 min. Se cargan alícuotas de tejido (50 µL) y amortiguador de perfusión (100 µL) en las cámaras de suprafusión de un sistema de Suprafusión Brandel (series

2500, Gaithersburg, MD). Se bombea amortiguador de perfusión (temperatura ambiente) en las cámaras a una velocidad de 1.5 mL/min para un periodo de lavado de 16 min. El compuesto de prueba (10 μ M) o nicotina (10 μ M) luego se aplica en la corriente de perfusión durante 48 seg. Se recolectan continuamente las fracciones (24 seg cada una) de la cámara a través del experimento para capturar liberación basal y liberación de pico inducido agonista y para reestablecer el valor inicial después de la aplicación agonista. El perfusato se recolecta directamente en los frascos de centelleo, a los cuales se agrega fluido de centelleo. El [^{3} H]DA liberado se cuantifica por conteo de centelleo. Para cada cámara, el área integrada del pico se normaliza en su valor inicial.

Se expresa la liberación como un porcentaje de liberación obtenida con una concentración igual de L-nicotina. Dentro de cada ensayo, cada compuesto de prueba se replica utilizando 2-3 cámaras; se promedian las réplicas. Cuando sea apropiado, se determinan las curvas de respuesta de dosis del compuesto de prueba. La activación máxima para los compuestos individuales (E_{max}) se determina como un porcentaje de la activación máxima inducida por L-nicotina. También se define la concentración del compuesto que resulta en una activación máxima media (EC_{50}) de flujo de ión específico.

Ejemplo 3: Selectividad vs. nAChR Periféricos

Interacción en el Subtipo nAChR Muscular Humano

Se establece la activación de los nAChR tipo musculares en la línea

TE671/RD clonal humana, que se deriva de un rhabdomyosarcoma embrional (Stratton et al., *Carcinogen* 10: 899 (1989)). Estas células expresan receptores que tienen características farmacológicas (Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**: 175 (1989)), electrofisiológicas (Oswald et al., *Neurosci. Lett.* **96**: 207 (1989)), y biológicas moleculares (Luther et al., *J. Neurosci.* **9**: 1082 (1989)) similares a nAChR tipo muscular.

Se mantienen las células TE671/RD en fase de crecimiento proliferativo de acuerdo con protocolos de rutina (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **2**: 52 (1991) y Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946 (1991)). Se cultivan las células en medio Eagle modificado de Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1 mM de piruvato de sodio, 4 mM de L-Glutamina, y 50,000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irvine Scientific). Cuando se hacen confluenciar las células al 80%, se colocan en placas en placas de poliestireno de 12 pozos (Costar). Se conducen los experimentos cuando las células alcanzan 100% de confluencia.

Se ensaya la función del receptor nicotínico acetilcolina (nAChR) utilizando $^{86}\text{Rb}^+$ de acuerdo con el método descrito por Lukas et al., *Anal. Biochem.* **175**: 212 (1988). En el día del experimento, se remueve gentilmente el medio de crecimiento del pozo y se agrega medio de crecimiento que contiene cloruro de $^{86}\text{Rubidio}$ ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) a cada pozo. Se incuban las células a 37°C durante un mínimo de 3 h. Después del periodo de carga, se remueve el exceso de $^{86}\text{RB}^+$ y se lavan las células dos veces con salina amortiguada con fosfato Dulbecco libre de marca (138 mM de NaCl, 2.67 mM de KCl, 1.47 mM de KH_2PO_4 , 8.1 mM de Na_2HPO_4 , 0.9 mM

de CaCl_2 , 0.5 mM de MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7.4), teniendo cuidado de no provocar disturbio en las células. Luego, se exponen las células a 100 μM del compuesto de prueba, 100 μM de L-nicotina (Acros Organics) o amortiguador solo durante 4 min. Luego del periodo de exposición, el sobrenadante que contiene el $^{86}\text{Rb}^+$ liberado se remueve y se transfiere a frascos de centelleo. Se agrega fluido de centelleo y se mide la radioactividad liberada mediante conteo por centelleo líquido.

Dentro de cada ensayo, cada punto tiene 2 réplicas, que se promedian. La cantidad de $^{86}\text{Rb}^+$ liberado se compara con un control positivo (100 μM de L-nicotina) y un control negativo (amortiguador solo) para determinar el porcentaje liberado relativo con aquel de L-nicotina.

Cuando sea apropiado, se determinan las curvas de respuesta de dosis del compuesto de prueba. Se determina la activación máxima para compuestos individuales (E_{max}) como un porcentaje de la activación máxima inducida por L-nicotina. También se determina la concentración del compuesto que resulta en activación máxima media (EC_{50}) de flujo de ión específico.

Interacción en el Subtipo nAChR Ganglionar de Rata

Se establece la activación de AChR de ganglio de rata en la línea clonal feocromocitoma PC12, que es una estirpe celular clonal de origen de cresta neural, derivada de un tumor de la médula adrenal de rata. Estas células expresan nAChR similares a ganglios (ver Whiting et al., *Nature* **327**: 515 (1987); Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**: 175 (1989); Whiting

et al., *Mol. Brain Res.* **10**: 61 (1990)).

Se mantienen las células PC12 de rata en fase crecimiento proliferativo de acuerdo con protocolos de rutina (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **2**: 52 (1991) y Bencherif et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946 (1991)). Se cultivan las células en medio Eagle modificado con Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1 mM de piruvato de sodio, 4 mM de L-Glutamina, y 50,000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irvine Scientific). Cuando se hacen confluenciar las células al 80%, se colocan en placas Nunc de 12 pozos (Nunc) y se cubren con 0.03% poli-1-lisina (Sigma, disuelto en 100 mM de ácido bórico). Se conducen los experimentos cuando las células alcanzan 80% de confluencia.

Se ensaya la función del receptor nicotínico acetilcolina (nAChR) utilizando eflujo $^{86}\text{Rb}^+$ de acuerdo con un método descrito por Lukas et al., *Anal. Biochem.* **175**: 212 (1988). En el día del experimento, se remueve gentilmente el medio de crecimiento del pozo y se agrega medio de crecimiento que contiene cloruro de $^{86}\text{Rubidio}$ ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) a cada pozo. Se incuban las células a 37°C durante un mínimo de 3 h. Después del periodo de carga, se remueve el exceso de $^{86}\text{RB}^+$ y se lavan las células dos veces con salina amortiguada con fosfato Dulbecco libre de marca (138 mM de NaCl, 2.67 mM de KCl, 1.47 mM de KH_2PO_4 , 8.1 mM de Na_2HPO_4 , 0.9 mM de CaCl_2 , 0.5 mM de MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7.4), teniendo cuidado de no provocar disturbio en las células. Luego, se exponen las células a 100 μM del compuesto de prueba, 100 μM de nicotina o amortiguador solo durante 4 min. Luego del periodo de exposición, el sobrenadante que

101

contiene el $^{86}\text{Rb}^+$ liberado se remueve y se transfiere a frascos de centelleo. Se agrega fluido de centelleo y se mide la radioactividad liberada mediante conteo por centelleo líquido

5 Dentro de cada ensayo, cada punto tiene 2 réplicas, que se promedian. La cantidad de $^{86}\text{Rb}^+$ liberado se compara con un control positivo (100 μM nicotina) y un control negativo (amortiguador solo) para determinar el porcentaje liberado relativo a aquel de L-nicotina.

10 Cuando sea apropiado, se determinan las curvas de respuesta de dosis del compuesto de prueba. Se determina la activación máxima para compuestos individuales (E_{max}) como un porcentaje de la activación máxima inducida por L-nicotina. También se determina la concentración del compuesto que resulta en activación máxima media (EC_{50}) de flujo de ión específico.

15

Interacción en el Subtipo nAChR Ganglionar Humano

20 La estirpe celular SH-SY5Y es una línea continua derivada mediante subclonación secuencial de la estirpe celular parental, el SK-N-SH, que se obtiene originalmente de un neuroblastoma periférico humano. Las células SH-SY5Y expresan un nAChR similar a ganglios Lukas et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **4**: 1 (1993)).

25 Se mantienen células SH-SY5Y humanas en fase de crecimiento proliferativo de acuerdo con protocolos de rutina (Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* **2**: 52 (1991) y Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 946

(1991)). Se cultivan las células en medio Eagle modificado con Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero bovino fetal (HyClone, Logan UT), 1 mM de piruvato de sodio, 4 mM de L-Glutamina, y 50,000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irvine Scientific). Cuando se hacen confluir las células al 80%, se colocan en placas en placas de poliestireno de 12 pozos (Costar). Se conducen los experimentos cuando las células alcanzan 100% de confluencia.

Se ensaya la función del receptor nicotínico acetilcolina (nAChR) utilizando eflujo $^{86}\text{Rb}^+$ de acuerdo con un método descrito por Lukas et al., *Anal. Biochem.* **175**: 212 (1988). En el día del experimento, se remueve gentilmente el medio de crecimiento del pozo y se agrega medio de crecimiento que contiene cloruro de $^{86}\text{Rubidio}$ ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) a cada pozo. Se incuban las células a 37°C durante un mínimo de 3 h. Después del periodo de carga, se remueve el exceso de $^{86}\text{Rb}^+$ y se lavan las células dos veces con salina amortiguada con fosfato Dulbecco libre de marca (138 mM de NaCl, 2.67 mM de KCl, 1.47 mM de KH_2PO_4 , 8.1 mM de Na_2HPO_4 , 0.9 mM de CaCl_2 , 0.5 mM de MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH 7.4), teniendo cuidado de no provocar disturbio en las células. Luego, se exponen las células a 100 μM del compuesto de prueba, 100 μM de nicotina, o amortiguador solo durante 4 min. Luego del periodo de exposición, el sobrenadante que contiene el $^{86}\text{Rb}^+$ liberado se remueve y se transfiere a frascos de centelleo. Se agrega fluido de centelleo y se mide la radioactividad liberada mediante conteo por centelleo líquido.

Dentro de cada ensayo, cada punto tiene 2 réplicas, que se promedian. La cantidad de $^{86}\text{Rb}^+$ liberado se compara con un control

positivo (100 μ M nicotina) y un control negativo (amortiguador solo) para determinar el porcentaje liberado relativo con aquel de L-nicotina.

Cuando sea apropiado, se determinan las curvas de respuesta de dosis del compuesto de prueba. Se determina la activación máxima para compuestos individuales (E_{max}) como un porcentaje de la activación máxima inducida por L-nicotina. También se define la concentración del compuesto que resulta en activación máxima media (EC_{50}) de flujo de ión específico.

Ejemplo 4: Tarea de Reconocimiento de Objeto Novedoso (NOR)

Se desarrolla la tarea de reconocimiento de objeto novedoso (NOR) de acuerdo con la descripción de Ennaceur and Delacour *Behav. Brain Res.* **100**: 85-92 (1988).

Ejemplos Sintéticos

Ejemplo 5: Síntesis de N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

El Ejemplo 5 se relaciona con la síntesis de N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, que se prepara como se describe en las solicitudes U.S. 2004/0186107 a Schrimpf *et al.* y 2005/0101602 a Basha *et al.*, de acuerdo con las siguientes técnicas:

5-Bencil-tetrahidropirrol [3,4-c] pirrol-1,3-diona (o 7-bencil-3,7-

diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-diona)

Se agrega ácido trifluoroacético (TFA, 0.50 mL, 6.5 mmol) a una solución fría (0° C) de maleimida (6.27 g, 0.0646 mol) en diclorometano (150 mL) bajo nitrógeno. Una solución de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (20 g, 0.084 mol) en diclorometano (100 mL) se agrega en forma de gota durante 45 min. Después que la adición se completa, la mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. La mezcla se concentra y el residuo resultante se disuelve en diclorometano (200 mL) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL). La capa acuosa se separa y se extrae con diclorometano (2 x 75 mL). Los extractos de diclorometano combinados se lavan con solución salina (50 mL), se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran para dar 12.5 g (83.9% de rendimiento) de un sólido ceroso, amarillo claro (MS m/z 231 (M+H)).

2-Benciloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (o 3-bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano)

Se disuelve la 5-benciltetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3-diona cruda (4.9 g, 0.021 mol) en tetrahidrofurano seco frío (THF) (0° C) (50 mL) bajo nitrógeno, y hidruro de litio aluminio (63 mL de 1 M en THF, 0.063 mol) se agrega en forma de gota durante 30 min a la solución continuamente enfriada. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla luego se enfría a 0° C y se apaga mediante la adición lenta de exceso de decahidrato de sulfato de sodio sólido. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita

durante 16 h. Los sólidos se filtran y el residuo se lava con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los filtrados combinados se concentran para dar 4.2 g (99% de rendimiento) de un sólido ceroso (MS m/z 203 (M+H)).

5 **Éster de terc-butilo de ácido 5-Bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (o N-bencil-N'-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano)**

10 Se disuelve el 2-benciloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol crudo (4.2 g, 0.021 mol) en THF (50 mL). Se agregan bicarbonato de di-t-butilo (5.5 g, 0.025 mol) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga con agua (10 mL), y se agrega acetato de etilo (30 mL). La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 20 mL), y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. La purificación por vía de 15 cromatografía de columna de gel de sílice (1: 1 hexanos/acetato de etilo) da 5.07 g (79.8% de rendimiento) del compuesto del título (MS m/z 303 (M+H)).

20 **Éster de terc-butilo de ácido hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (o N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano)**

25 Se disuelve el éster de terc-butilo de ácido 5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (5.07 g, 0.0168 mol) en metanol (50 mL) y 20% Pd(OH)₂/C (humedad) (~2 g) se agrega bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calienta (45-50° C) y se agita durante 2 h bajo 40 psi de hidrógeno. La mezcla se filtra y se

concentra para dar 3.49 g (97.7% de rendimiento) del compuesto del título (MS m/z 213 (M+H)).

Ejemplo 6: Síntesis de N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

El Ejemplo 6 se relaciona con la síntesis de furan-2-il(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona (o N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano), que se prepara de acuerdo con las siguientes técnicas, ilustrativas de la reacción de acoplamiento utilizada para hacer amidas heteroaromáticas de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano:

Trifluoroacetato de furan-2-il(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona (o trifluoroacetato de N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano)

Se combinan ácido furan-2-carboxílico (0.037 g, 0.33 mmol) y trietilamina (0.125 mL, 0.99 mmol) en diclorometano seco (1 mL), y se agrega hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametiluronio (HBTU; 0.125 g, 0.33 mmol). Se agrega una solución de éster de terc-butilo de ácido hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (0.064 g, 0.30 mmol) en diclorometano (0.5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se agita con 10% de hidróxido de sodio acuoso, y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con cloroformo (2 x 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 x 1 mL) y se concentran. El residuo resultante se disuelve en dimetilformamida (DMF) (0.3 mL) y se purifica mediante HPLC (gradiente

acetonitrilo/agua). Las fracciones que contienen el material deseado se agrupan y se concentran, llevando el producto terc-butoxicarbonil-protégido. Este material se disuelve en una mezcla de ácido trifluoroacético (0.5 mL) y diclorometano (0.5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se remueven mediante evaporación rotativa, seguido por tratamiento con alto vacío, para dar 77 mg de un aceite (80% de rendimiento) (^1H RMN (d_4 -metanol, 300 MHz) 3.20 (m, 2H), 3.47-4.2 (m, 8H), 6.60 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.72 (d, 1H); MS m/z 207 (M+H)).

Ejemplo 7: Síntesis de trifluoroacetato de N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

El Ejemplo 7 se relaciona con la síntesis de trifluoroacetato de 5-clorofuran-2-il(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona (o trifluoroacetato de N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano), que se prepara de acuerdo con las siguientes técnicas, ilustrativas de la reacción de acoplamiento utilizada para hacer amidas heteroaromáticas de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano:

Ácido 5-Clorofuran-1-carboxílico

Se agrega hidróxido de sodio acuoso (80 mL de 10%) a una solución de nitrato de plata (8.0 g, 47 mmol) en agua (20 mL). Esta suspensión se agita y se trata lentamente con 30% de hidróxido de amonio acuoso hasta llegar a ser claro. Se agrega una solución de 5-clorofuran-2-carboxaldehído (3.0 g, 23 mmol) (Aldrich Chemical) en metanol (5 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de

reacción se filtra, y el filtrado se lava con éter (100 mL). El filtrado acuoso luego se hace ácido (~pH 3) por la adición de ácido sulfúrico al 20% frío. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos se lavan con solución de cloruro de sodio acuosa saturada (100 mL), se secan (sulfato de sodio anhidro) y se concentran bajo vacío para dar 3.2 g (95% de rendimiento) del sólido blanco (pf 178- 179° C). Esta reacción que se escala fácilmente y se corre múltiples veces en escala >10 g.

10 **Trifluoroacetato de N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano**

Se agrega en forma de gota cloruro de oxalilo (12.2 g, 95.8 mmol) que contiene una gota de DMF a una solución enfriada con hielo de ácido 5-clorofuran-2-carboxílico (6.25 g, 47.9 mmol) en 200 mL de diclorometano. Después de completar la adición, el baño de hielo se remueve y la reacción se calienta a temperatura ambiente durante un periodo de 1 h. Los volátiles luego se remueven bajo vacío, y el residuo se disuelve en THF (50 mL). Esta solución del cloruro ácido luego se agrega a una solución agitada, enfriada con hielo de éster de terc-butilo de ácido hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (10.2 g, 47.9 mmol) y diisopropiletilamina (25 g, ~4 equivalentes) en THF (200 mL). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles luego se remueven bajo vacío, y el residuo se particiona entre agua (100 mL) y éter (300 mL). La capa de éter y dos extractos de éter (100 mL) de la capa acuosa se concentran en el evaporador rotatorio. El residuo se cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con a 0-60% de acetato de etilo en gradiente hexano. La

concentración de las fracciones seleccionadas da 13.9 g (85.3% de rendimiento) de jarabe amarillo pálido. Una porción de este material (12.9 g, 37.9 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (100 mL cada uno). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentra bajo vacío. El residuo se particiona entre cloroformo (200 mL) y 50% de carbonato de potasio acuoso (200 mL), y la capa acuosa se extrae con cloroformo (3 x 200 mL). Las capas de cloroformo combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo vacío, llevando 8.66 g (95% de rendimiento) de sólido amarillo pálido (^1H RMN (d_4 -metanol, 300 MHz) 3.15-3.35 (m, 4H), 3.50-4.20 (m, 6H), 6.51 (d, 1H), 7.17 (d, 1H); MS m/z 241 (M+H)).

Ejemplo 8: Síntesis de éster de terc-butilo de ácido 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico

El Ejemplo 8 se relaciona con la síntesis de éster de terc-butilo de ácido 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (o N-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano), que se prepara de acuerdo con las siguientes técnicas:

Éster de terc-butilo de ácido 7-Bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (o N-bencil-N'-(terc-butoxicarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano)

Se prepara éster de terc-butilo de ácido 7-Bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico de acuerdo con procedimientos establecidos por Stead et al. in *Org. Lett.* **7(20)**: 4459 (2005).

Éster de terc-butilo de ácido 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]-3-carboxílico

Se disuelve éster de terc-butilo de ácido 7-Bencil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico (0.49 g, 1.6 mmol) en metanol (20 mL) y se agrega 20% de Pd(OH)₂/C (húmedo) (~2 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se calienta a aproximadamente 50° C y se agita durante 2 h bajo 55 psi de hidrógeno. La mezcla resultante se filtra y se concentra para dar 0.32 g (94% de rendimiento) del compuesto del título (MS m/z 227 (M+H)).

Ejemplo 9: Síntesis de trifluoroacetato de N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

El Ejemplo 9 se relaciona con la síntesis de trifluoroacetato de (3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-furan-2-ilmetanona (o trifluoroacetato de N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano), que se prepara de acuerdo con las siguientes técnicas, ilustrativas de la reacción de acoplamiento utilizada para hacer amidas heteroaromáticas de 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano:

Trifluoroacetato de 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-furan-2-il metanona (o trifluoroacetato N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano)

Se combina ácido furan-2-carboxílico (0.032 g, 0.29 mmol) con trietilamina (0.870 mmol, 0.121 mL) en diclorometano seco (1 mL) y se agrega HBTU (0.11 g, 0.29 mmol). Se agrega una solución de éster de terc-

(11)

butilo de ácido 3,7-diazabicyclo[3.3.1]-3-carboxílico (0.059 g, 0.26 mmol) en diclorometano (0.5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trata con 10% hidróxido de sodio acuoso y se extrae con cloroformo (2 x 2 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 x 1 mL), y se concentran. El residuo resultante se disuelve en DMF (0.3 mL) y se purifica mediante HPLC (gradiente acetonitrilo/agua). Las fracciones que contienen el material deseado se agrupan y se concentran, llevando el producto terc-butoxicarbonil-prottegido. Este material se disuelve en una mezcla de ácido trifluoroacético (0.5 mL) y diclorometano (0.5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se remueven mediante evaporación rotativa, seguido por tratamiento con alto vacío, para dar 36 mg de un aceite (41% de rendimiento) (¹H RMN (d₄-metanol, 300 MHz) 2.10 (bs, 2H), 2.35 (bs, 2H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), y 7.75 (d, 1H). MS m/z 221 (M+H)).

Ejemplo 10: Síntesis de trifluoroacetato de N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

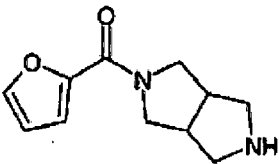
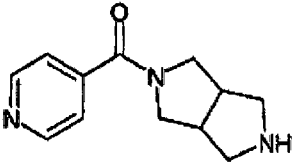
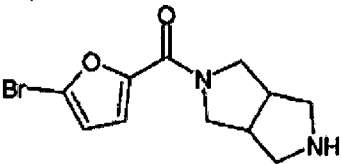
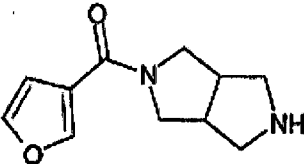
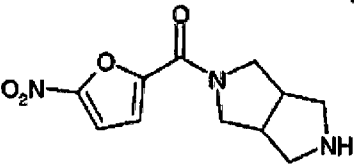
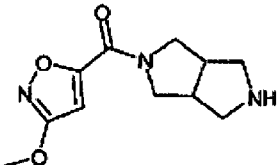
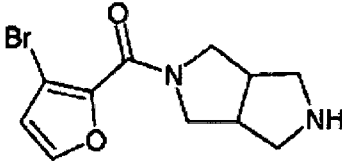
El Ejemplo 10 se relaciona con la síntesis de trifluoroacetato de (3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-5-clorofuran-2-ilmetanona (o trifluoroacetato de N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano), que se prepara mediante un proceso similar a aquel descrito en el Ejemplo 9, de acuerdo con las siguientes técnicas:

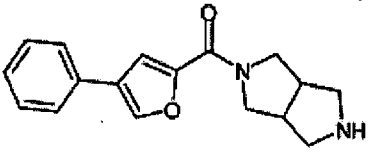
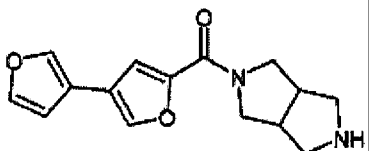
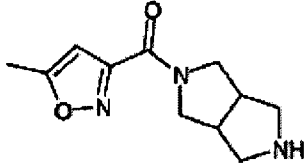
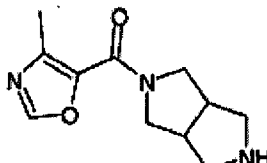
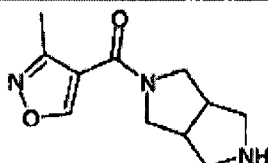
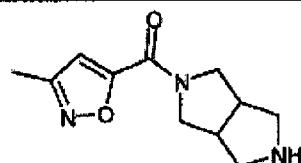
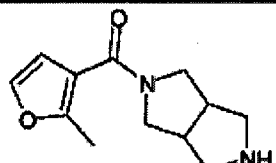
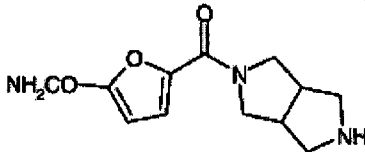
Se combina ácido 5-Clorofuran-2-carboxílico (0.96 g, 6.5 mmol) con trietilamina (21 mmol, 2.9 mL) en diclorometano seco (10 mL), y se agrega

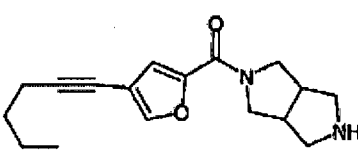
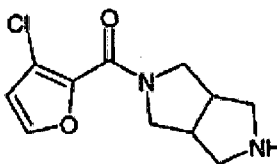
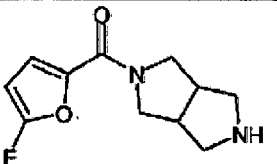
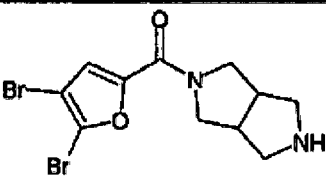
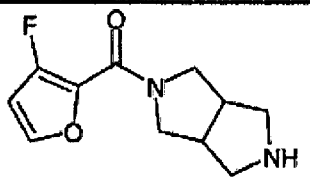
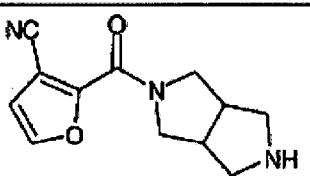
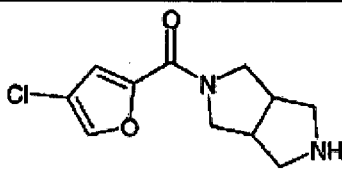
HBTU (2.47 g, 65.1 mmol). Se agrega una solución de éster de terc-butilo de ácido 3,7-diazabicyclo[3.3.1]-3-carboxílico (1.5 g, 66 mmol) en diclorometano (5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trata con 10% de hidróxido de sodio acuoso y se extrae con cloroformo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 x 10 mL), y se concentran. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano, para dar el producto terc-butoxicarbonil-protégido, como un aceite viscoso. Este material se disuelve en una mezcla de ácido trifluoroacético (20 mL) y diclorometano (20 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se remueven mediante evaporación rotativa, seguido por tratamiento con alto vacío, para dar 1.38 g (57.5% de rendimiento) de aceite amarillo viscoso (^1H RMN (d_4 -metanol, 300 MHz) 2.00 (bs, 2H), 2.15 (bs, 2H), 3.15-3.35 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 6.53 (d, 1H) y 7.10 (d, 1H). MS m/z 255 (M+H)).

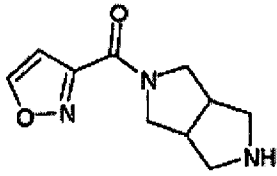
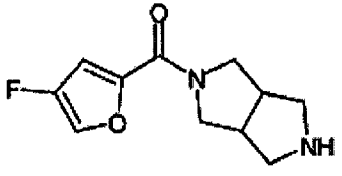
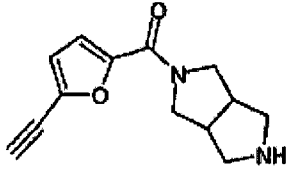
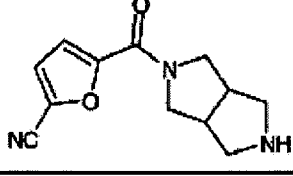
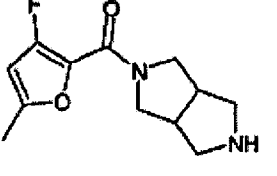
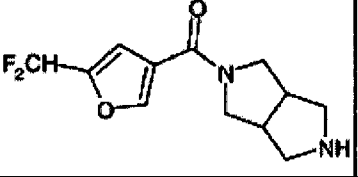
Ejemplo 11: Espectro Tabular y Datos de unión de Receptor

Los procedimientos de acoplamiento de amida anteriormente ilustrados se utilizan para hacer los compuestos mostrados en las Tablas 1 y 2. En algunos casos, se sintetizan los compuestos sobre una escala suficiente para obtener datos de resonancia magnética nuclear (RMN). En otros casos, se producen los compuestos sobre una escala más pequeña en varias clases de aparatos para síntesis paralelos y se caracterizan (estructuralmente) mediante LCMS solo.

Tabla 1					
Estructura	Rata $\alpha 4\beta 2$ Ki	Humano $\alpha 4\beta 2$ Ki	$\alpha 7$ Ki	MS: m/z (M+H)	^1H RMN: CD_3OD , 300 MHz
	20	33	13000	207	δ 7.72 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 3.47-4.2 (m, 8H), 3.2 (m, 2H)
	26	160	ND; failed HTS	218	δ 9.00 (d, 2H), 8.20 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 3H), 3.47-3.7 (m, 5H), 3.2 (m, 2H)
	54	73	12000	287	
	53	220	3100	207	
	35	31	2900	252	
	19	19	3500	238	
	1.5	1.5	12000	287	

	260	86	12000	283	
	110	95	ND; 1 failed HTS	273	
	150	84	ND; 1 failed HTS	222	
	15	9.2	210000	222	
	24	14	56000	222	
	32	31	ND; 1 failed HTS	222	
	61	29	160000	221	δ 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 2.37 (s, 3H)
	53	63	ND; 1 failed HTS	250	

	43	21	ND; f failed HTS	287	δ 7.81 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1 Hz, 1H), 4.18-3.62 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.40 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H)
	2.8	2.4	ND; f failed HTS	241	
	8.3	16	ND; f failed HTS	225	
	20	4.9	ND; f failed HTS	366	
	35	27	ND; f failed HTS	225	δ 7.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.18-3.65 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (m, 4H)
	25	14	ND; f failed HTS	232	δ 7.85 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.25-3.63 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.24 (m, 4H)
	21	9.7	ND; f failed HTS	241	δ 7.83 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.20-3.62 (m, 4H), 3.60 (m,

					2H), 3.28-3.19 (m, 4H)
	89	90	ND; f failed HTS	208	δ 8.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12, 7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12, 3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 13, 8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.24 (m, 4H)
	36	21	ND; f failed HTS	225	δ 7.80 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1 Hz, 1H), 4.21-3.62 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.21 (m, 4H)
	140	48	ND; f failed HTS	231	
	50	40	ND; f failed HTS	232	
	65	14	ND; f failed HTS	239	δ 6.24 (s, 1H), 4.17-3.65 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.34 (s, 3H)
	51	130	ND; f failed HTS	257	

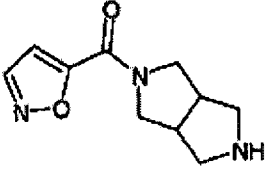
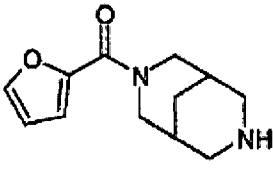
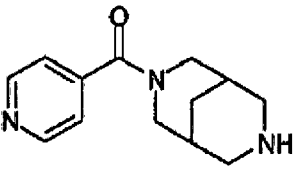
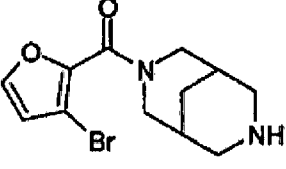
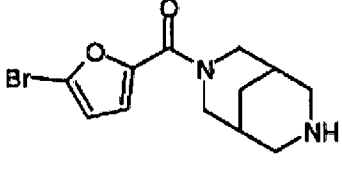
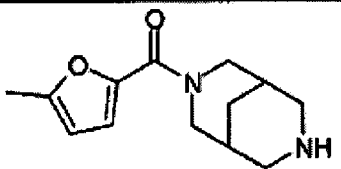
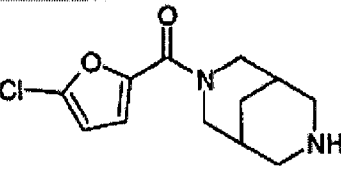
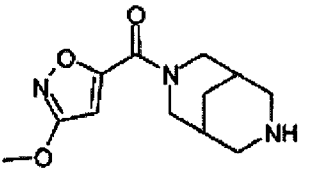
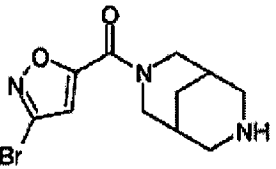
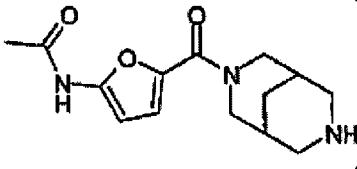
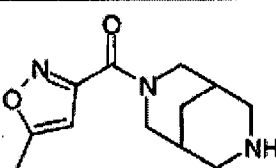
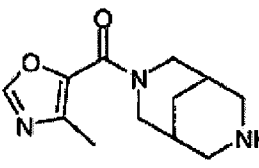
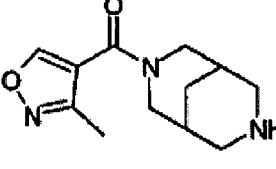
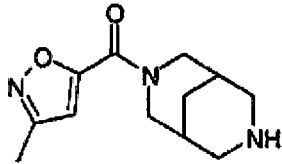
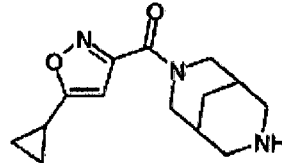
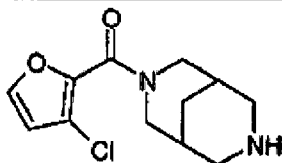
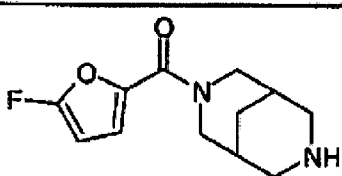
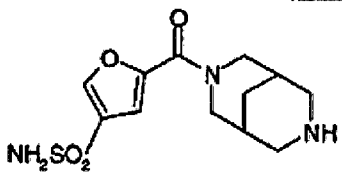
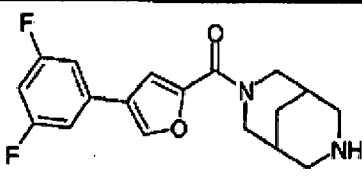
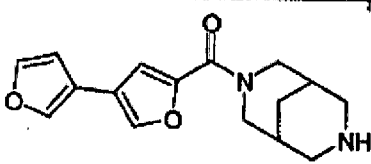
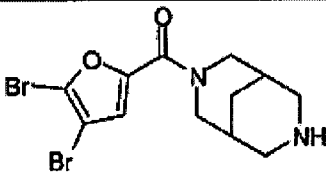
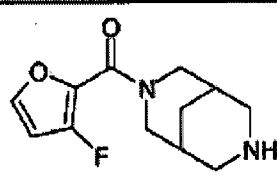
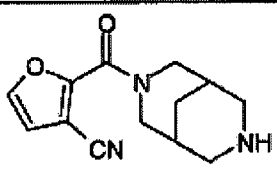
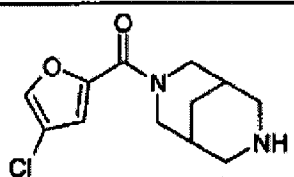
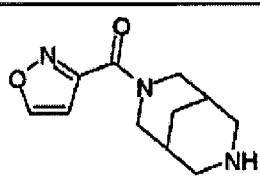
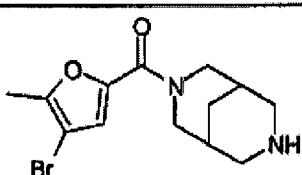
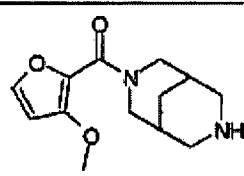
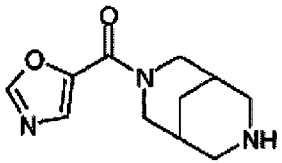
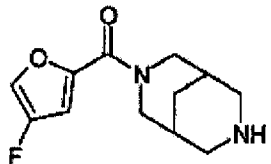
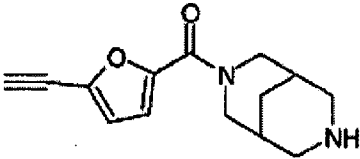
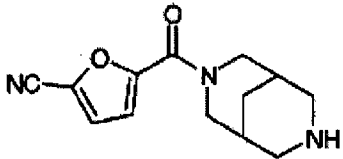
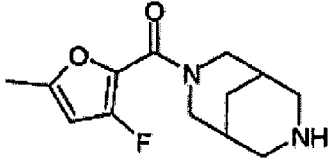
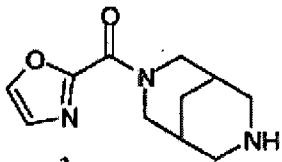
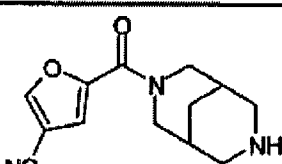
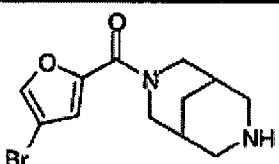
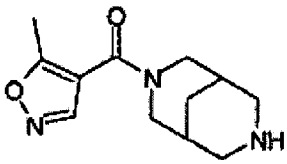
	43	69	ND; f failed HTS	208.3	δ 8.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8, 12 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 4, 14 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 4H).
---	----	----	------------------------	-------	---

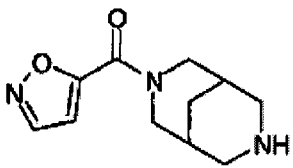
Tabla 2					
Estructura	Rata $\alpha 4\beta 2$ Ki	Humano $\alpha 4\beta 2$ Ki	$\alpha 7$ Ki	MS: m/z (M+H)	^1H RMN: CD_3OD , 300 MHz
	31	9.9	15000	221	δ 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.3-3.45 (m, 4H), 2.35 (bs, 2H), 2.1 (bs, 2H)
	110	18	1700	232	
	79	17	ND; f failed HTS	301	
	41	51	ND; f failed HTS	301	

	100	42	ND; f failed HTS	235	
	15	7.3	120000	255	δ 7.10 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.15-3.35 (m, 6H), 2.15 (bs, 2H), 2.0 (bs, 2H)
	33	180	ND; f failed HTS	252	
	5.9	18	ND; f failed HTS	302	
	87	210	ND; f failed HTS	278	δ 7.18 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 2H)
	68	96	ND; f failed HTS	236	
	20	64	ND; f failed HTS	236	
	9.5	21	ND; f failed HTS	236	

	29	47	ND; f failed HTS	236	
	25	83	ND; f failed HTS	262	
	96	29	ND; f failed HTS	255	
	6.4	4.6	ND; f failed HTS	239	
	86	62	ND; f failed HTS	300	δ 8.19 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.6-3.2 (m, 6H), 2.27 (bs, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H)
	6.3	23	ND; f failed HTS	333	δ 8.22 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 4.55 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 2.31 (bs, 2H), 2.06 (m, 2H)
	12	35	ND; f failed HTS	287	

	4	1.6	ND; f failed HTS	380	
	110	57	ND; f failed HTS	239	δ 7.63 (dd, J = 4, 2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.28 (bs, 2H), 2.06 (m, 2H)
	110	31	ND; f failed HTS	246	
	13	5.2	ND; f failed HTS	255	
	77	10	ND; f failed HTS	255	
	7.5	5.2	ND; f failed HTS	313/315	(CDCl ₃) δ 6.95 (s, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)
	560	28	ND; f failed HTS	251	

	28	26	ND; f failed HTS	222	
	28	14	ND; f failed HTS	239	
	220	47	ND; f failed HTS	245	
	35	8.7	ND; f failed HTS	246	
	500	62	ND; f failed HTS	253/505	
	370	85	ND; f failed HTS	222	δ 8.09 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.65-3.23 (m, 8H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)
	27	23	ND; f failed HTS	246	
	12	1.7	ND; f failed HTS	301	
	65	31	ND; f failed HTS	236	

	52	30	ND; f _{failed} HTS	222	δ 8.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.60-4.20 (m, 2H), 3.58-3.25 (m, 6H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)
---	----	----	-----------------------------------	-----	--

Resumen de Datos Biológicos

5 Los compuestos de las Tablas 1 y 2, representativos de la presente invención, exhiben constantes de inhibición (valores K_i) en los subtipos α4β2 de rata y humanos en los rangos de 1 nM a 1000 nM y 1 nM a 220 nM respectivamente, que indican alta afinidad para el subtipo α4β2. Los valores K_i en el subtipo α7 varían dentro del rango de 1700 nM a 210,000 nM (en

10 muchos casos los compuestos no se unen suficientemente en tamizado de alto rendimiento en el subtipo α7 para garantizar la determinación de K_i). Estos compuestos exhiben relativamente poca actividad funcional en cualquiera de los subtipos musculares humanos (1-25% de la respuesta máxima para nicotina) o ganglionares humanos (1-20% de la respuesta

15 máxima para nicotina).

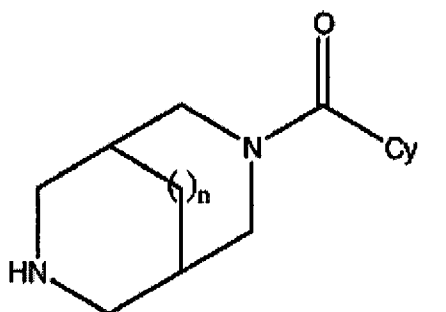
Se evalúan ciertos compuestos ejemplificados en la tarea NOR. Así, se activan el N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano (Figura 1) y N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (Figura 2) en OR en ratas, en 0.1 mg/kg y 0.3 mg/kg respectivamente.

20 Esto proporciona evidencia de la eficacia (y potencia) de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de déficits cognitivos, trastornos de atención y demencias, y el potencial de estos compuestos para terapia humana.

Lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no se constituye como limitante de la misma. Se define la invención por las siguientes reivindicaciones, con los equivalentes de las reivindicaciones a ser incluidas allí. Todas las patentes y publicaciones referidas aquí se incorporan como referencia en su totalidad, para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos representados como la Fórmula I:



Fórmula I

en donde n tiene el valor de 0 o 1, y Cy es un grupo heteroarilo escogido del grupo de 2-furanilo, 3-furanilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo y 4-piridinilo, cuyos grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente con hasta tres sustituyentes no hidrógeno independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, heterociclilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈ sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido, alquilo C₁₋₆-arilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆ sustituido-arilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆ sustituido-heteroarilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, arilo C₅₋₁₀ sustituido-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido-alquilo C₁₋₆, halo, -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -OC(=O)NR(R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', y -NR'SO₂R'', en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de

125

hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ o arilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, o R' y R" y los átomos a los cuales ellos se adhieren juntos pueden formar un anillo heterocíclico C₃₋₈, en donde el término "sustituido", como se aplica a alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, se refiere una sustitución por uno o más grupos alquilo, arilo, heteroarilo, halo, -OR' y -NR'R" o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5
- 10 2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde: n tiene el valor de 0 o 1, y Cy es un grupo heteroarilo C₅₋₁₀ escogido del grupo de 2-furanilo o 3-furanilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 15 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo y 4-piridinilo, cuyos grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente con hasta tres sustituyentes no hidrógeno independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, halo, y alquino C₂₋₆ sustituido con fenilo.
- 20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde n es 0.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 0 y Cy es 2-furanilo.
- 25 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Cy es 2-furanilo sustituido con halo.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(3-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(5-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

5 N-(3-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(3-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(5-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(4-fenilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

10 N-(5-(2-piridinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(5-(feniletinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(furan-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(oxazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(oxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

15 N-(oxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(isoxazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(isoxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(isoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(3-bromoisoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

20 N-(3-metoxiisoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(1,2,4-oxadiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(1,2,4-oxadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(tiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

25 N-(tiazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(tiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(isotiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(isotiazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(isotiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(1,2,4-tiadiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

5 N-(1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

N-(piridin-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, y sus sales
farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

10 N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(3-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(5-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(3-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

15 N-(3-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(5-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(4-fenilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(5-(2-piridinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(5-(feniletinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

20 N-(furan-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(oxazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(oxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(oxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(isoxazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

25 N-(isoxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(isoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(3-bromoisoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(3-metoxiisoxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(1,2,4-oxadiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(1,2,4-oxadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

5 N-(tiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(tiazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(tiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(isotiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(isotiazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

10 N-(isotiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(1,2,4-tiadiazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano,

N-(piridin-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, y sus sales

15 farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 9. El compuesto N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Uso de los compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento.

25

11. Un método para tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una

cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el trastornose selecciona del grupo que consiste de deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia presenil (enfermedad de Alzheimer de inicio temprano), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, encefalopatía del SIDA, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.

13. El método de la reivindicación 11, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste de demencia leve a moderada del tipo Alzheimer, trastorno de déficit de atención, deterioro cognitivo leve y deterioro de la memoria asociado con la edad.

14. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes y/o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

15. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 en la fabricación de un medicamento para tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

**AMIDAS DE DIAZABICICLOALCANOS SELECTIVAS DEL SUBTIPO DEL
RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA**

Resumen

5

Se describen compuestos, composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y métodos de preparación y uso de los mismos. Los compuestos son compuestos amida que se pueden preparar a partir de ciertos ácido heteoraril carboxílicos y ciertos diazabicicloalcanos. Los compuestos exhiben selectividad para, y unión con alta afinidad con, receptores nicotínicos neuronales del subtipo $\alpha 4\beta 2$ en el sistema nervioso central (SNC). Se pueden utilizar los compuestos y composiciones para tratar y/o evitar una amplia variedad de afecciones o trastornos, particularmente trastornos del SNC. Los compuestos pueden: (i) alterar el número de receptores nicotínicos colinérgicos del cerebro del paciente, (ii) exhibir efectos neuroprotectores, y (iii) cuando se emplean en cantidades efectivas, no resultan en efectos colaterales adversos apreciables (por ejemplo efectos colaterales tales como incrementos significativos en la presión sanguínea y frecuencia cardiaca, efectos negativos significativos sobre el tracto gastrointestinal, y efectos significativos sobre el sistema músculo esquelético).

10

15

20

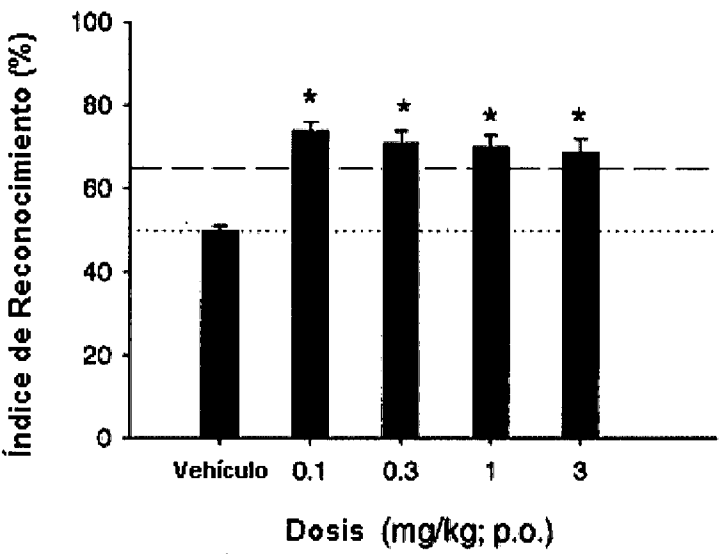
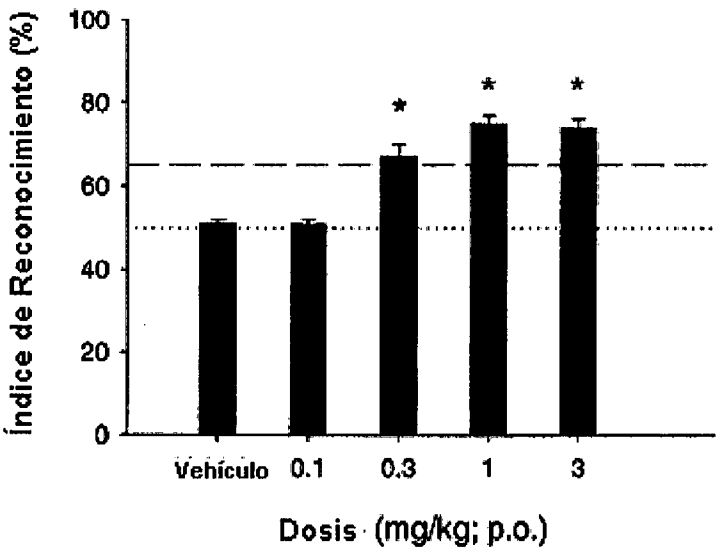


FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/083330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/08 A61P25/00 A61K31/407 C07D487/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/016616 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ERNST GLEN [US]; PHILLIPS EIFION [US]; SCHMIESING) 26 February 2004 (2004-02-26) the whole document	1-15
A	WO 2004/076453 A (NEUROSEARCH AS [DK]; PETERS DAN [DK]; OLSEN GUNNAR M [DK]; NIELSEN ELS) 10 September 2004 (2004-09-10) the whole document	1-15
A,P	WO 2006/124748 A (LEXICON GENETICS INC [US]; BARBOSA JOSEPH [US]; DONG LI [US]; FINK CYN) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document	1-15

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 2008

Date of mailing of the international search report

18/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lange, Tim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/083330

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 11-13 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
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:
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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/083330

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016616	A	26-02-2004	AU 2003248590 A1	03-03-2004
			BR 0313233 A	14-06-2005
			CA 2493246 A1	26-02-2004
			CN 1675215 A	28-09-2005
			EP 1539764 A1	15-06-2005
			JP 2005539030 T	22-12-2005
			KR 20060005334 A	17-01-2006
			MX PA05001584 A	25-04-2005
			US 2006052368 A1	09-03-2006
			ZA 200501227 A	26-07-2006
WO 2004076453	A	10-09-2004	AU 2004215658 A1	10-09-2004
			BR PI0407216 A	24-01-2006
			CA 2518675 A1	10-09-2004
			EP 1599476 A1	30-11-2005
			JP 2006519208 T	24-08-2006
			MX PA05006861 A	12-12-2005
WO 2006124748	A	23-11-2006	AU 2006247482 A1	23-11-2006
			CA 2608240 A1	23-11-2006
			EP 1893212 A2	05-03-2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2007/083330	International filing date (day/month/year) 01.11.2007	Priority date (day/month/year) 02.11.2006
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/08 A61P25/00 A61K31/407 C07D487/04

Applicant
TARGACEPT, INC.

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion See form PCT/ISA/210	Authorized Officer Lange, Tim Telephone No. +31 70 340-2475 
---	---	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/083330

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/083330

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2007/083330

Re Item V.

Reasoned statement with regard to novelty and inventive step

1 Réference is made to the following documents:

- D1: WO 2004/016616 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ERNST GLEN [US]; PHILLIPS EIFION [US]; SCHMIESING) 26 February 2004 (2004-02-26)
- D2: WO 2004/076453 A (NEUROSEARCH AS [DK]; PETERS DAN [DK]; OLSEN GUNNAR M [DK]; NIELSEN ELS) 10 September 2004 (2004-09-10)
- D3: WO 2006/124748 A (LEXICON GENETICS INC [US]; BARBOSA JOSEPH [US]; DONG LI [US]; FINK CYN) 23 November 2006 (2006-11-23)

2 Novelty

2.1 The present application *does* meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-15 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.1.1 The document D1 as the closest prior art discloses: N-Heteroaroyl-diazabicycloalkanes for treatment of cognitive disorders like e.g. Alzheimer.

2.1.2 The difference between the present application and the closest prior art is: The closest prior art uses as diazabicycloalkane moiety a **1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane** bicycle, whereas the present application features either a **3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane** or a **3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane** diazabicycloalkane

2.1.3 Since the closest prior art does not disclose the compounds of the invention, the subject matter of the claims 1-15 is novel.

3 Inventive Step

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

International application No.

PCT/US2007/083330

- 3.1 The present application *does* meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1-15 *does* involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.
- 3.2 The document D1 as the closest prior art discloses: N-Heteroaroyl-diazabicycloalkanes for treatment of cognitive disorders like e.g. Alzheimer.
- 3.2.1 The difference between the present application and the closest prior art is: The closest prior art uses as diazabicycloalkane moiety a **1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane** bicycle, whereas the present application features either a **3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane** or a **3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane**.
- 3.2.2 The technical effect of this difference is unknown.
- 3.2.3 Thus, in the absence of comparative data the objective technical problem becomes the provision of alternative N-Heteroaroyl-diazabicycloalkanes for treatment of cognitive disorders like e.g. Alzheimer.
- 3.2.4 Diazabicycloalkanes stand for a large group of compounds, because they can vary in ring size length (e.g. bicyclo-nonane, bicyclo-octane), ring size architecture (e.g. [3.2.2] or [4.2.1] or [3.3.1]) and location of the nitrogen atoms within the bicycle. The current application represents a selection from that list.
- 3.2.5 It is not obvious for a person skilled in the art that the present selection from that list would solve the objective technical problem.
- 3.2.6 Consequently, the claims 1-15 involve an inventive step.
- 3.3 For completeness sake, though not used for inventive step discussion, document D3 shall briefly be mentioned. It discloses the **3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane** diazabicycloalkane moiety, where one of the ring-nitrogens is acylated with a Aryl or Heteroaroyl moiety and the other ring-nitrogen is substituted with an aryl moiety. Said compounds are disclosed for treatment of cognitive disorder.

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

International application No.

PCT/US2007/083330

Re Item VIII.

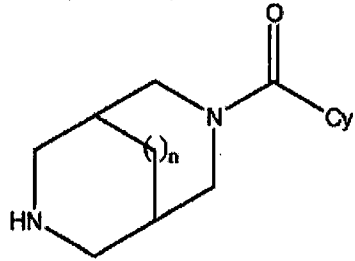
Certain observations on the international application.

- 1 Claims 11-13 of the present application relates to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) and Rule 67.1(iv) PCT.
 - 1.1 For the assessment of the claims 11-13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States.
 - 1.2 The patentability can be dependent upon formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment.
- 2 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 471/008	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TARGACEPT, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 60/856,079	(32) Fecha 02/11/2006	(33) País US
		(72) Inventor(es) ANATOLY MAZUROV Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/06/2009		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/05/2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 01/11/2007		N° publicación: WO 2008/057938 A1	
No. de solicitud PCT/US2007/083330			
(54) Titulo: AMIDAS DE DIAZABICICLOALCANOS SELECTIVAS DEL SUBTIPO DEL RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA			

Reivindicación(es):

1. Los compuestos representados como la Fórmula I:



Fórmula I

en donde n tiene el valor de 0 o 1, y Cy es un grupo heteroarilo escogido del grupo de 2-furanilo, 3-furanilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo y 4-piridinilo, cuyos grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente con hasta tres sustituyentes no hidrógeno independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, heterociclilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈ sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido, alquilo C₁₋₆-arilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆ sustituido-arilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆ sustituido-heteroarilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, arilo C₅₋₁₀ sustituido-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀ sustituido-alquilo C₁₋₆, halo, -OR', -NR'R'', -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R', -SR', -N₃, -C(=O)NR'R'', -NR'C(O)R'', -C(=O)R', -C(=O)OR', -OC(=O)R', -OC(=O)NR'R'', -NR'C(=O)OR'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', y -NR'SO₂R'', en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ o arilo C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆, o R' y R'' y los átomos a los cuales ellos se adhieren juntos pueden formar un anillo heterocíclico C₃₋₈, en donde el término "sustituido", como se aplica a alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilario, alquilheteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, se refiere una sustitución por uno o más grupos alquilo, arilo, heteroarilo, halo, -OR' y -NR'R'' o sus

sales farmacéuticamente aceptables.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde: n tiene el valor de 0 o 1, y Cy es un grupo heteroarilo C₅₋₁₀ escogido del grupo de 2-furanilo o 3-furanilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo y 4-piridinilo, cuyos grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente con hasta tres sustituyentes no hidrógeno independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, halo, y alquinilo C₂₋₆ sustituido con fenilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde n es 0.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 0 y Cy es 2-furanilo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Cy es 2-furanilo sustituido con halo.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
N-(furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(3-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(5-metilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(3-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(5-clorofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(3-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(5-bromofuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(4-fenilfuran-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(5-(2-piridinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(5-(feniletinil)furan-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(furan-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(oxazol-2-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(oxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(oxazol-5-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(isoxazol-3-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,
N-(isoxazol-4-ilcarbonil)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano,

142

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 34,473
FECHA : MAYO 11 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056352- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 17:34:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 142

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105575470	11/05/2009	28,650,000.00

***** CONCEPTO *****

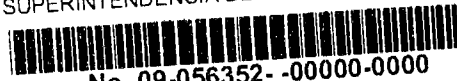
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 15769 - 841 - 002-2.



No. 09-056352- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 17:34:18
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 142



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

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

COMPLETA [☐]

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 [☐]

Sandra B. Orjue
Firma Responsable

Fecha 2009-06-01-9

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	9 56352
	Solicitud internacional	pct/us2007/083330
	Fecha inicio fase nacional	02/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6784

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

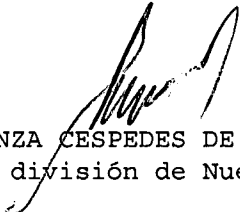
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 56352



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 JUN. 2009
adpall