



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°. 04-62934

54. TÍTULO Derivados de 5-(Piridin-3-il)-1-Azabicyclo [3.2.1]
octano, su preparación y su aplicación en terapéutica

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL COD 471/08

71. SOLICITANTE Sanofi - Synthelabo

DOMICILIO Paris, Francia

74. APODERADO José Antonio Lloreda
T.P. 10.784
codigo 231

22. BOGOTÁ, D. C., 01. jul. 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04062934 00000000
Fecha (AMB) : 2004-07-01 16:15:27

Folios: 121

Trámite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**S LICITANTE
(71)**

Nombre: **SANOFI-SYNTHELABO**

Dirección: 174, avenue de France; F-75013
Paris, Francia

Nacionalidad o Domicilio: Paris, Francia.

Lugar de Constitución: Francia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES
(72)**

Nombre: **GALLI, Frédéric; LECLERC, Odile; LOCHEAD, Alistair y NEDELEC, Alain.**

Dirección: 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson; 11, rue Winston Churchill, F-91300
Massy; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont y 76 rue Lecourbe, FR-75015.

Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR03/00004

Fecha: 03-01-2003

Publicación Internacional No. WO 03/057697 A1

Fecha: 17-07-2003

⑥

**Título (54) "DERIVADOS DE 5-(PIRIDIN-3-IL)-1-AZABICICLO [3.2.1] OCTANO, SU PREPARACION Y SU
APLICACIÓN EN TERAPEUTICA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/08

A61K31/439

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

07-01-2002

(31) Número de Solicitud

02/00109

⑨

Comprobante de Pago No. 04-44.513 Fecha: Junio 3, 2004

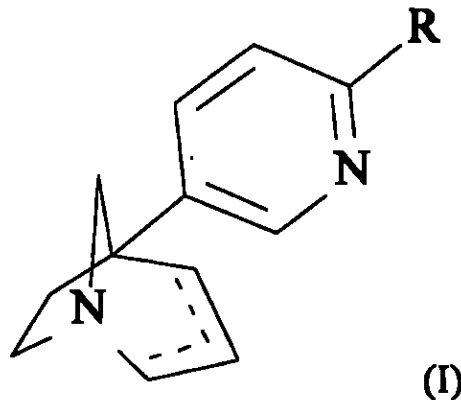
ANEXOS

10

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

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLORENDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. 7.P 10.784

2

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04062934 00000000 Folios: 121
Fecha (GMD): 2004-07-01 16:15:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 44,513
FECHA : JUNIO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20067992	03/06/2004	5,090,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

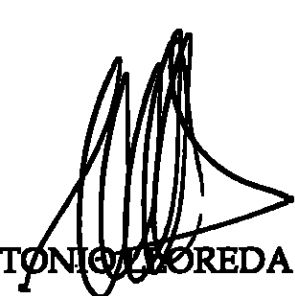
RESPONSABLE : _____ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No 705

TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO por SANOFI-SYNTHELABO.

PODER

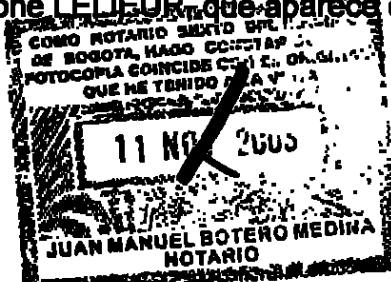
Dado y firmado el 14 de Agosto, 2001

Firmado: Christophe LELIEUR – Abogado de Marcas

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL RESPALDO

Visto para certificación de la firma del Sr. Christophe LELIEUR, que aparece en documento adjunto

Firmado: (firma ilegible)



Sello en altomielieve del Notario de París Alain Koenig


KATIA SALAMANCA DE APREU
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINJUSTICIA 3283

S

SANOFI-SYNTHELABO

Sociedad Anónima con un capital de 1 462 286 436 Euros
Sede social: 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

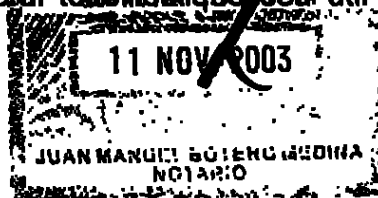
SUBDELEGACION DE PODERES

El Director Jurídico, debidamente facultado para tal efecto por medio del presente por delegación de poderes, a 19 de Mayo de 1999 del Señor Jean-Francois DEHECQ, Presidente de la Junta Directiva de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO,

Subdelega a Christophe LELIEUR, Jurista del Departamento de "Marcas", empleado del SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, sociedad anónima con un capital de 26 216 576 Euros, con sede social en 174, avenue de France 75013 PARIS – Francia – habiendo precisado que la sociedad SANOFI-SYNTHELABO GROUPE es propiedad 100% de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, a fin de que haga uso de ellos en nombre y por cuenta de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, los poderes de:

- Requerir del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial, o de toda oficina extranjera nacional o supranacional, el depósito y el registro de toda marca, todo modelo, diseño, sigla, logotipo, y de llevar a cabo todas las formalidades necesarias a efecto de obtener su registro;
- Firmar todo documento necesario para el depósito, para la conservación y para todo procedimiento relativo a las marcas y modelos, incluyendo especialmente el procedimiento de oposición, y efectuar todas las formalidades necesarias a efecto de asegurar el mantenimiento en vigencia, la protección, la defensa o el retiro de dichas marcas y modelos.

Y, en consecuencia, presentar todas las solicitudes, firmar y aprobar todas los documentos, pagar todos los impuestos, retirar todos los poderes, sustituir los poderes total o parcialmente, y hacer en general todo lo que sea útil para la ejecución de la presente delegación.



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. República Francesa

El presente acto público

2. ha sido firmado por el Sr. KOENIG

3. actuando en su condición de NOTARIO

4. lleva el sello del SU OFICINA

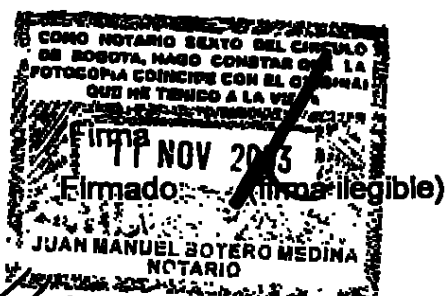
CERTIFICADO

5. En París, el 23 de Agosto, 2001

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No. 55792 /01

9. Sello de la Corte de Apelación de París.



KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

182830
Katia Schmincker
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEÑADO
AS FUNDACIONES INDICADAS

2001 OCT 23 A 11:31
AS
Jefe de LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEPTIMO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE ME TIENGO A LA VISTA
11 NOV 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO
EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO

EN LA FECHA: MAYO 18 1994

NUMERO DE REGISTRO DE COMERCIO:

R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)

EXTRACTO DE: Julio 19, 2001

INFORMACIONES RELATIVAS A LA ENTIDAD CORPORATIVA

RAZON SOCIAL

SANOFI-SYNTHELABO

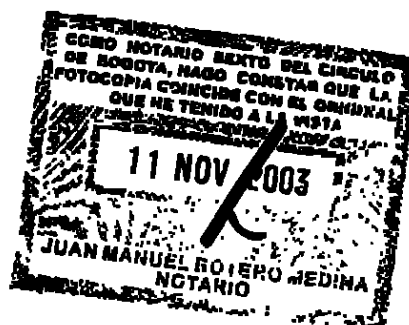
F RMA JURIDICA: SOCIEDAD ANONIMA

C N UN CAPITAL DE: 1,462,883,492 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE PRINCIPAL

1 74 AVENUE DE FRANCE

75013 PARIS, FRANCIA



Katia
KATIA SALAMANCA DE
TRADUCTORA OFICIAL
PES. MINJUSTICIA 3289

DURACION DE LA SOCIEDAD: HASTA MAYO 18, 2093
FECHA DE CIERRE DE CUENTAS EL 31 DE DICIEMBRE

CONSTITUCION:

PRESENTACION DEL ACTA: MAYO 17 1994, No. 011745, ANTE EL
REGRISTRADOR DEL TRIBUNAL COMERCIAL DE NANTERRE
PUBLICACION LEGAL: MAYO 12, 1994, LA GAZETTE DU PALAIS

TRANSFERIDO DE NANTERRE

PRESENTACION DEL ACTA EN LA SECRETARIA DE PARIS EL 11 DE ENERO
1999 NUMERO 000450
PUBLICACION LEGAL DE LA NUEVA SEDE: DICIEMBRE 24, 1998 LE
PUBLICATERUR LEGAL.

ADMINISTRACION

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA

SR. DEHECQ, JEAN-FRANCOIS

FECHA NACIMIENTO: ENERO 1, 1940
LUGAR DE NACIMIENTO: 44000 NANTES
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 28, RUE ADRIEN-MOISANT

DIRECTOR

DIRECCION:

78400 CHATEAUFRANCA
11 NOV 2000
L'OREAL
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
14, RUE ROYALE

[Signature]
KATIA SALAMANCA DE
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

9

75008 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No:

R.C.S B632012100
REPRESENTADO POR: SR. SOMNOTET, MICHEL PIERRE RAOUL
FECHA NACIMIENTO: FEBRERO 6, 1940
LUGAR NACIMIENTO: 37110 CHÂTEAU RENAULT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 52 AVENUE BOSQUET
75007 PARIS, FRANCIA

FUNCIONARIO EJECUTIVO JEFE & DIRECTOR

SR. GUÉRIN, HERVÉ BERNARD LUCIEN
FECHA NACIMIENTO: JULIO 4, 1941
LUGAR NACIMIENTO: RABAT
PAIS: MARRUECOS
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 17, AVENUE DE MADRID
92200 NEULLY-SUR-SEINE, FRANCIA

DIRECTOR: SR. BARBIER DE CASERRE, RENE PAUL
FECHA NACIMIENTO: JULIO 3, 1940
LUGAR NACIMIENTO: 22770 LANCIEUX
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 26, RUE BARBET-DE-JOUY


KATIA SALAMANCÁ
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINISTERIO 3268

10

75007 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. CASTRES SAINT-MARTIN, PIERRE HENRI
JOSEPH GUY

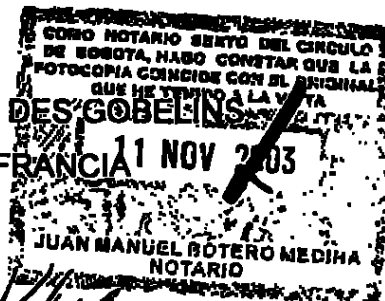
FECHA NACIMIENTO: ABRIL 12, 1936
LUGAR NACIMIENTO: 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 11, RUE DE PORTO-RICHE
92190 MEUDON, FRANCIA

DIRECTOR: ELF AQUITAINE S.A.
DIRECCIÓN: TOUR ELF
2, PLACE DE LA COUPOLE
LA DEFENSE 6
92400 COURBEVOIE, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:

R.C.S. B 552120784

REPRESENTADO POR: SR. LEON, JEAN-PAUL EMMANUEL
FECHA DE NACIMIENTO: JULIO 27, 1937
LUGAR NACIMIENTO: 75016 PARIS 16TH ARRONDISSEMENT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 10^{BIS}, AVENUE DES Gobelins
75005 PARIS, FRANCIA



KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

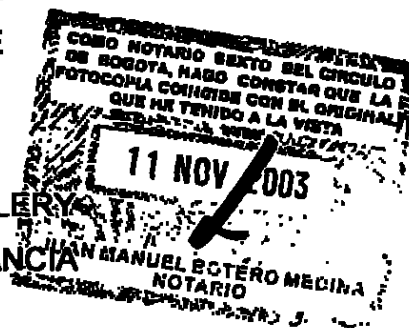
fp

11

DIRECTOR: SR. DE GENNES, PIERRE GILLES ROBERT
YVES
FECHA DE NACIMIENTO: OCTUBRE 24, 1932
LUGAR NACIMIENTO: 75016 PARIS 16TH ARRONDISSEMENT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 10, RUE VAUQUELIN
75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. OWEN JONES, LINDSAY HARWOOD
FECHA DE NACIMIENTO: MARZO 17, 1946
LUGAR NACIMIENTO: WALLASEY
PAIS: REINO UNIDO
NACIONALIDAD: BRITANICA
DIRECCIÓN: 14, RUE ROYALE
75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. WEYMULLER, STANISLAS BRUNO HENRI
ERNEST
FECHA DE NACIMIENTO: SEPTIEMBRE 5, 1948
LUGAR NACIMIENTO: 68100 MULHOUSE
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 12, RUE PAUL-VALÉRY
75005 PARIS, FRANCIA



DIRECTOR: SR. CASTAIGNE, ROBERT MARIE PAUL
FECHA DE NACIMIENTO: ABRIL 27, 1946

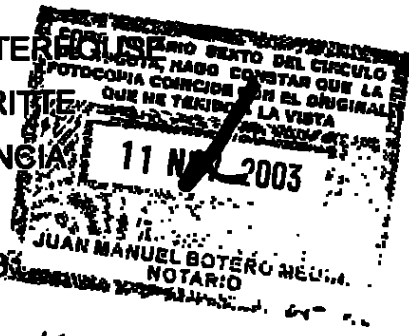
Katia
KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

LUGAR NACIMIENTO: 52100 ST DIZIER
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 8, AVENUE CHARLES DE GAULLE
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

DIRECTOR: SR. DESMAREST THIERRY
FECHA DE NACIMIENTO: DICIEMBRE 18, 1945
LUGAR NACIMIENTO: 75012 PARIS, 12TH ARRONDISSEMENT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 189 BOULEVARD SAINT GERMAIN
75007 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL TITULAR
ERNST & YOUNG AUDIT S.A.
DIRECCION: 4 RUE AUBER
75009 PARIS, FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. B344366315

AUDITOR LEGAL TITULAR
BEFEC-PRICE WATERHOUSE
DIRECCIÓN: 11, RUE MARGUERITE
75017 PARIS, FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. B672006483




KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

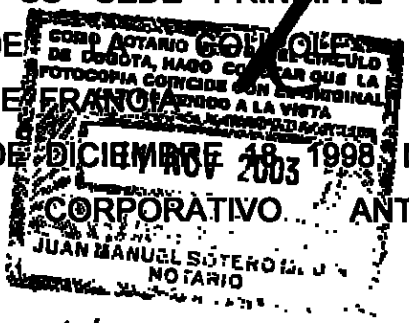
SR. PERRIN, BRUNO
FECHA NACIMIENTO: DICIEMBRE 3, 1955
LUGAR NACIMIENTO: NUEVA YORK
PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 100, RUE RAYMOND-LOSSERAND
75014 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

SR. DENIZEAU, JACQUES
FECHA NACIMIENTO: OCTUBRE 23, 1949
LUGAR NACIMIENTO: 49 ANGERS
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 11, RUE MARGUERITTE
75017 PARIS, FRANCIA

INFORMACION RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA COMPAÑIA: ESTA COMPAÑIA, YA CONSTITUIDA, TRANFIERE SU SEDE PRINCIPAL DE 2, PLACE DE COURBEVOIE 92400 COURBEVOIE FRANCIA A PARTIR DE DICIEMBRE 18, 1998 No. DE REGISTRO CORPORATIVO ANTERIOR 94B02598



Katia
KATIA SALAMANCA DE ABREU
INTERPRETORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3282

18

ORIGEN DEL NEGOCIO: ESTABLECIMIENTO

ACTIVIDAD CORPORATIVA: TOMA DE INTERESES Y DE PARTICIPACIONES EN TODAS LAS EMPRESAS O SOCIEDADES ESPECIALMENTE EN LOS SECTORES DE LA SALUD Y DE LA QUIMICA FINA, DE LA TERAPEUTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICION Y DE LAS BIOINDUSTRIAS.

DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA

COMIENZO DE LA OPERACION MAYO 11, 1994

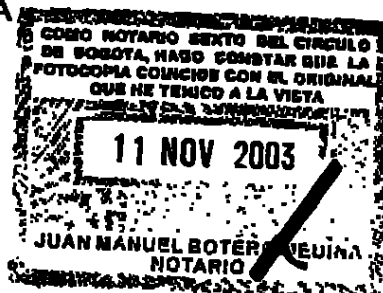
MODO DE OPERACION DIRECTA

OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO 1999
OBSERVACION No. 81033

LA COMPAÑIA NO MANTIENE NINGUNA ACTIVIDAD EN LA ANTIGUA SEDE PRINCIPAL

FECHA: 16 DE JUNIO 1999
OBSERVACION No. 16154



Katja
KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

15

COMPAÑÍA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

NOMBRE CORPORATIVO: SANOFI
ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANONIMA
SEDE PRINCIPAL: 174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. 732 059 332

FECHA: JUNIO 29, 1999

OBSERVACION No. 18854

COMPAÑÍA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

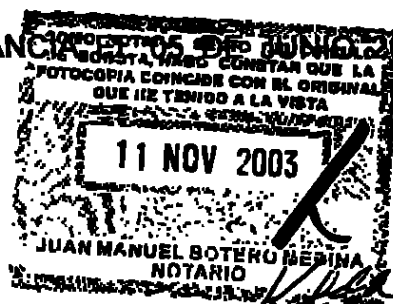
NOMBRE CORPORATIVO: SYNTHELABO
ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANONIMA
SEDE PRINCIPAL: 22, AVENUE GALILEE
92350 LE PLESSIS-ROBINSON,
FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:
R.C.S. B572 140 945

EXTRACTO EXPEDIDO EN PARIS, FRANCIA EL 05 DE JUNIO 2001, EN 4 PAGINAS.

EL REGISTRADOR,

Firma (en blanco)

DERECHOS DE REGISTRO DEL TRIBUNAL



KATIA SALAMANCA DE AREU
INTERPRETE OFICIAL
REC. MINJUSTICIA 3288

16

(Decreto 86.1098 de Octubre 10, 1986)

antes de impuestos: 0.00 FRF

EXTRACTO DE REGISTRO CORPORATIVO

EXTRACTO DE MAYO 31, 2001

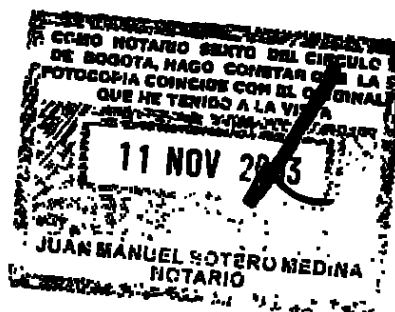
0.00% V.A.T.: 0.00 FRF

I.E. Total excluidos impuestos: 0.00 FRF

TODA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO, AUN CERTIFICADA COMO
AUTENTICA Y PRECISA, NO TIENE VALIDEZ

===== FIN DEL EXTRACTO =====


KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCCION OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288



17

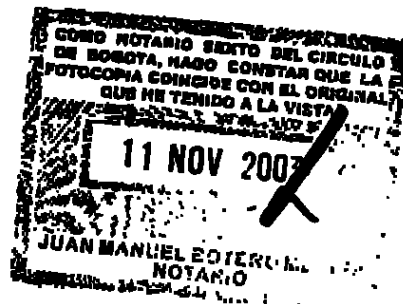
SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO
EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO


KATIA SALAMANCA DE ARREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288



17

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. República Francesa

El presente acto público

2. ha sido firmado por (nombre ilegible)

3. actuando en su condición de (ilegible)

4. lleva el sello de (ilegible)

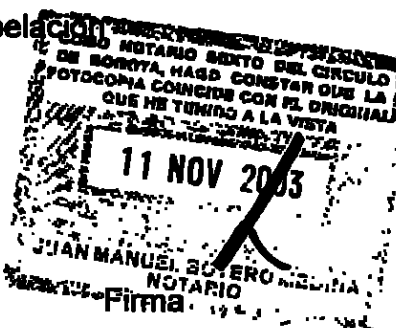
CERTIFICADO

5. En París, el 9/10/01

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No. 69147

9. Sello de la Corte de Apelación de París.



Firmado: (firma ilegible)

Katia Saizamanka de Abreu
KATIA SAIZAMANKA DE ABREU
OFICIAL
RES. P. JUSTICIA 3788

El abajo firmante.

SANOFI-SYNTHELABO, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia,
con domicilio en

174 avenue de France, 75013 Paris, France

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

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces competentes pudiendo transar, someterse a árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno, cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado el 14 de Agosto de 2001

Vu pour certification matérielle de la signature de M. Christophe LELIEUR apposée ci - contre

The undersigned,

SANOFI-SYNTHELABO, a corporation organized and existing under the laws of France,

of

174 avenue de France, 75013 Paris, France.

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

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case, of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this Tuesday August 14th, 2001

Christophe LELIEUR - Trademark Lawyer
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

19

19

19

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. — République Française
Le présent acte public
2. — a été signé par *M. KOENIG*
3. — agissant en qualité de *Notaire*
4. — est revêtu du sceau de *Notaire*

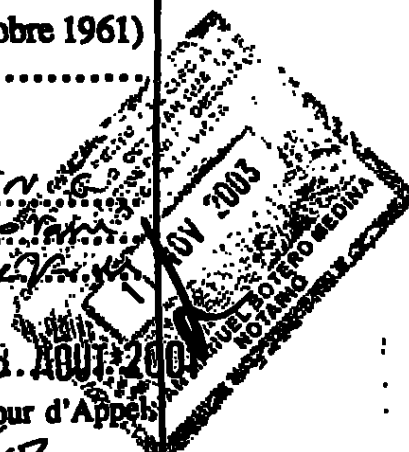
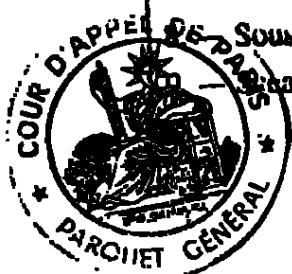
ATTESTE

5. — à Paris le *23 AOUT 2003*
7. — Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

Sous N° *55794/07*

Le signature

B



SANOFI-SYNTHELABO

Société Anonyme au capital de 1 462 286 436 €
Siège social : 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

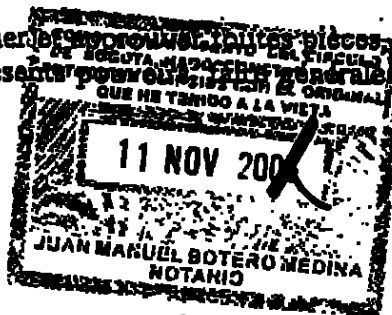
SUBDELEGATION DE POUVOIRS

Directeur Juridique, dûment habilité à l'effet des présentes par délégation de pouvoirs en date du 19 mai 1999 de Monsieur Jean-François DEHECQ, Président du conseil d'administration de la société SANOFI-SYNTHELABO,

subdélègue à Christophe LELIEUR, Juriste au Département « Marques », salarié de la SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, société anonyme au capital de 26 216 576 Euros, ayant son siège social 174, avenue de France 75013 PARIS - France - étant précisé que la société SANOFI-SYNTHELABO GROUPE est détenue à 100 % par la société SANOFI-SYNTHELABO, afin qu'il en fasse usage au nom et pour le compte de la société SANOFI-SYNTHELABO, les pouvoirs de :

- requérir de l'Institut National de la Propriété Industrielle, ou de tout office ou bureau étranger national ou supranational, le dépôt et l'enregistrement de toute marque, tout modèle, dessin, sigle, logotype, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'obtenir leur enregistrement ;
- signer tout document nécessaire au dépôt, à la conservation et à toute procédure relative aux marques et modèles, y compris notamment la procédure d'opposition, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'assurer le maintien en vigueur, la protection, la défense ou le retrait desdits marques et modèles.

Et, en conséquence, présenter toutes requêtes, signer toutes pièces, verser toutes taxes, retirer tous titres, substituer tout ou partie des présentes par tout autre moyen, et généralement tout ce qui est utile pour l'exécution de la présente délégation.



EXTRAIT K B I S

21

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE :
R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 09 SEPTEMBRE 2001

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.462.883.492 EUR

ADRESSE DU SIEGE
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION

DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU
TRIBUNAL DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

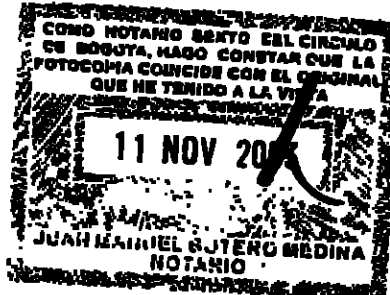
TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR
LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS
FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR SOMNOLET MICHEL PIERRE RAOUL NE(E) LE 06 02 1940 A
CHATEAU RENAULT 37110 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT
52 AV BOSQUET 75007 PARIS



PAGE 01

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

41

EXTRAIT K B I S

22

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS
FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT
92100 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE- 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10
BIS AVENUE DES Gobelins 75005 PARIS

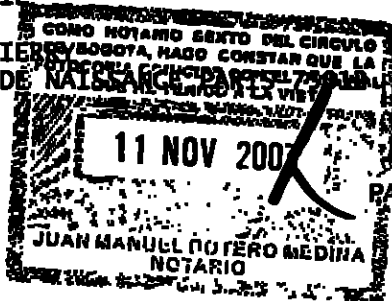
ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS
ROYAUME-UNI
NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100
PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
2 PCE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTAIGNE ROBERT MARIE PAUL
NE(E) LE 27 AVRIL 1946 COMMUNE DE NAISSANCE ST DIZIER 52100 PAYS
FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
2 PCE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DESMAREST THIERRY
NE(E) LE 18 DECEMBRE 1945 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 12 PAYS FRANCE



PAGE 02

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

42

EXTRAIT K B I S

23

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

NATIONALITE FRANCAISE
2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST & YOUNG AUDIT
4 R AUBER 75009 PARIS
NO RCS PARIS B344366315

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR COLL PIERRE
NE(E) LE 15 DECEMBRE 1954 COMMUNE DE NAISSANCE OUAGADOUGOU PAYS
BURKINA FASO
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94802598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS
TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE
ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE
LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

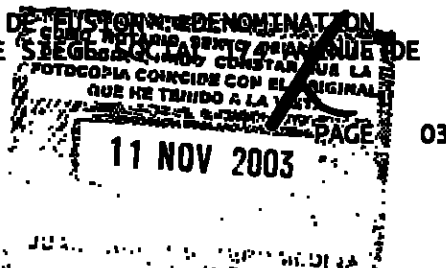
DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033
LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION-DENOMINATION
DE SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME



Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

23



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Empresas Controladas por el Estado

25

Expediente No		04062934	No de Folia
Item		No de unidades.	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	4	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: no contiene nada			

Folio 25: Arte Final
Folio 26: Extracto de
Publicacion

Folio 27: Tarjeta
Autor

Folio 28 Tarjeta
Tematica

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente SSL0046/JL	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/FR 03/00004	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03/01/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 07/01/2002
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

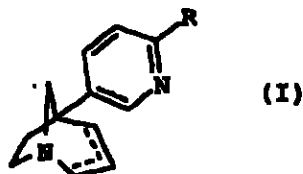
☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/00004

Item III. Texto del Abreviado (sigue del punto 5 de la primera hoja)

Compuestos que responden a la fórmula general (I)



en la cual R representa o bien un átomo de halógeno o un grupo fenilo sustituido por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, amino, trifluorometilo, clano, hidroxilo, acetilo o metilendioxi, o bien un grupo piridinilo, o bien un grupo tienilo, o bien un grupo indolilo, o un grupo pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alcoxi (C_1-C_6). Por otra parte, entre los dos enlaces carbono-carbono representados por , uno es simple y el otro puede ser simple o doble. Los compuestos de la invención son ligandos de los receptores nicotínicos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/00004

28

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CIB 7 C07D471/08 A61K31/439 A61P25/00 //(C07D471/08,221:00,
209:00)

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CBI) o según la clasificación nacional y la CBI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 5 817 679 A (SHEN ET AL.) 6 de octubre de 1998 (1998-10-06) ejemplo 87	1,3
A	W0 00 34279 A (SANOFI SYNTELABO) 15 de junio de 2000 (2000-06-15) página 15, línea 5- línea 10; reivindicación 1	1,3
A	W0 00 34284 A (SANOFI SYNTELABO) 15 de junio de 2000 (2000-06-15) página 18, línea 8 línea 12; reivindicación 1	1,3

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

14 de abril de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/05/2003

Nombre y dirección de correo de ISA/US

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Alfaro Faus, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/00004

29

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5817679 A	06-10-1998	AU 708112 B2 AU 3540695 A CA 2196979 A1 CN 1163613 A,B EP 0778835 A1 HU 77938 A2 JP 2002504883 T US 6255490 B1 WO 9606093 A1 AU 695682 B2 AU 6497194 A CA 2159723 A1 CN 1133045 A,B EP 0691971 A1 HU 74380 A2 JP 8511768 T WO 9422868 A1 US 6060473 A	29-07-1999 14-03-1996 29-02-1996 29-10-1997 18-06-1997 30-11-1998 12-02-2002 03-07-2001 29-02-1996 20-08-1998 24-10-1994 13-10-1994 09-10-1996 17-01-1996 30-12-1996 10-12-1996 13-10-1994 09-05-2000
WO 0034279 A	15-06-2000	FR 2786770 A1 AU 1393000 A EP 1135389 A1 WO 0034279 A1 JP 2002531565 T US 6407095 B1	09-06-2000 26-06-2000 26-09-2001 15-06-2000 24-09-2002 18-06-2002
WO 0034284 A	15-06-2000	FR 2786769 A1 AU 1392900 A EP 1144413 A1 WO 0034284 A1 JP 2002531568 T	09-06-2000 26-06-2000 17-10-2001 15-06-2000 24-09-2002

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0046/JL	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 03/ 00004	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03/01/2003	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 07/01/2002
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listing des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listing des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listing des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☒ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

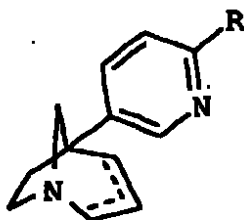
☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

Cadre III TEXTE DE L'ABREGE (suite du point 5 de la première feuille)

Composés répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle R représente soit un atome d'halogène ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, acétyle ou méthylènedioxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe thiényle, soit un groupe indolyle, ou un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alcoxy, sachant que, parmi les deux liaisons carbone-carbone représentées par , l'une est simple et l'autre peut être simple ou double.

les composés de l'invention sont des ligands pour les récepteurs nicotiniques.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/08 A61K31/439 A61P25/00 //(C07D471/08,221:00, 209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 817 679 A (SHEN ET AL.) 6 octobre 1998 (1998-10-06) exemple 87	1,3
A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 juin 2000 (2000-06-15) page 15, ligne 5 - ligne 10; revendication 1	1,3
A	WO 00 34284 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 juin 2000 (2000-06-15) page 18, ligne 8 - ligne 12; revendication 1	1,3



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 avril 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/05/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 03/00004

33

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5817679	A	06-10-1998	AU 708112 B2	29-07-1999
			AU 3540695 A	14-03-1996
			CA 2196979 A1	29-02-1996
			CN 1163613 A ,B	29-10-1997
			EP 0778835 A1	18-06-1997
			HU 77938 A2	30-11-1998
			JP 2002504883 T	12-02-2002
			US 6255490 B1	03-07-2001
			WO 9606093 A1	29-02-1996
			AU 695682 B2	20-08-1998
			AU 6497194 A	24-10-1994
			CA 2159723 A1	13-10-1994
			CN 1133045 A ,B	09-10-1996
			EP 0691971 A1	17-01-1996
			HU 74380 A2	30-12-1996
			JP 8511768 T	10-12-1996
			WO 9422868 A1	13-10-1994
			US 6060473 A	09-05-2000
WO 0034279	A	15-06-2000	FR 2786770 A1	09-06-2000
			AU 1393000 A	26-06-2000
			EP 1135389 A1	26-09-2001
			WO 0034279 A1	15-06-2000
			JP 2002531565 T	24-09-2002
			US 6407095 B1	18-06-2002
WO 0034284	A	15-06-2000	FR 2786769 A1	09-06-2000
			AU 1392900 A	26-06-2000
			EP 1144413 A1	17-10-2001
			WO 0034284 A1	15-06-2000
			JP 2002531568 T	24-09-2002

**DOCUMENTOS ANEXOS AL REPORTE DE
BÚSQUEDA
INTERNACIONAL**

1. US 5,817,679 (06-10-1998)
2. WO 00/34279 (15-06-2000)
3. WO 00/34284 (15-06-2000)



US005817679A

United States Patent [19]

Shen et al.

[11] Patent Number: 5,817,679

[45] Date of Patent: Oct. 6, 1998

[54] 7-AZABICYCLO[2.2.1]-HEPTANE AND
-HEPTENE DERIVATIVES AS
CHOLINERGIC RECEPTOR LIGANDS

[75] Inventors: T. Y. Shen, Charlottesville; W. Dean
Harman, Earlysville; Duo Fei Huang,
Charlottesville, all of Va.; Javier
Gonzalez, Casselberry, Fla.

[73] Assignee: University of Virginia, Charlottesville,
Va.

[21] Appl. No.: 296,463

[22] Filed: Aug. 25, 1994

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 41,445, filed as PCT/US94/
03573 Apr. 1, 1994, abandoned.

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/44; C07D 413/04;
C07D 401/04; C07D 417/04

[52] U.S. Cl. 514/339; 546/268.1; 546/276.7;
548/127; 548/131; 548/125; 548/136; 548/143;
548/214; 548/247; 548/254; 548/255; 548/267.2;
514/359; 514/361; 514/363; 514/364; 514/372;
514/378; 514/381

[58] Field of Search 548/131, 127,
548/136, 143, 125, 214, 247, 254, 255;
546/268.1, 276.7; 514/372, 339, 359, 364,
361, 363, 378, 383, 381

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,835,162	5/1989	Abood	514/305
4,910,193	3/1990	Buchheit	514/216
4,940,703	7/1990	Baker et al.	514/210
4,966,916	10/1990	Abood	514/534
4,992,436	2/1991	Baker et al.	514/215
5,104,989	4/1992	Cottrell et al.	546/112
5,106,853	4/1992	Showell et al.	514/299
5,124,460	6/1992	Humphrey	548/131
5,128,118	7/1992	Carroll et al.	424/1.85

5,219,860	6/1993	Chambers et al.	514/278
5,227,385	7/1993	Caldwell et al.	514/304
5,242,927	9/1993	Baker et al.	514/299
5,242,930	9/1993	Baker et al.	514/305
5,256,671	10/1993	Ladduwahetty et al.	514/305
5,260,293	11/1993	Baker et al.	514/214
5,288,730	2/1994	Baker et al.	514/305
5,314,899	5/1994	Daly et al.	514/339
5,324,723	6/1994	Baker et al.	514/212
5,405,853	4/1995	Baker et al.	514/299
5,426,106	6/1995	Kudagowski et al.	514/233
5,432,177	7/1995	Baker et al.	514/253
5,444,074	8/1995	Baker et al.	514/326
5,451,588	9/1995	Baker et al.	514/323
5,459,270	10/1995	Williams et al.	546/152
5,461,063	10/1995	Kelleher et al.	514/312

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

93128161	11/1994	Japan
93178500	1/1995	Japan
WO 93 18037	9/1993	WIPO
WO 94/04152	3/1994	WIPO
WO 94/07489	4/1994	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Baker and Saunders, "Central Muscarinic Ligands and Receptors," *Ann. Rep. in Med. Chem.* Chapter 4, 24:31-39 (1989).

Bittoun, "Recurrent aphthous ulcers and nicotine," *Med. J. Australia*, 154:471-472 (1991).

Bradley, "Frog Venom Cocktail Yields A One-Handed Pain-killer," *Science* 261:1117 (1993).

(List continued on next page.)

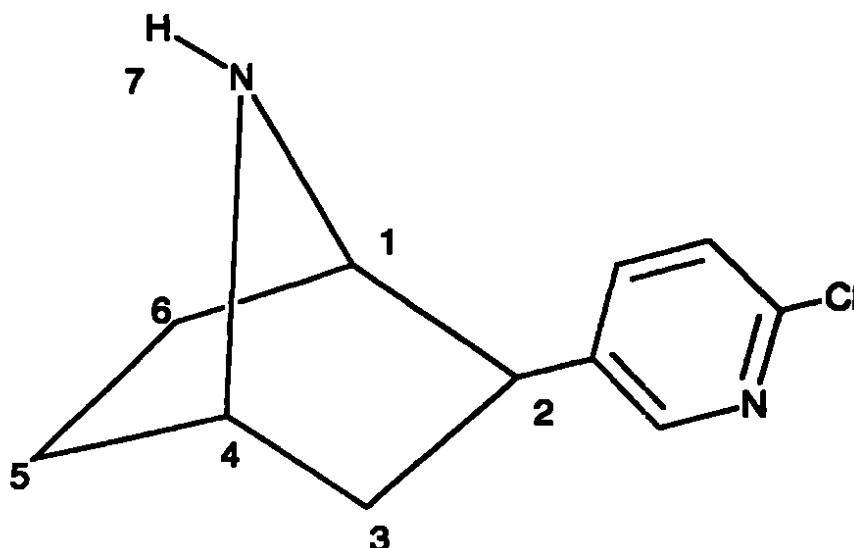
Primary Examiner—Alan L. Rotman

Attorney, Agent, or Firm—Kilpatrick Stockton LLP

[57] ABSTRACT

7-Aza-bicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene derivatives are disclosed that can be administered to a mammal, including a human, to treat disorders associated with a decrease or increase in cholinergic activity.

19 Claims, 7 Drawing Sheets



OTHER PUBLICATIONS

- Chen, et al., "Synthesis of the Epibatidine Ring System from Pyrroles via Their Pentaamminecobalt(II) Complexes," *Am. Chem. Soc. Meeting*, Denver, Colorado (Mar. 28, 1993-Apr. 2, 1993).
- Christensen, et al., "Antinociceptive effects of the stereoisomers of nicotine given intrathecally in spinal rats," *J. Neural. Transm. GenSec.*, 80:189-194 (1990).
- Cooley, et al., "Effect of pCPA on Nicotine-Induced Analgesia," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 36:413-415 (1990).
- Devor and Isenberg, "Nicotine and Tourette's Syndrome," *Lancet*, 2:1046 (1989).
- Duvoisin, "Cholinergic-Anticholinergic Antagonism in Parkinsonism," *Arch. Neurol.* 17:124-136 (1967).
- Ehringer and Hornykiewicz, "Verteilung Von Noradrenalin Und Dopamin (3-Hydroxytyramin) Im Gehirn Des Menschen Und Ihr Verhalten Bei Erkrankungen Des Extrapyramidalen Systems," *Klin. Wochenschr.*, 38:1236-1239 (1960).
- Fisher, et al., "Epibatidine, An Alkaloid From the Poison Frog *Epipedobates tricolor*, Is a Powerful Ganglionic Depolarizing Agent," *J. of Pharm. and Exp. Therap.* 270:702-707 (1994).
- Fletcher, et al., "The Synthesis of (+) and (-) Epibatidine," *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1216-1218 (1993).
- Glassman and Covey, "Future Trends in the Pharmacological Treatment of Smoking Cessation" *Drugs*, 40(1): 1-5 (1990).
- Goldstein and Shen, "Dual Inhibitors of Platelet Activating Factor and 5-Lipoxygenase II. Novel 2,4-Diaryl-1,3-dithiolanes with Iron-Chelating Functionalities," *Med. Chem. Res.*, 2:451-456 (1992).
- Goldstein and Shen, "Dual Inhibitors of Platelet Activating Factor and 5-Lipoxygenase I. 2,4-Diaryl-1,3-dithiolanes," *Med. Chem. Res.*, 2:443-450 (1992).
- Gopalakrishnan and Sullivan, "Targeting Nicotinic Cholinergic Receptors," *Drug News & Perspectives*, 7(7):444-448 (1994).
- Grunberg, et al., "Effects of nicotine on body weight and food consumption in rats," *Psychopharmacology*, 83:93-98 (1984).
- Huang and Shen, "A Versatile Total Synthesis of Epibatidine and Analogs," *Tet. Lett.*, 34:4477-4480 (1993).
- Janson, et al., "Chronic nicotine treatment partly protects against the 1-methyl-4-phenyl-2,3,6-tetrahydropyridine-induced degeneration of nigrostriatal dopamine neurons in the black mouse," *Acta Physiol. Scand.*, 132:589-591 (1988).
- Janson, et al., "GM1 ganglioside protects against the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced degeneration of nigrostriatal neurons in the black mouse," *Acta Physiol. Scand.*, 132:587-588 (1988).
- Jarvik, "Beneficial effects of nicotine," *Br. J. of Addiction* 86:571-575 (1991).
- Jick et al., "Cigarette Smoking and Ulcerative Colitis," *N. Engl. J. Med.*, 308(5):261-263 (1983).
- Kaye and Soreff, "The Psychiatrist's Role, Responses, and Responsibilities When a Patient Commits Suicide," *Am. J. Psychiatry*, 148(6):739-743 (1991).
- Kruw, et al., "Homoccephatidines, syn-6-and syn-5(6-Chloro-3-pyridyl)isoquinuclidines. Potent Nicotinic Receptor Ligands," *Tetrahedron Letters* (In Press 1996).
- Lashner et al., "Testing Nicotine Gum for Ulcerative Colitis Patients," *Digest. Dis. Sci.*, 35(7):827-832 (1990).
- Lichtensteiger, et al., "A Quantitative Correlation Between Single Unit Activity and Fluorescence Intensity of Dopamine Neurones in Zona Compacta of Substantia Nigra, as Demonstrated Under the Influence of Nicotine and Physostigmine," *Brain Res.*, 117:85-103 (1976).
- Moll, *Brit Med. J.*, 1: 1079 (1926).
- Moss et al., "Nicotine and Cannabinoids as Adjuncts to Neuroleptics in the Treatment of Tourette Syndrome and Other Motor Disorders," *Life Sciences*, 44:1521-1525 (1989).
- Numa et al., "Molecular Structure of the Nicotinic Acetylcholine Receptor," *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 48:57-69 (1983).
- Reavill, "Action of nicotine on dopamine pathways and implications for Parkinson's disease," *Nicotine Psychopharmacology*, (Wonnacott, et al., Editors, Oxford University Press, 9:307-340 (1990).
- Russell, et al., "Theoretical Background and Clinical Use of Nicotine Chewing Gum," *National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series* 110-130 (1985).
- Sabley et al., "Antinociceptive Effects of Central and Systemic Administration of Nicotine in the Rat," *Psychopharmacology*, 65:279-283 (1979).
- Sanberg et al., "Nicotine potentiates the effects of haloperidol in animals and in patients with Tourette syndrome," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 43:19-23 (1989).
- Spande, et al., "Epibatidine: A Novel(Chloropyridyl) Azabicycloheptane with Potent Analgesic Activity from an Ecuadorian Poison Frog," *Org. Chem.* 5:332-335 (1992).
- Steinbach and Iffune, "How many kinds of nicotinic acetylcholine receptor are there?" *Trends Neurosci.*, 12:3-6 (1989).
- Taylor, "Agents Acting at the Neuromuscular Junction and Autonomic Ganglia," *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (Goodman and Gilman, Editors, Pergamon Press, 9:166-186 (1990).
- Tobin et al., "Cigarette Smoking and Inflammatory Bowel Disease," *Gastroenterology*, 93:316-321 (1987).
- Tripathi et al., "Nicotine-Induced Antinociception in Rats and Mice: Correlation with Nicotine Brain Levels," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 221(1):91-96 (1982).
- Volle, *Pharmacology of Ganglionic Transmission*, Kharkevich, D.A., ed., Springer-Verlag, Berlin, pp. 281-312 (1980).
- Williams, et al., "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," *Drug News & Perspectives* 7(4):205-223 (1994).
- Adamus, et al., "Phase I Clinical Trials with WAL2014, A New Muscarinic Agonist for the Treatment of Alzheimer's Disease," *Life Sciences*, 56(11/12):883-890 (1995) (Elsevier Sciences, Ltd., Editors).
- Ainsworth and Hackler, "Alkyl-1,3,4-oxadiazoles," *J. Org. Chem.*, 31:3442-3444 (1966).
- Badio and Daly, "Epibatidine, a Potent Analgetic and Nicotinic Agonist," *Mol. Pharmacol.*, 45(1):563-569 (1994).
- Barnes, et al., "Tiotropium Bromide (Ba 679 BR), a Novel, Long-Acting Muscarinic Antagonist for the Treatment of Obstructive Airways Disease," *Life Sciences*, 56(11/12):853-859 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Burgen, "The Background of the Muscarinic System," *Life Sciences*, 56(11/12):801-806 (1995)(Elsevier Science, Ltd., Editors).

36

- Burke, et al., "Construction of a Molecular Shape Analysis-Three-Dimensional Quantitative Structure-Analysis Relationship for an Analog Series of Pyridobenzodiazepine Inhibitors of Muscarinic 2 and 3 Receptors," *J. Med. Chem.*, 37:3775-3788 (1994).
- Clayton and Regan, "A Total Synthesis of (+/-) Epibatidine," *Tetrahedron Letters*, 34(46):7493-7496 (1993).
- Ehlert and Thomas, "Functional Role of M₂ Muscarinic Receptors in the Guinea Pig Ileum," *Life Sciences*, 56(11/12):965-971 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Feriani, et al., "Cholinergic Agents Structurally Related to Furthrethonium. 2. Synthesis and Antimuscarinic Activity of a Series of N-[5-[(1'-Substituted-acetoxy)methyl]-2-furfuryl]dialkylamines," *J. Med. Chem.*, 37:4278-4287 (1994).
- Flynn, et al., "Differential Alterations in Muscarinic Receptor Subtypes in Alzheimer's Disease: Implications for Cholinergic-Based Therapies," *Life Sciences*, 56(11/12):868-876 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Fraser and Lee, "Regulation of Muscarinic Receptor Expression by Changes in mRNA Stability," *Life Science*, 56(11/12):899-906 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Garvey, et al., "Synthesis and in Vitro Characterization of Novel Amino Terminally Modified Oxotremorine Derivatives for Brain Muscarinic Receptors," *J. Med. Chem.*, 35:1550-1557 (1992).
- Garvey, et al., "Novel Isoxazoles which Interact with Brain Cholinergic Channel Receptors Have Intrinsic Cognitive Enhancing and Anxiolytic Activities," *J. Med. Chem.*, 37:1055-1059 (1994).
- Hackzell, et al., "Quinuclidin-2-ENE-Based Muscarinic Antagonists," *Life Sciences*, 56(11/12):831-836 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Hamilton, et al., "Molecular Analysis of the Regulation of Muscarinic Receptor Expression and Function," *Life Sciences*, 56(11/12):939-943 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Larock and Johnson, "Palladium-catalysed Intermolecular Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes," *J. Chem. Soc.*, 1368-1370 (1989).
- Hersuch and Levey, "Diverse Pre- and Post-Synaptic Expression of m1-m4 Muscarinic Receptor Proteins in Neurons and Afferents in the Rat Neostriatum," *Life Sciences*, 56(11/12):931-938 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Hille, et al., "Multiple G-Protein-Coupled Pathways Inhibit N-Type Ca Channels of Neurons," *Life Sciences*, 56(11/12):989-992 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Hirschberg, et al., "Kinetic and Biophysical Analysis of the m2 Muscarinic Receptor," *Life Sciences*, 56(11/12):907-913 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Hosey, et al., "Multiple Mechanisms Involving Protein Phosphorylation are Linked to Desensitization of Muscarinic Receptors," *Life Sciences*, 56(11/12):951-955 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Hulme, et al., "The Role of Charge Interactions in Muscarinic Agonist Binding, and Receptor-Response Coupling," *Life Sciences*, 56(11/12):891-898 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Jacobi, et al., "Bis Heteroannulation. 2. Oxazole Alcohols from the Interaction of Lithiomethyl Isocyanide with Lactones. A Novel Synthesis of Evodone," *J. Org. Chem.*, 46:2065-2069 (1981).
- Jacobson, et al., "Molecular Probes for Muscarinic Receptors: Functionalized Congeners of Selective Muscarinic Antagonists," *Life Sciences*, 56(11/12):823-830 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Jaen, et al., "In Vitro and In Vivo Evaluation of the Subtype-Selective Muscarinic Agonist PD 151832," *Life Sciences*, 56(11/12):845-852 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Jenden, et al., "Summary and Closing Comments," *Life Sciences*, 56(11/12):993-1000 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Kellar, "Epibatidine: Its Pharmacological Actions and Utility for Studying Neuronal Nicotinic Receptors," *Neurotransmissions*, XI(4):1-5 (1995).
- Kilbinger, et al., "Prejunctional Muscarinic Receptors Regulating Neurotransmitter Release in Airways," *Life Sciences*, 56(11/12):981-987 (1995).
- Lambrecht, et al., "The Design and Pharmacology of Novel Selective Muscarinic Agonists and Antagonists," *Life Sciences*, 56(11/12):815-822 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Li, et al., "The Analgesic Effect of Epibatidine and Isomers," *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, 3(12):2759-2764 (1993).
- McPherson, et al., "Resolution and in Vitro and Initial in Vivo Evaluation of Isomers of Iodine-125-Labeled 1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl α -Hydroxy- α -(1-iodo-1-propen-3-yl)- α -phenylacetate: A High-Affinity Ligand for the Muscarinic Receptor," *J. Med. Chem.*, 38:3908-3917 (1995).
- Melchiorre, et al., "The Design of Novel Methoctramine-Related Tetraamines as Muscarinic Receptor Subtype Selective Antagonists," *Life Sciences*, 56(11/12):837-844 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Onali and Olinas, "Bimodal Regulation of cyclic Amp by Muscarinic Receptors Involvement of Multiple G Proteins and Different Forms of Adenylyl Cyclase," *Life Sciences*, 56(11/12):973-980 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Orlek, et al., "Design and Synthesis of Novel Muscarinic Agonists Containing the 1,2,4-Triazine Ring as an Ester Bioisostere," *Bioorgan. & Med. Chem. Letters*, 4(12):1411-1414 (1994).
- Peralta, "Dual Modulation of a Potassium Channel by the M1 Muscarinic and B2-Adrenergic Receptors," *Life Sciences*, 56(11/12):957-964 (1995).
- Qian, et al., "Acetylcholine Muscarinic Receptor Regulations of the RAS/RAF/MAP Kinase Pathway," *Life Sciences*, 56(11/12):945-949 (1995).
- Rhodes and Thomas, "Nicotine Treatment in Ulcerative Colitis," *Drugs*, 49(2):157-160 (1995).
- Sauerberg, et al., "Muscarinic Agonists as Analgesics. Antinociceptive Activity Versus M₁ Activity: SAR of Alkylthio-TZTP's Related 1,2,5-Thiadiazole Analogs," *Life Sciences*, 56(11/12):807-814 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Schwarz, et al., "Mutations of Aspartate 103 in the Hm2 Receptor and Alterations in Receptor Binding Properties of Muscarinic Agonists," *Life Sciences*, 56(11/12):923-929 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Showell, et al., "L-696,986: A Functionally Selective and Potent Muscarinic M₁ Receptor Partial Agonist," *Med. Chem. Res.*, 3(3):171-177 (1993).
- Takamoto, et al., "Synthesis and Structure-Activity Studies of a Series of Spirooxazodine-2,4-diones: 4-Oxa Analogues of the Muscarinic Agonist 2-Ethyl-8-methyl-2,8-diazaspiro[4.5]decane-1,3-dione," *J. Med. Chem.*, 36:2292-2299 (1993).

39

- Ward, et al., "Functionally Selective M_1 Muscarinic Agonists. 3. Side Chains and Azacycles Contributing to Functional Muscarinic Selectivity among Pyrazinylazacycles," *J. Med. Chem.*, 38:3469-3481 (1995).
- Wess, et al., "Muscarinic Acetylcholine Receptors: Structural Basis of Ligand Binding and G Protein Coupling," *Life Sciences*, 56(11/12):915-922 (1995) (Elsevier Science, Ltd., Editors).
- Abstracts of Poster Presentations Nos. 1-97, "The Otto Loewi New Investigator Awards for 1995," *Life Sciences*, 56(11/12):1001-1002 (1995).
- Altenbach, H.J., et al., *Chem. Ber.* vol. 124, p. 791 (1991).
- Altenbach, H.J., et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 21, No. 10, p. 778 (1992).
- Baldio, B. and Daly, J.W., "Epibatidine. A potent analgesic and nicotinic agonist," *FASEB Journal*, 1994, 8(4-5):A875.
- Mol. Pharmacol.*, 1994, 45:563-569.
- Barnal, R.C., McCulloch, A.W., and McInnes, A.G., *Can. J. Chem.*, vol. 47, p. 2391 (1969).
- Barber, A., Gottschlich, R., "Opioid Agonists and Antagonists: An Evaluation of Their Peripheral Actions in Inflammation," *Medicinal Research Review*, vol. 12, No. 5, pp. 525-562 (Sep. 1992).
- Bhattacharya, S.N., et al., *Organomet. Chem. Synth.*, vol. 1, p. 145 (1970).
- Broka, C.A., "Total Synthesis of Epibatidine," *Tet. Lett.*, vol. 34, No. 20, pp. 3251-3254 (1993).
- Cordone, R., et al., " π -Heterocyclic Complexes of Pentaamminecobalt(II) and the Metal-Induced Cycloaddition of Pyrrole and Maleic Anhydride," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 111, pp. 5969-5970 (1989).
- Corey, E.J., et al., "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)- and (-)-epibatidine," *J. Org. Chem.*, vol. 58, No. 21 (Oct. 8, 1983) pp. 5600-5602.
- Daly, J.W., Tokuyama, T., Fujiwara, T., Highet, R., and Karle, I.L., *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 102, p. 830 (1980).
- Davis, A.P., and Whitham, G.H., *J.C.S. Comm.*, p. 639 (1980).
- Donnini, G.P., Just, G. J., *Heterocycl. Chem.*, vol. 14, p. 1423 (1977).
- Drew, M.G.B., George, A.V., Isaacs, N.S., Rzepa, H.S., *J.C.S. Perkins Trans I*, p. 1277 (1985).
- Dukat, M., et al., "Epibatidine: A very high affinity nicotine-receptor ligand," *Medicinal Chem. Res.*, 1994, 4:131-139.
- Fletcher, S., et al., "Total synthesis and determination of the absolute configuration of epibatidine," *J. Org. Chem.*, 1994, 59(7):1771-1778.
- Fraser, et al., *Can. J. Chem.*, vol. 48, p. 2065 (1970).
- Gabel, N.W., "Diels-Alder Reactions of 1-Carbomethoxy-pyrroles and Dimethyl Acetylenedicarboxylate," *J. Org. Chem.*, vol. 27, p. 301, (1962).
- Gonzalez, J., et al., "Dearomatization of Anilines via Complexation to Pentaamminecobalt(II): A Novel [2+2+2] Michael-Ring-Closure Reaction of an n^2 -Coordinated Aniline," *Am. Chem. Soc. Mtg.*, 205th ACS National Meeting, Denver CO, Mar. 1993.
- Hodges, L.M., et al., " η^2 -Pyrrole Complexes as Synthons to Alkaloid Derivatives," *J. Org. Chem.*, 58, 5788-4790 (1993).
- Huang, D.F., et al., "A Versatile Total Synthesis of Epibatidine and Analogs," *Tetrahedron Letters*, 58:28 4477-4480 (1993).
- Julia, M., Paris, J.M., *Tetrahedron Letters*, vol. 49, 4833 (1973).
- Jung, M.E., et al., "Intramolecular Diels-Alder Chemistry of Pyrroles," *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1984) Leitchworth GB pp. 630-632.
- Kuhar, M.J., et al., "3- β -(4-iodophenyl)-tropan-2- β -carboxylic acid methyl ester tartrate and Related Compounds as Cocaine Receptor-Binding Ligands," *Chem. Abst.*, vol. 116, No. 7 (1992) 55131n.
- Kotsuki, H., et al., *Heterocycles*, vol. 19, p. 1915 (1982).
- Kricka, L.J., and Vernon, J.M., *Adv. in Heterocycl. Chem.*, vol. 16, p. 87 (1974).
- Lee, J.W. and Oh, D.Y., *Synlett*, p. 290 (1990).
- Myers, W.H., et al., "Tautomerizations, Protonations, and Electrophilic Additions of n^2 -Coordinated Pyrroles," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 114, No. 14, pp. 5684-5692 (1992).
- Qian, C., et al., "Epibatidine is a nicotinic analgesic," *European J. Pharmacology*, 1993, 250(3):R-13-14.
- Sakamoto, T., et al., *Synthesis*, p. 312, (1983).
- Sawyer, J.S. and Narayanan, B.A., *Syn. Comm.*, vol. 13, p. 135 (1983).
- Sheppard, et al., "3-(2-(3-Pyridinyl) thiazolidin-4-oyl) Indoles, a Novel Series of Platelet Activating Factor Antagonists," *J. Med. Chem.*, 37:2011-2032 (1994).
- Spande, et al., "Epibatidine: A Novel (Chloropyridyl) azabicycloheptane with Potent Analgesic Activity from an Ecuadorian Poison Frog," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 114, pp. 3475-3478 (1992).
- Stinson, S., "Osmium(III) Found to Disrupt Aromaticity," *Chemical and Engineering News*, pp. 27-30 (Nov. 1992).
- Thomsen, M.W., Handwerker, B.M., Kalzm S.A., and Belser, R.B., *J. Org. Chem.*, vol. 53, p. 906 (1988).
- Toube, T.P., *Pyrroles*, Part 2, (Jones, R. A., ed.) John Wiley, New York, pp. 92-95 (1992).
- Trost, B.M., et al., *Tetrahedron Lett.*, p. 3477 (1976).
- Wani, M.C., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 94, p. 3631 (1972).

32

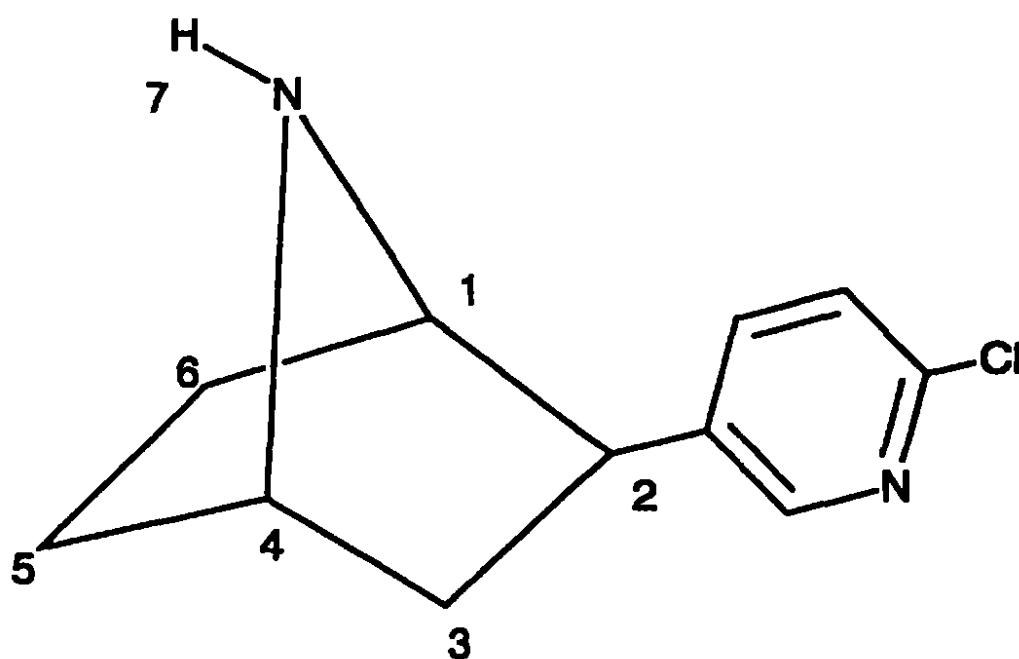


FIGURE 1

110

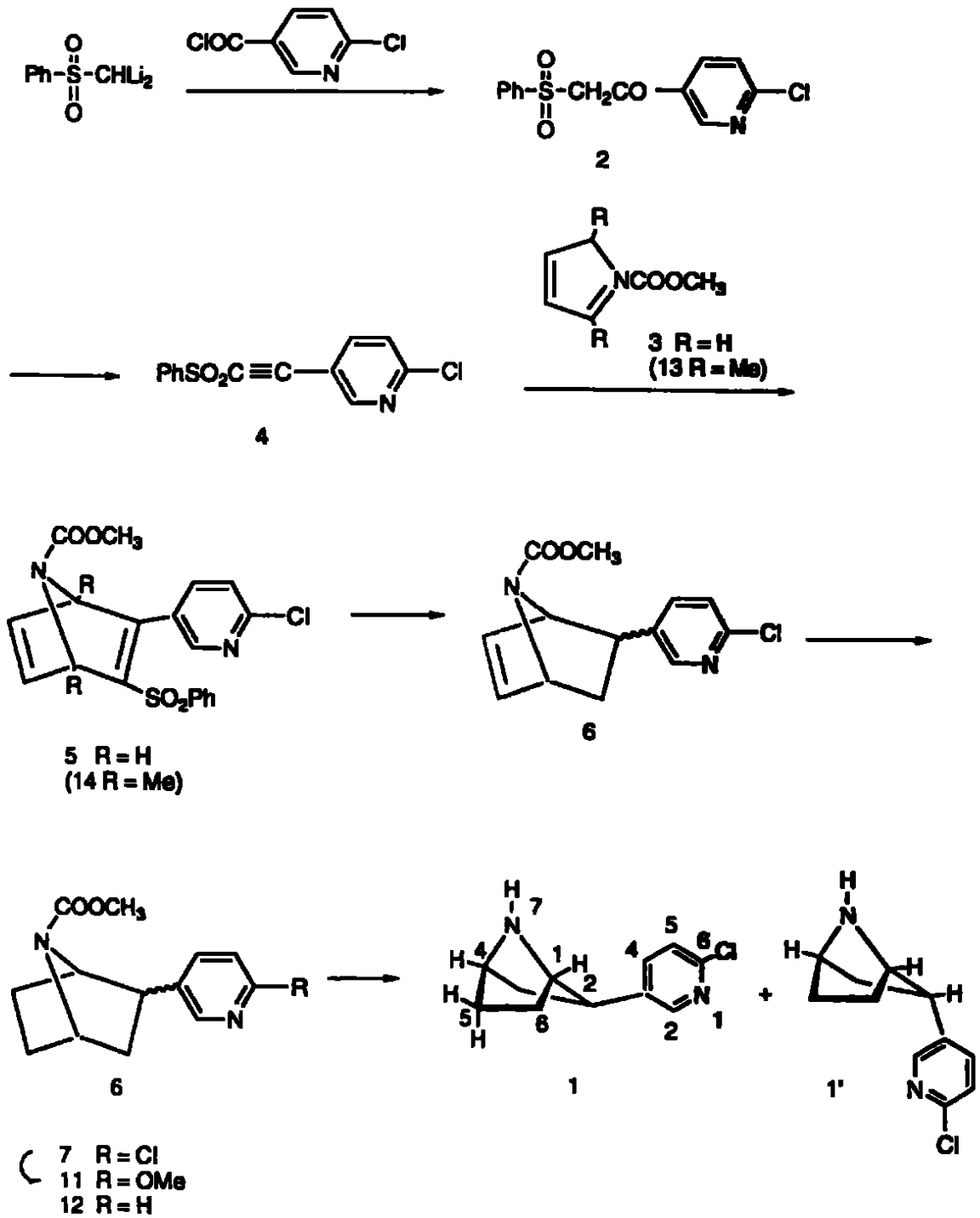


FIGURE 2A

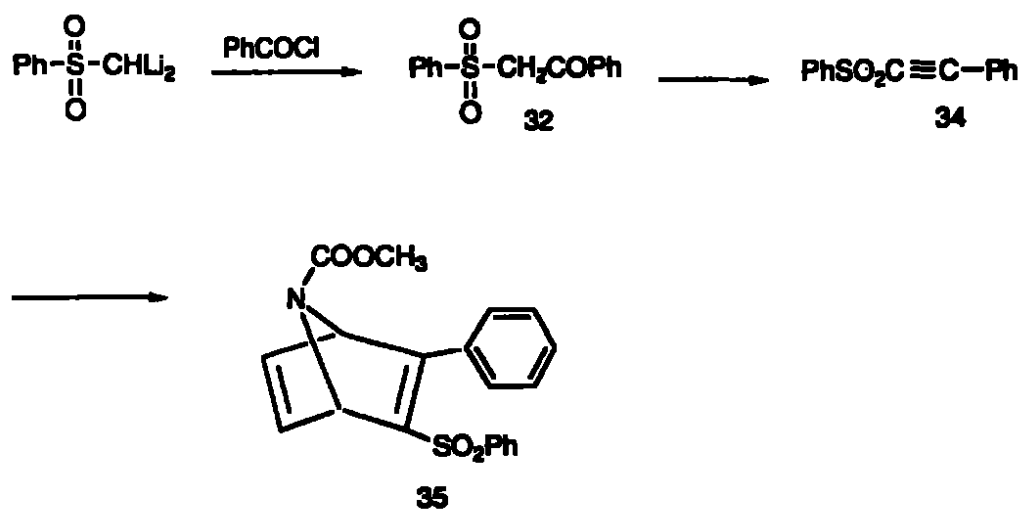


FIGURE 2B

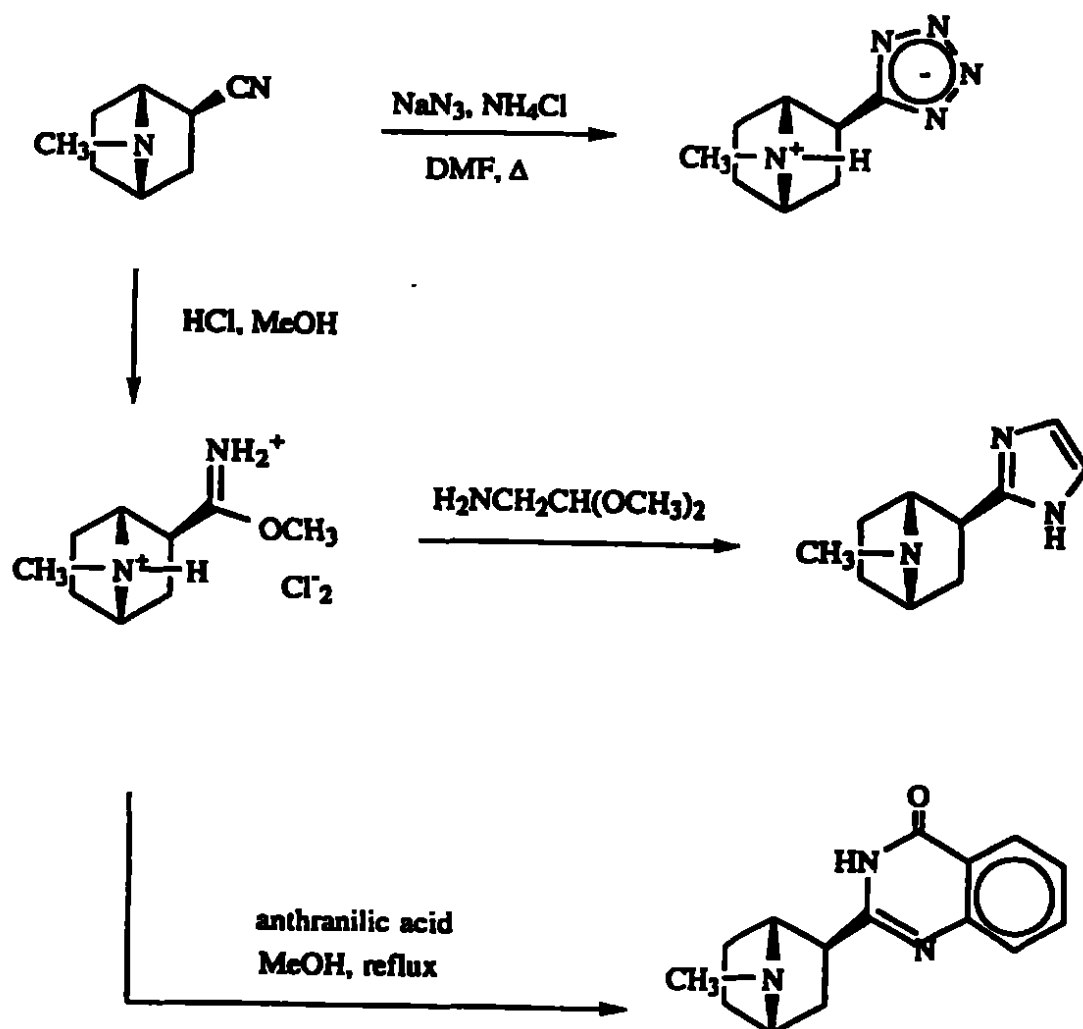


FIGURE 3

39

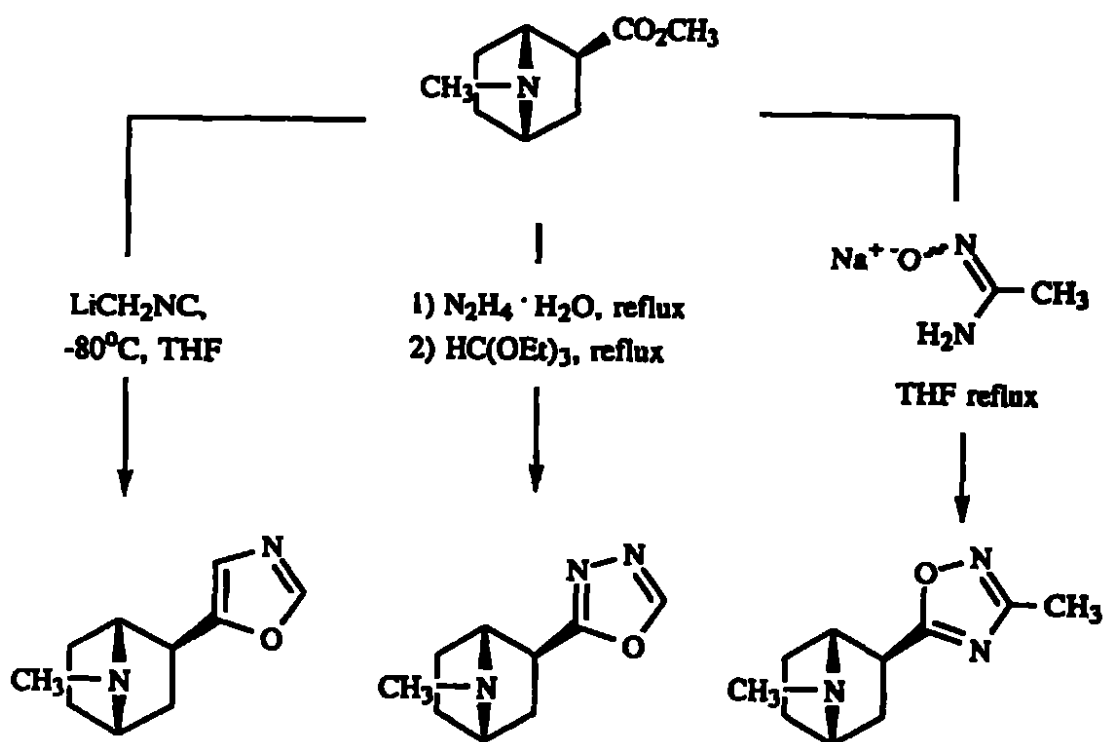


FIGURE 4

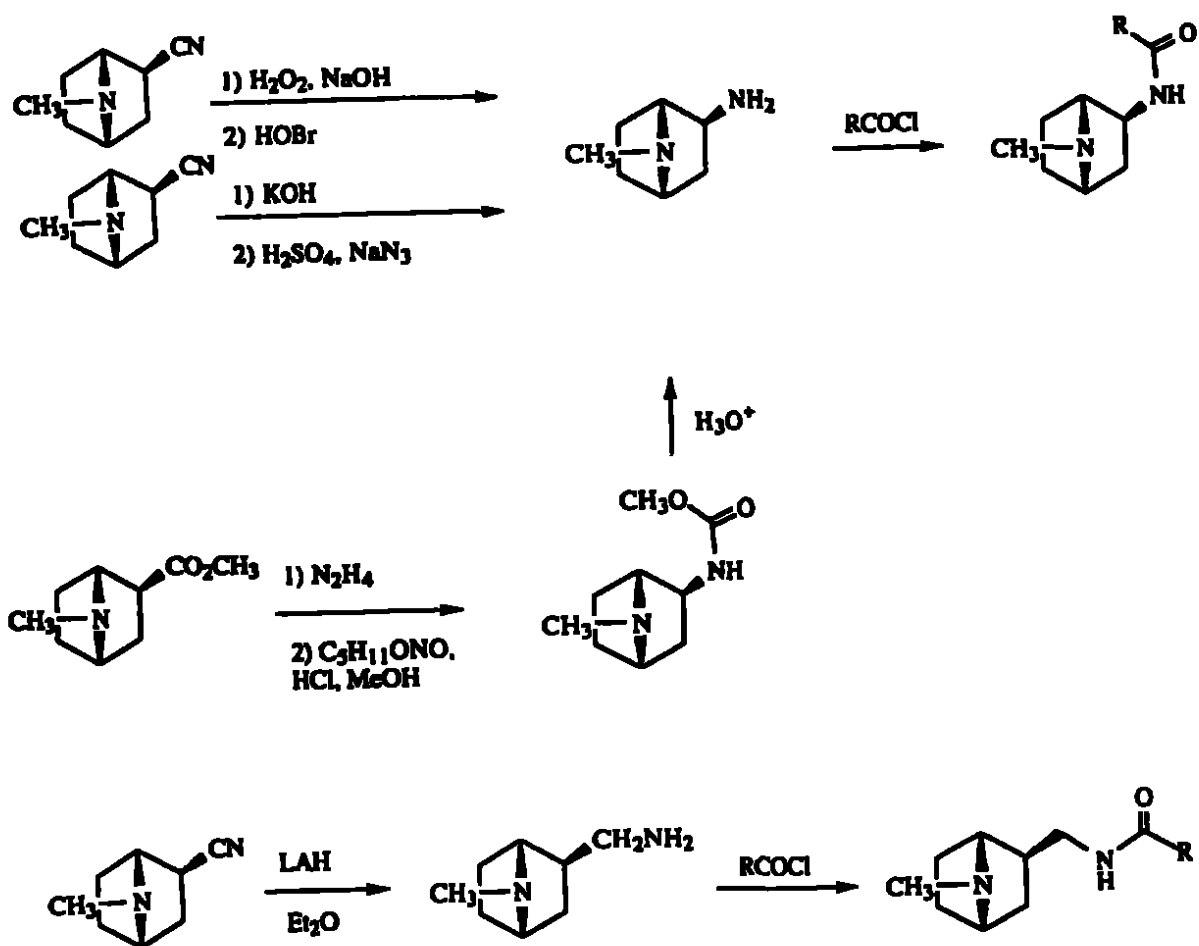


FIGURE 5

40

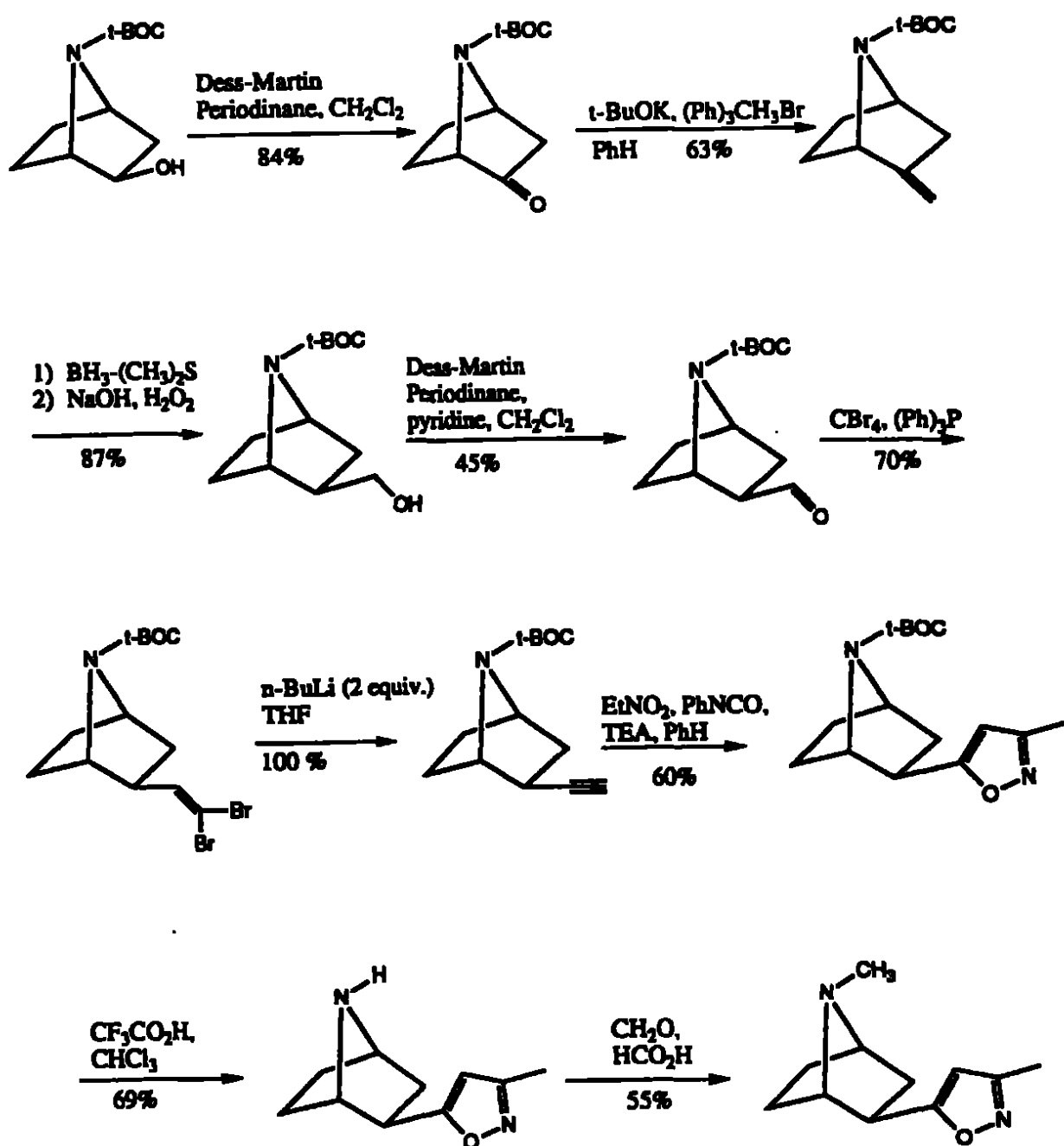


FIGURE 6

43

7-AZABICYCLO[2.2.1]-HEPTANE AND -HEPTENE DERIVATIVES AS CHOLINERGIC RECEPTOR LIGANDS

This invention is a continuation-in-part of U.S. patent application Ser. No. 08/041,445, filed on Apr. 1, 1993, now abandoned, entitled "7-Azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene Derivatives as Analgesics and Anti-inflammatory agents" and PCT application no. PCT/US 94/03573, filed on Apr. 1, 1994, entitled "7-Azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene Derivatives as Analgesics and Anti-inflammatory Agents".

This invention is in the area of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane and -heptene derivatives and their method of manufacture and pharmaceutical use.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Opiates, and in particular, morphine, are routinely administered for the treatment of moderate to severe pain. Agents that are less potent than morphine, such as codeine, mixed agonist-antagonist opioids, and non-opiate analgesics, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) are often used to relieve mild to moderate pain. Because of the well-known side effects of opiates, including chemical dependence and respiratory depression, there is a strong need for a non-opiate based analgesic for moderate to severe pain that would equal or exceed the potency of opiate analgesics, yet lack the serious side effects associated with the administration of opiates.

Spande, et al., reported in 1992 that a potent nonopiate analgesic had been isolated from the skins of the Ecuadorian poison frog, *Epipedobates tricolor*. Spande, et al., 1992 *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3475-3478. The structure of the compound was determined by mass spectroscopy, infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance as exo-2-(2-chloro-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (see FIG. 1). The compound, which was named epibatidine, is the first member of the class of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane compounds to be found in nature. Limited pharmacological evaluation of epibatidine indicated that it is approximately 500 times more potent than morphine in eliciting the Straub-tail response, and that this effect is not reversed by the opiate antagonist naloxone. In the hot plate analgesia assay, epibatidine is approximately 200 times as potent as morphine. It has also been determined that epibatidine has a negligible affinity for opiate receptors (1/8000 times that of morphine). Based on this data, it appears that epibatidine is a very potent analgesic that acts via a non-opiate mechanism.

In 1993, it was reported that epibatidine is a nicotinic cholinergic receptor agonist. Qian, C.; Li, T.; Shen, T. Y.; Liberine, G. L.; Eckman, J.; Biftu, T.; Ip, S. Epibatidine is a nicotinic analgesic. *European J. Pharmacology*, 1993, 250(3):R-13-14; Fletcher, S.; Baker, R.; Chambers, M. M.; Herbert, R. H.; Hobbs, S. C.; Thomas, S. R.; Veerler, H. M.; Watt, A. P.; Ball, R. G. Total synthesis and determination of the absolute configuration of epibatidine. *J. Org. Chem.*, 1994, 59(7):1771-1778; Baldio, B.; Daly, J. W.; Epibatidine. A potent analgesic and nicotinic agonist. *FASEB Journal*, 1994, 8(4-5):A875. *Mol. Pharmacol.*, 1994, 45:563-569; Dukat, M.; Damaj, M. I.; Glasco, W.; Dumas, D.; May, E. I.; Martin, B. R.; Glennon, R. A. Epibatidine: A very high affinity nicotine-receptor ligand. *Medicinal Chem. Res.*, 1994, 4:131-139.

Cholinergic receptors play an important role in the functioning of muscles, organs and generally in the central nervous system. There are also complex interactions

between cholinergic receptors and the function of receptors of other neurotransmitters such as dopamine, serotonin and catecholamines.

Acetylcholine (ACh) serves as the neurotransmitter at all autonomic ganglia, at the postganglionic parasympathetic nerve endings, and at the postganglionic sympathetic nerve endings innervating the eccrine sweat glands. Different receptors for ACh exist on the postganglionic neurons within the autonomic ganglia and at the postjunctional autonomic effector sites. Those within the autonomic ganglia and adrenal medulla are stimulated predominantly by nicotine and are known as nicotinic receptors. Those on autonomic effector cells are stimulated primarily by the alkaloid muscarine and are known as muscarinic receptors.

The nicotinic receptors of autonomic ganglia and skeletal muscle are not homogenous because they can be blocked by different antagonists. For example, d-tubocurarine effectively blocks nicotinic responses in skeletal muscle, whereas hexamethonium and mecamylamine are more effective in blocking nicotinic responses in autonomic ganglia. The nicotinic cholinergic receptors are named the N_M and N_N receptors, respectively.

Muscarinic receptors are divided into at least four subtypes (M-1 through M-4). An M-5 receptor has been cloned in human cells. The M-1 receptor is localized in the central nervous system and perhaps parasympathetic ganglia. The M-2 receptor is the non-neuronal muscarinic receptor on smooth muscle, cardiac muscle and glandular epithelium. Muscarinic receptors can be blocked by administration of atropine. Bethanechol is a selective agonist for the M-2 receptor and pirenzepine is a selective antagonist of the M-1 receptor.

In light of the fact that epibatidine is a strong cholinergic receptor ligand, it would be of interest to provide new 7-azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene derivatives with pharmacological activity.

Therefore, it is an object of the present invention to provide new 7-azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene derivatives with analgesic, anti-inflammatory and other pharmaceutical activities.

It is a further object of the present invention to provide compounds which are cholinergic receptor ligands.

It is still another object of the present invention to provide compounds which are agonists and antagonists of muscarinic and nicotinic receptors.

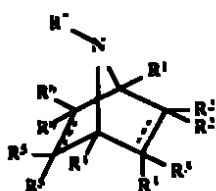
It is still another object of the present invention to provide new methods for the treatment of pain.

It is another object of the present invention to provide compositions and methods for the treatment of cognitive, neurological, and mental disorders, as well as other disorders characterized by decreased or increased cholinergic function.

SUMMARY OF THE INVENTION

7-Azabicyclo[2.2.1]-heptane and -heptene compounds are disclosed of Formula (I):

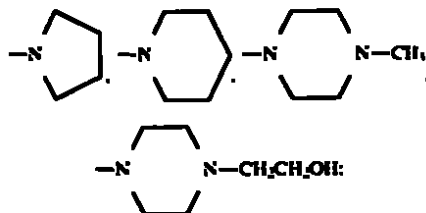
3



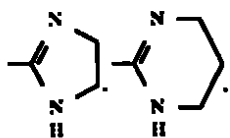
wherein:

R^1 and R^4 are independently hydrogen, alkyl, including CH_3 ; alkylhydroxy, including CH_2OH ; alkyloxyalkyl, including $-CH_2OCH_3$; alkylthioalkyl, including $-CH_2SCH_3$; alkylamino, including $-CH_2NH_2$; alkylaminoalkyl or alkylaminodialkyl, including $CH_2NH(CH_3)$ and $CH_2N(CH_3)_2$; oxyalkyl, including $-OCH_3$; carboalkoxy, including carbomethoxy; allyl, aryl and thioalkyl, including $-SCH_3$;

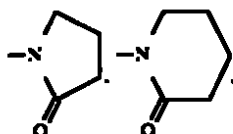
R^3 , R^5 and R^6 are independently hydrogen, alkyl, including $-CH_3$; alkylhydroxy, including $-CH_2OH$; alkyloxyalkyl, including $-CH_2OCH_3$; alkylthioalkyl, including $-CH_2SCH_3$; alkylamino, including $-CH_2NH_2$; alkylaminoalkyl or alkylaminodialkyl, including $CH_2NH(CH_3)$ and $CH_2N(CH_3)_2$; oxyalkyl, including $-OCH_3$; thioalkyl, including $-SCH_3$; halo, including Cl , F ; haloalkyl, including CF_3 ; NH_2 ; alkylamino or dialkylamino, including $-N(CH_3)_2$ and $-NHCH_3$; cyclic dialkylamino, including



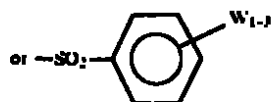
amidine, cyclic amidine including



and their N-alkyl derivatives;



$-CO_2H$; CO_2 alkyl, including $-CO_2CH_3$; $-C(O)alkyl$, including $-C(O)CH_3$; $-CN$; $-C(O)NH_2$; $-C(O)NH(alkyl)$; $-C(O)N(alkyl)_2$, including $-C(O)N(CH_3)_2$; allyl; $-SO_2(alkyl)$; $-SO_2aryl$, including $-SO_2(C_6H_5)$; $-S(O)alkyl$; $-S(O)aryl$, aryl, heteroaryl;



R_5 and R_6 together can be alkylidene or haloalkylidene, including $-CH_2-$ and $-CF_2-$; epoxide ($-O-$);

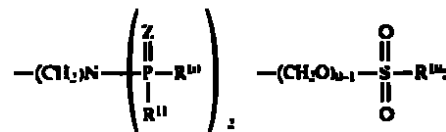
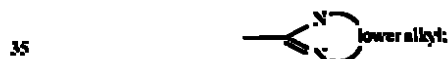
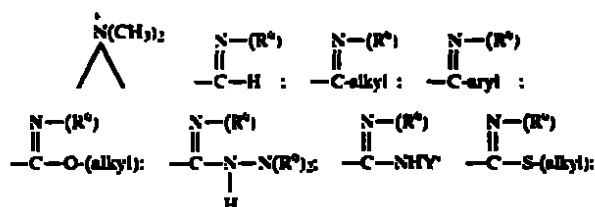
4

episulfide ($-S-$); imino ($-N(alkyl)-$ or $-N(H)-$) or a fused aryl or heteroaryl ring including a fused phenyl ring;

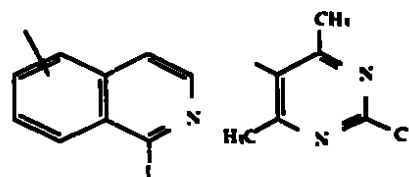
R_2 is independently hydrogen, alkyl, including CH_3 ; alkenyl including $-CH_2-CH=CH_2$; alkylhydroxy, including $-CH_2-OH$; alkyloxyalkyl including $-CH_2-O(alkyl)$; alkylamine, including $-CH_2NH_2$; carboxylate, $C(O)Oalkyl$, including CO_2Me ; $C(O)Oaryl$, $C(O)Oheteroaryl$, $CO_2aralkyl$, $-CN$, $-NH(C(O)R^{12})$, $-CH_2NH(C(O)R^{12})$, Q , $C(O)Q$, $-alkyl(Q)$, $-alkenyl(Q)$, $-alkynyl(Q)$, $-O-(Q)-S-Q$, $-NH-Q$ or $-N(alkyl)-Q$;

R_2 and R_3 together can be $-C(O)-NR^M-C(O)-$ or $CH(OH)-N(R^M)-C(O)-$ wherein R^M can be alkyl, aryl including phenyl, or heteroaryl;

R_7 is hydrogen, alkyl, including CH_3 , or CH_2CH_3 ; alkyl substituted with one or more halogens, including CH_2CH_2Cl ; $-CH_2-(cycloalkyl)$, including $-CH_2-(cyclopropyl)$; $-CH_2CH=CH_2$; $-CH_2CH_2(C_6H_5)$; alkylhydroxy, including CH_2CH_2OH , alkylamino ($alkyl$)₂, including $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, aryl, dialkyl to form a quaternary ammonium including

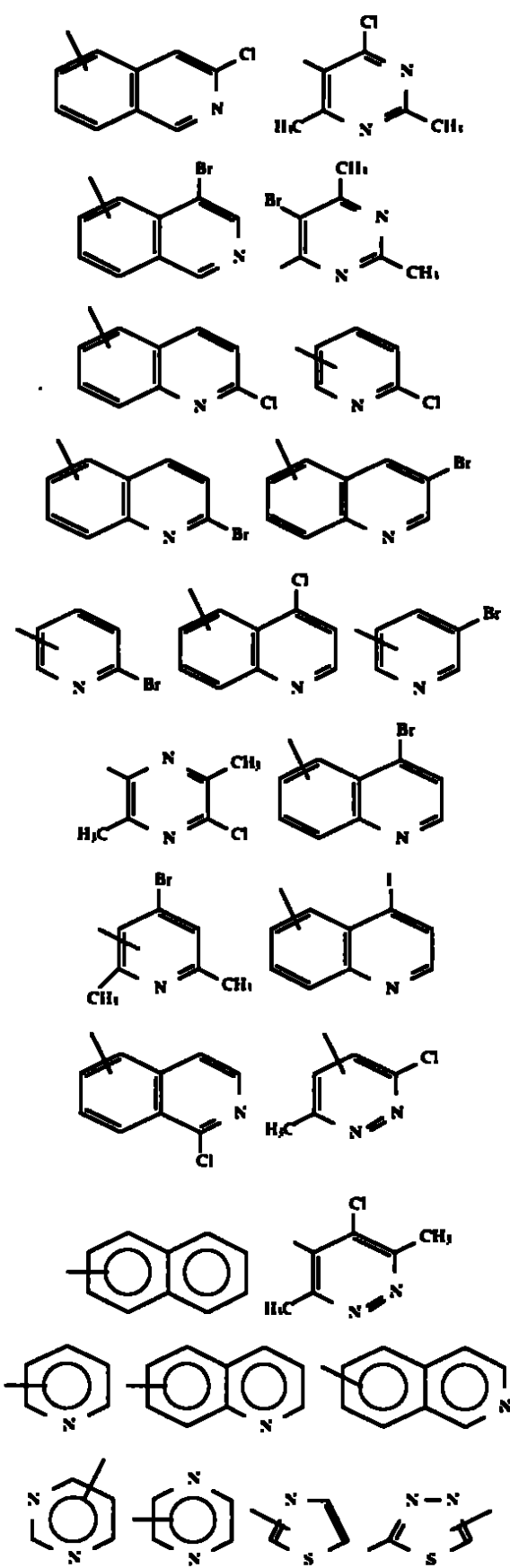
wherein R^9 is hydrogen or alkyl;wherein Y is CN , NO_2 , alkyl, OH , $-Oalkyl$;wherein Z is O or S ;wherein R^{10} and R^{11} are each independently $-O-$, $-OH$, $-Oalkyl$, $-Oaryl$, $-NH_2$, $-NH(alkyl)$, $-N(alkyl)_2$, $-NH(aryl)$ and $-N(aryl)_2$;wherein R^{12} is alkyl, aryl, alkaryl, aralkyl, heteroaryl, alkenyl, alkynyl, and heteroalkyl.

Q is



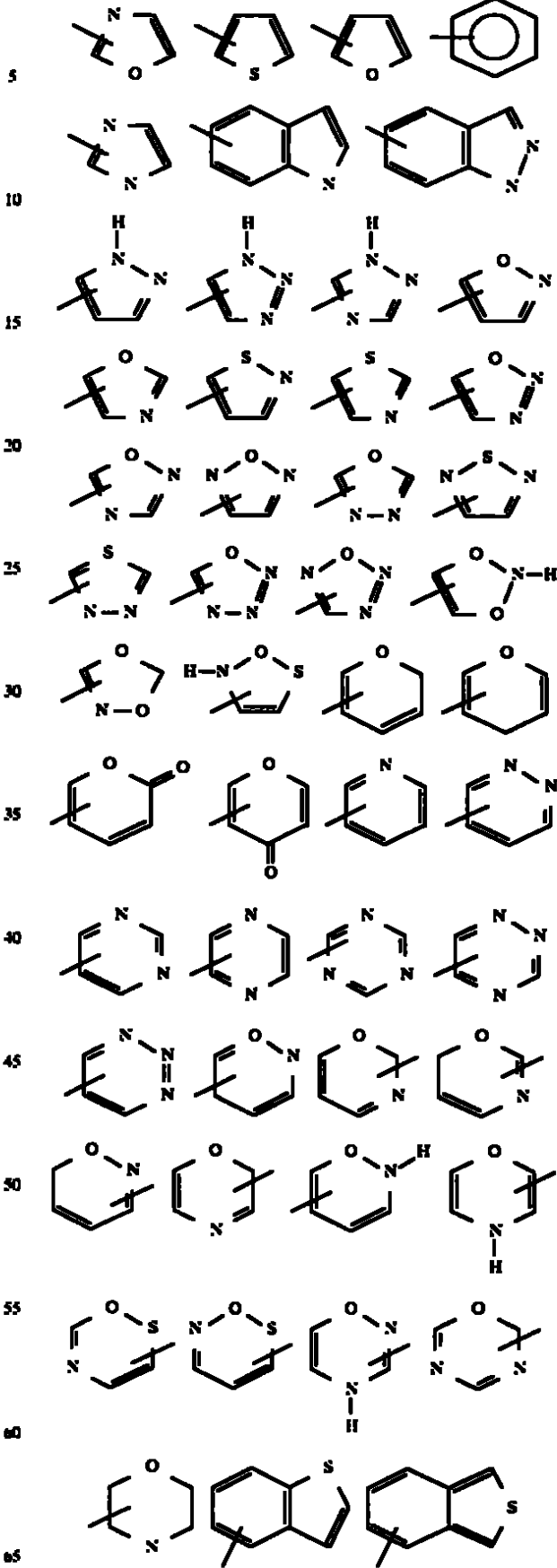
5

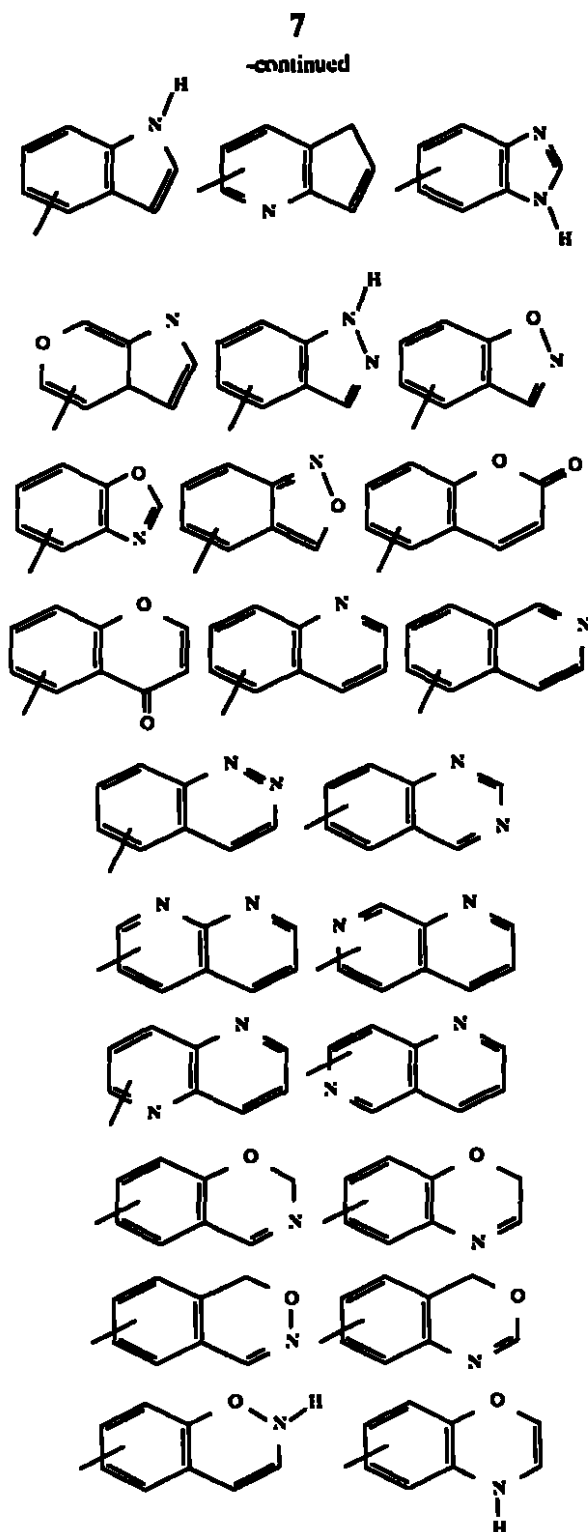
-continued



6

-continued





wherein the Q moiety can be optionally substituted with 1 to 3 W substituents; and W is alkyl, including CH_3 ; halo, including Cl and F; aryl, heteroaryl, OH, oxyalkyl, including $-\text{OCH}_3$; Sfl, thioalkyl, including $-\text{SCH}_3$; $-\text{SO}(\text{alkyl})$ including $-\text{SOCH}_3$; $-\text{SO}_2\text{alkyl}$, including $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$; CF_3 ; CN, alkylenedioxy, including $-\text{methylenedioxy}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alkyl}$, including $-\text{CO}_2\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}(\text{alkyl})$, including $-\text{NHCH}_3$; $-\text{N}(\text{alkyl})_2$,

including $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{NH}(\text{O})\text{alkyl}$, including $-\text{NH}(\text{O})\text{CH}_3$; $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, or $-\text{NHCH}_2\text{aryl}$, including $-\text{NHCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$; $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{aryl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{aralkyl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{alkaryl}$; $-\text{C}(\text{O})\text{heteroaryl}$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{OM}^+$ wherein M is a pharmaceutically acceptable cation; and wherein the - - - indicates an optional double bond.

These compounds are cholinergic receptor ligands, and thus act as nicotinic or muscarinic agonists or antagonists. Therefore, the compounds can also be used in the treatment of cognitive, neurological, and mental disorders, as well as other disorders characterized by decreased or increased cholinergic function.

The selectivity of the selected compound for various receptor subtypes is easily determined by routine in vitro and in vivo pharmacological assays known to those skilled in the art, and described in more detail below. The receptor subtype selectivity is expected to vary based on the substituents on the 7-aza-norbornane or norbornene ring.

Compounds that act as nicotinic receptor agonists have central or peripheral analgesic activity, and, or alternatively, anti-inflammatory activity, and thus can be administered to a mammal, including a human, to treat pain and inflammatory disorders. A method for the treatment of pain is also presented that includes administering an effective amount of the compound or its pharmaceutically acceptable salt or derivative, or mixtures thereof, to a host in need of analgesic therapy, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIG. 1 is an illustration of the chemical structure of exo-2-(2-chloro-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (epibatidine).

FIGS. 2a and 2b are schematic illustrations of processes for the preparation of active compounds through the Diels-Alder reaction of an N-(electron withdrawing substituted) pyrrole with an arylsulfonyl (optionally substituted aryl or heterocyclic) acetylene.

FIG. 3 is a schematic illustration of the synthesis of 7-aza-2-[oxazole and oxadiazole]-bicyclo[2.2.1]heptane from exo-2-carbomethoxy-7-methyl-7-azanorbornane.

FIG. 4 is a schematic illustration of the synthesis of 7-aza-2-[heterocycles]-bicyclo[2.2.1]heptane from exo-2-cyano-7-methyl-7-azanorbornane.

FIG. 5 is a schematic illustration of the conversion of exo-2-carbomethoxy-7-methyl-7-azanorbornane and exo-2-cyano-7-methyl-7-azanorbornane to 7-methyl-7-aza-2-[methylamino and methylacetamido]-bicyclo[2.2.1]heptane.

FIG. 6 is a schematic illustration of the synthesis of 7-methyl-7-aza-2-[isoxazoly]-bicyclo[2.2.1]heptane.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

1. Definitions

The term alkyl, as used herein, refers to a saturated straight, branched, or cyclic (or a combination thereof) hydrocarbon of C_1 to C_{10} , and specifically includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, cyclopentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyclohexyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, heptyl, octyl, nonyl, and decyl.

The term lower alkyl, as used herein, refers to a C_1 to C_6 saturated straight, branched, or cyclic (in the case of C_{3-6}) hydrocarbon, and specifically includes methyl, ethyl, propyl,

isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, cyclopropylmethyl, pentyl, cyclopentyl, cyclohexylmethyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyclohexyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl, and 2,3-dimethylbutyl.

The term alkylamino refers to an amino group that has an alkyl substituent.

The term alkynyl, as referred to herein, refers to a C_2 to C_{10} straight or branched hydrocarbon with at least one triple bond.

The term lower alkynyl, as referred to herein, refers to a C_2 to C_4 alkynyl group, specifically including acetylenyl and propynyl.

The term aryl, as used herein, refers to phenyl, or substituted phenyl, wherein the substituent is halo, alkyl, alkoxy, alkylthio, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, methylenedioxy, cyano, $C(O)(\text{lower alkyl})$, carboxy, CO_2 alkyl, amide, amino, alkylamino and dialkylamino, and wherein the aryl group can have up to 3 substituents.

The term halo, as used herein, includes fluoro, chloro, bromo, and iodo.

The term aralkyl refers to an aryl group with an alkyl substituent.

The term alkaryl refers to an alkyl group that has an aryl substituent, including benzyl, substituted benzyl, phenethyl or substituted phenethyl, wherein the substituents are as defined for aryl groups.

The term heteroaryl or heteroaromatic, as used herein, refers to an aromatic moiety that includes at least one sulfur, oxygen, or nitrogen in the aromatic ring. Nonlimiting examples are furyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, isobenzofuranyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, purinyl, carbazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, isooxazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinazoliny, pyridazinyl, pyrazinyl, cinnoliny, phthalazinyl, quinoxaliny, xanthinyl, hypoxanthinyl, pteridinyl, 5-azacytidinyl, 5-azauracilyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, and pyrazolopyrimidinyl.

The term organic or inorganic anion refers to an organic or inorganic moiety that carries a negative charge and can be used as the negative portion of a salt.

The term "pharmaceutically acceptable cation" refers to an organic or inorganic moiety that carries a positive charge and that can be administered in association with a pharmaceutical agent, for example, as a counteraction in a salt.

The term enantiomerically enriched composition or compound refers to a composition or compound that includes at least 95%, and typically 98, 99, or 100 by weight of a single enantiomer of the compound.

The term pharmaceutically active derivative refers to any compound that upon administration to the recipient, is capable of providing directly or indirectly, the compounds disclosed herein.

As used herein, the term dipolarophile refers to a compound or moiety that reacts with a dipolar species to form a cycloaddition product.

As used herein, the term dienophile refers to a compound or moiety that reacts with a diene to form a cycloaddition product.

As used herein, the term η refers to a pi-orbital complex of an unsaturated compound with a metal, and wherein the superscript after the η refers to the number of sp^2 carbon atoms bonded to the metal.

The term electron withdrawing substituent as used herein refers to a substituent that pulls electron density from the moiety to which it is attached through induction or resonance.

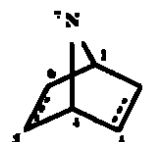
nance. A wide variety of electron withdrawing substituents are well known to those skilled in organic synthesis.

II. Examples of Active Compounds

7-Azabicyclo[2.2.1]heptane and -heptene derivatives of Formula (I) are provided that are cholinergic receptor ligands. These compounds typically act as nicotinic or muscarinic receptor agonists or antagonists. The compounds can be used in the treatment of cognitive, neurological, and mental disorders, as well as other disorders characterized by decreased or increased cholinergic function.

Some of the compounds have central and peripheral analgesic and, or alternatively, anti-inflammatory activity, and thus can be administered to a mammal, including a human, to treat pain and inflammation. A method for the treatment of pain is also presented that includes administering an effective amount of the compound or its pharmaceutically acceptable salt or derivative, or mixtures thereof, to a host in need of analgesic therapy, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The numbering scheme for 7-azabicyclo[2.2.1]heptane and -heptene derivatives is as illustrated below.



The 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes and -heptenes disclosed herein can exhibit a number of stereochemical configurations. As discussed above, the compounds are prepared in a Diels-Alder cycloaddition reaction of a dienophile with a pyrrole, or a modification of the Diels-Alder reaction involving the reaction of a dipolarophile with a pentaammonium(II) activated pyrrole. In the transition state of the cycloaddition reaction, there are two possible relative orientations of the diene or dienophile, referred to as endo and exo. Endo configurations are formed when other unsaturated groups in the dienophile (or dipolarophile) lie near the developing double bond in the diene. Exo configurations are formed when other unsaturated groups in the dienophile (or dipolarophile) lie away from the developing double bond in the diene. Depending on the substitution on the carbon atoms, the endo and exo orientations can yield different stereoisomers.

Carbon atoms 2, 3, 5 and 6 in 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes and carbon atoms 2 and 3 or 5 and 6 in 7-azabicyclo[2.2.1]heptenes are chiral when attached to different substituents. If at least one of the carbons in the molecule are chiral, the unsymmetrically substituted bicyclic compounds exist as one or more diastereomeric pairs. The R groups in the active compounds described herein can also include chiral carbons, and thus, optically active centers.

It is sometimes found that one or more enantiomers of a biologically active compound is more active, and perhaps less toxic, than other enantiomers of the same compound. Such enantiomerically enriched compounds are preferred for pharmaceutical administration to humans or other hosts.

One of ordinary skill in the art can easily separate the enantiomers of the disclosed compounds using conventional processes, and can evaluate the biological activity of the isolated enantiomers using methods disclosed herein or otherwise known. Through the use of chiral NMR shift reagents, polarimetry, or chiral HPLC, the optical enrichment of the compound can be determined.

Classical methods of resolution include a variety of physical and chemical techniques. For example, since the

11

compound has a basic amine (N^7), it can be reacted with a chiral acid to form diastereomeric salts that may possess significantly different solubility properties. Nonlimiting examples of chiral acids include malic acid, mandelic acid, dibenzoyl tartaric acid, 3-bromocamphor-11-sulfonic acid, 11-camphorsulfonic acid, and di-p-toluoyltartaric acid, and (-)-menthyl chloroformate. Similarly, acylation of a free amine or hydroxyl group in the molecule with a chiral acid also results in the formation of a diastereomeric amide or ester whose physical properties may differ sufficiently to permit separation. Enantiomerically pure or enriched compounds can be also obtained by passing the racemic mixture through a chromatographic column that has been designed for chiral separations, including cyclodextrin bonded columns marketed by Rainin Corporation.

Chiral benzylated pyrrole complexes such as $[Os(NH_3)_2(\eta^5-(ArRHC-(pyrrole)))_2]^{2+}$ can be used for enantioselective syntheses of 7-azabornanes.

The following are nonlimiting examples of specific compounds that fall within the scope of the invention. These examples are merely exemplary, and are not intended to limit the scope of the invention.

(A) Epibatidine isomers: 1-7-aza-2-exo-(2-chloro-5-pyridyl)-bicyclo[2.2.1]heptane and its pharmaceutically acceptable salts, including the hydrochloride salt; 1-7-aza-2-exo-(2-chloro-5-pyridyl)-bicyclo[2.2.1]heptane and its pharmaceutically acceptable salts, including the hydrochloride salt;

d and 1-7-aza-endo-(2-chloro-5-pyridyl)-bicyclo[2.2.1]heptane and its pharmaceutically acceptable salts, including the hydrochloride salt;

(B) d and l enantiomers of the 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane derivatives containing the following substituents:

A combination of 7-methyl, 7-allyl, 7-cyclopropylmethyl, 7-cyclobutylmethyl, 7-phenethyl, 7-hydroxyethyl, 7-methoxyethyl, 7-methylthioethyl, 7-dimethylaminopropyl, 7-formamidinyl, 7-(2-chloroethyl), 7-disodium phosphate and 7-(4-methoxybenzyl) substituents with a 2-exo-(2-chloro-5-pyridyl) substituent;

2-exo-(3-pyridyl); 2-endo-(3-pyridyl); 7-methyl-2-exo-(3-pyridyl); 7-cyclopropylmethyl-2-exo-(3-pyridyl); 7-phenethyl-2-exo-(3-pyridyl);

2-exo-(4-pyridyl); 7-methyl-2-exo-(4-pyridyl); 7-allyl-2-exo-(4-pyridyl); 7-cyclopropylmethyl-2-exo-(4-pyridyl);

2-exo-(3-chloro-4-pyridyl); 7-cyclopropylmethyl-2-exo-(3-chloro-4-pyridyl); 7-phenethyl-2-exo-(3-chloro-4-pyridyl) 2-exo-(2-chloro-3-pyridyl); 2-exo-(2-chloro-4-pyridyl);

2-exo-(2-fluoro-5-pyridyl); 2-exo-(2-methoxy-5-pyridyl); 2-exo-(2-methylthio-5-pyridyl); 2-exo-(2-methyl-5-pyridyl); 2-exo-(2-dimethylamino-5-pyridyl); 2-exo-(2-hydroxy-5-pyridyl) and their 7-cyclopropylmethyl derivatives;

The exo and endo isomers of: 2-phenyl; 2-(3-chlorophenyl); 2-(3-dimethylaminophenyl); 2-(3-trifluoromethylphenyl); 2-(3,4-methylenedioxyphenyl); 2-(3,4-dimethoxyphenyl); 2-(4-fluorophenyl); 2-(4-hydroxyphenyl); 2-(4-methylthiophenyl); 2-(4-methylsulfonylphenyl); 2-(3,5-difluorophenyl); 2-(2-chlorophenyl); 2-(2-naphthyl); 2-(7-methoxy-2-naphthyl); 2-(5-chloro-2-thienyl); 2-(chloro-5-thiazolyl); 2-(4-pyrimidyl); 2-(2-chloro-5-pyrimidyl); 2-(5-chloro-2-pyridazinyl); 2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl); 2-(5-dimethylamino-2-furyl); 2-(5-indolyl); 2-(5-fluoro-3-indolyl); 2-(5-

12

methoxy-3-indolyl); 2-(4-chlorobenzyl); 2-(5-chloro-3-pyridylmethyl); 2-(4-pyridylmethyl); 2-nicotinyl; 2-(6-chloronicotinyl); 2-isonicotinyl; 2-(3-chloro-isonicotinyl); 2-(4-chlorobenzoyl); 2-(4-dimethylaminobenzoyl); 2-(3,4-dimethoxybenzoyl) and their 7-methyl, 7-cyclopropylmethyl, 7-allyl and 7-phenethyl derivatives.

(C) The exo and endo isomers of 7-aza-2-(2-chloro-5-pyridyl)-bicyclo[2.2.1]heptane containing the following substituents at the 1, 2, 3, 4, 5 or 6 positions:

1 or 4-methyl; 1 or 4-hydroxymethyl; 1 or 4-methoxymethyl; 1 or 4-carbomethoxy; 1 or 4-allyl; 1 or 4-benzyl; 1 or 4-(4-fluorobenzyl); 1 or 4-(4-methoxybenzyl); 1,4-dimethyl; 1,4-bis(hydroxymethyl); 1,4-bis(methoxymethyl); 1,6 or 4,5-butylidene;

Endo or exo-3-methyl; 3-hydroxymethyl; 3-methoxymethyl; 3-carbomethoxy; 3-carboxy; 3-carbamyl; 3-cyano; 3-acetyl; 3-aminomethyl; 3-dimethylaminomethyl; 3-methylthiomethyl; 3-phenylsulfonyl; 3-methanesulfonyl; 3-benzyl; 3-allyl; 3-cyano-1,4-dimethyl; 3-hydroxymethyl-1,4-dimethyl; 3-methoxymethyl-1,4-dimethyl; 3-methylthiomethyl-1,4-dimethyl; 5,6-bis(trifluoromethyl); 5 or 6-methoxy; 5 or 6-methyl; 5,6-dimethyl; 5,6-dicarbomethoxy; 5,6-bis(hydroxymethyl); 5,6-bis(methoxymethyl); 5 or 6-chloro; 5 or 6-hydroxy; 5,6-dehydro; 5,6-dehydro-1,4-dimethyl; 3,3-dimethyl; 2-methyl; 2,3-dimethyl, 5,6-methylene;

and their corresponding 7-methyl, 7-cyclopropylmethyl, 7-allyl, 7-phenethyl and 7-(4-fluorobenzyl) derivatives.

(D) 7-Aza-2-(2-chloro-5-pyridyl)-bicyclo[2.2.1]heptane and its 7-methyl, 7-allyl, 7-cyclopropylmethyl, 7-phenethyl and 7-(4-methoxyphenethyl) derivatives; and the corresponding 1,4-dimethyl; 1 or 4-methyl; 5,6-dimethyl and 5,6-bis(trifluoromethyl) analogs.

(E) Benz[5a,6a]epibatidine and its N-methyl derivative; 2,3-dehydroepibatidine; 5,6-bis(trifluoromethyl) deschloroepibatidine; 2-carbomethoxy-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; 2-cyano-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; trans-2,3-bis-carbomethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; exo-2-amino-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; exo-2-(1-pyrrolylmethyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; exo-2-hydroxymethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; exo-2-hydroxymethyl-7-methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptane.

(F) exo-2-acetamidomethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; exo-2-benzamidomethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; N-[exo-2-(7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptyl)methyl]-N'-phenyl urea; exo-2,5'-(3'-methyl-1',2',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; exo-2,5'-(3'-methyl-1',2',4'-oxadiazolyl)-1,4-dimethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; endo-2,5'-(3'-methyl-1',2',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; exo-2,5'-(3'-(4'-methoxyphenyl)-1',2',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; endo-2,2'-(5'-methyl-1',3',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; exo-2,2'-(5'-methyl-1',3',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; 2-carbomethoxy-7-(3',5'-dimethylbenzyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; 2-carbomethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; (±)-(exo)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-one; (±)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidene; (±)-(exo)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; (±)-(exo)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-formyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; (±)-(exo)-2-[1'-(2',3'-dibromo-1'-ethenyl)]-7-(1,1-

dimethylethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; ($\pm$)-(exo)-2-(1'-ethynyl)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; ($\pm$)-7-(dimethylethoxycarbonyl)-2-[5'-(3'-methyl)isoxazolyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; 2-[5'-(3'-methyl)isoxazolyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; 2-[5'-(3'-methyl)isoxazolyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; ($\pm$)-(exo)-7-(methoxycarbonyl)-2-(2'-quinolyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; ($\pm$)-(exo)-2-(2'-quinolyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; ($\pm$)-(exo)-7-methyl-2-(2'-quinolyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane; 2-(5'-oxazole)-7-methyl-7-azanorbornane; 2-(1',3',4'-oxadiazole)-7-methyl-7-azanorbornane; 2-(tetrazole)-7-methyl-7-azanorbornane; 2-(imidazole)-7-methyl-7-azanorbornane; 2-(benzopyrimidinone)-7-methyl-7-azanorbornane; 2-(acylamino)-7-methyl-7-azanorbornane and 2-(acylaminomethyl)-7-methyl-7-azanorbornane.

III. Methods for the Synthesis of Optionally Substituted 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanes and -heptenes

A. SYNTHESIS OF THE 7-AZABICYCLO[2.2.1]-HEPTANE OR -HEPTENE RING SYSTEM FROM PYR-
ROLES VIA PENTAAMMINEOSMIUM(II) COM-
PLEXES

It has been discovered that 7-azabicyclo[2.2.1]heptane and -heptene derivatives can be prepared by combining a dipolarophile with an optionally substituted pyrrole that has been complexed with pentaammineosmium(II).

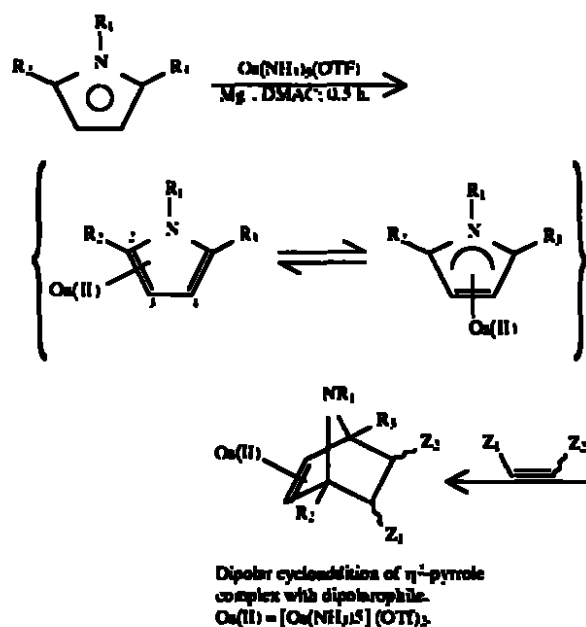
Any dipolarophile can be used in this reaction that reacts with the pentaammineosmium pyrrole complex to provide an optionally substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptene, which is easily converted to the corresponding 7-azabicyclo[2.2.1]heptane. Examples of dipolarophiles include compounds of the structure $Z_1-C\equiv C-Z_2$, wherein Z_1 and Z_2 are independently electron withdrawing groups, including without limitation, esters, nitriles, ketones, aldehydes, amides, $-NO_2$, sulfones, anhydrides, $-CF_3$, pyridinium salts, and for example, $CO(alkyl, aryl \text{ or } heteroaryl)$, $C(O)H$, $(CO)_2N(alkyl, aryl, \text{ or } heteroaryl)$, $SO_2(alkyl, aryl, \text{ or } heteroaryl)$, or wherein Z_1 and Z_2 are together $(CO)_2O$, or $(CO)_2N$. Specific compounds include N-methylated and 6-carboxylated pyridyl acrylates, alkyl acrylate, alkyl methacrylate, pyridyl substituted vinyl sulfones, acrylonitriles, anhydrides, maleimides, alpha-methylene- δ -butyrolactone, maleates, and fumarates.

Analogously, any optionally substituted pyrrole can be used that on complexation with pentaammineosmium(II) will react with a dipolarophile. Examples of suitable pyrroles include 2,5-dialkylpyrrole, 2-alkylpyrrole, 3-alkylpyrrole, 1-alkylpyrrole, 3,4-dialkylpyrrole, pyrrole, 1-silylated pyrrole, (1, 2, or 3)alkoxy or amino pyrrole, 2,3-dialkoxy pyrrole, 2,5-dialkoxy pyrrole, and 3,4-dialkoxy pyrrole.

As shown below in Scheme 1, a complex is readily formed between pyrrole and the π -base pentaammineosmium(II) in which the osmium coordinates the heterocycle across C2 and C3. At 20° C., this species is in equilibrium with its linkage isomer in which the metal binds across C3 and C4. Although the 3,4- η species is only a minor component ($\Delta G_{eq} > 3$ kcal/mol), the metal coordination in this species renders the remaining portion of the pyrrole an azomethine ylide ($R_2C^+=N(R)-C-R_1$), and thereby dramatically

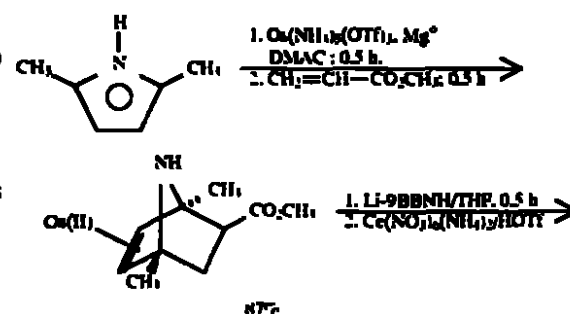
enhances the tendency of the ligand to undergo a 1,3-dipolar cycloaddition with suitable dipolarophiles.

Scheme 1

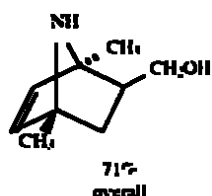


The resulting 7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene ligand is unstable with respect to cycloreversion, but metal coordination greatly stabilizes the complex and thus provides the opportunity to carry out functional group transformations while keeping the bicyclic framework intact. For example, derivatization of electron-withdrawing groups in the 2- or 3-positions of the norbornene framework, using conventional processes, provides a wide array of functionalized 7-azanorbornenes. Specifically, as shown in Scheme 2 below, the exo-carbonyl cycloadduct complex 2, prepared in a one-pot synthesis from 2,5-dimethylpyrrole, is reduced to the corresponding alcohol and oxidatively decomplexed to yield the relatively inaccessible 5-hydroxymethyl-7-azanorbornene 3.

Scheme 2

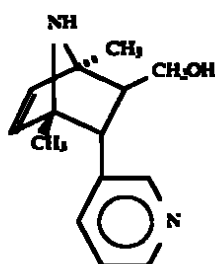


15
-continued
Scheme 2

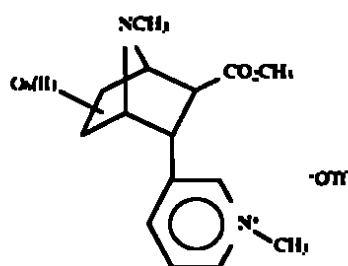


Synthesis of a 5-Substituted
7-azanobornane (Os (II) = [Os(NH₂)₅]
(Otf)₂; DMAc = N, N-
dimethylacetamide; Otf = CF₃SO₃

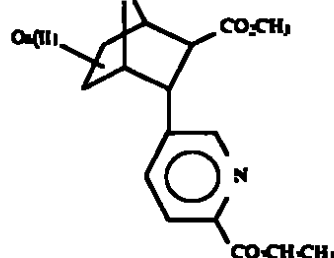
This approach can be used to construct the epibatidine ring system if a 3-vinyl pyridine is used as the dipolarophile. The use of methyl-trans-3-(3-pyridyl)-acrylate in the above reaction sequence (using the 2,5-dimethylpyrrole complex shown in Scheme 2), yields compound 4, shown below, which contains the carbon skeleton of the natural product.



Epibatidine has no substitution at the bridgehead carbons (C¹ and C⁴). The reactivity of simple pentaammineosmium (II)-pyrrole complexes with dipolarophiles decreases in the order 2,5-dimethylpyrrole > N-methylpyrrole > pyrrole. Generally, additional activation of the dipolarophile, by careful selection of the electron withdrawing group attached to the olefin, or high pressure is required to obtain cycloadducts without substitution at the bridgehead positions. Although the parent pyrrole complex gives complex mixtures, the N-methyl pyrrole reacts with the N-methylated and 6-carboxylated pyridyl acrylates to yield cycloadducts 5 and 6 as single diastereomers.

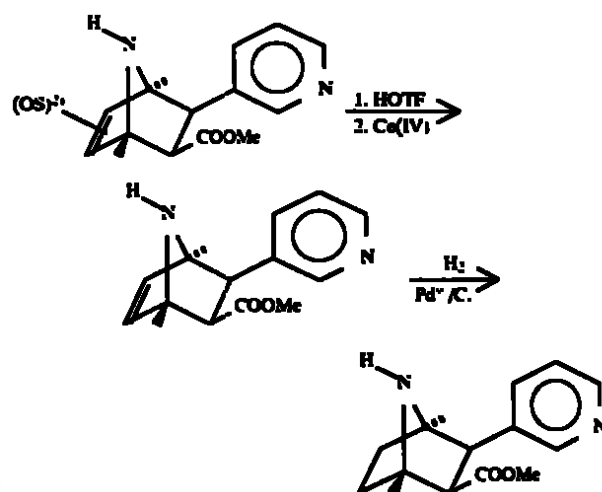


16
-continued
NCH₃



An alternative method for stabilization of the azabicyclo [2.2.1]heptane nucleus involves protonation of the secondary amine (and pyridyl group) followed by oxidative removal of the metal and in situ hydrogenation of the azanobornane. An example of this method is shown in Scheme 3 below for the synthesis of the 1,4-dimethyl-exo-carbomethoxy-norchloroepibatidine 7.

Scheme 3.



Decomplexation and hydrogenation to
generate a 7-azanobornane.
[Os]²⁺ = [Os(NH₂)₅] (Otf)₂

The process for preparing optionally substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes and 7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enes via pentaammineosmium(II) complexes proceeds in three steps. In the first step, the optionally substituted pyrrole is treated with pentaammineosmium(II). An excess of the pyrrole complex is usually preferred. Pentaammineosmium(II) is generated in situ by the reduction of pentaammineosmium(III) with a one electron reducing agent that has a reducing potential of less than -0.75 volts versus hydrogen. The counteranion of pentaammineosmium (II) can be any anion that does not adversely affect the overall reaction. Typical counteranions are CF₃SO₃⁻ (Otf⁻), PF₆⁻, X⁻, and (alkyl or aryl)SO₃⁻.

Any chemical or electrochemical reducing agent that can reduce the osmium complex from a III valence state to a II valence state and which does not cause or participate in undesired side reactions is suitable. Examples of appropriate reducing agents include magnesium, zinc, aluminum, sodium, cobaltocene and electrochemical reduction. In a preferred embodiment, activated magnesium powder is used.

The optionally substituted pyrrole, pentaammineosmium (III), and reducing agent are stirred at a temperature ranging

between 0° C. and 50° C. until the desired organometallic complex is formed, typically between 0.1 and 1.0 hours. The reaction can be carried out in a polar or nonpolar solvent, including but not limited to N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, water, methanol, acetonitrile, acetone, dimethylsulfoxide, CH₂Cl₂, or dimethoxyethane. The reaction is carried out in the absence of O₂, and typically under nitrogen, at a pressure of 1 atm or greater.

In the second step of the process, the dipolarophile is added to the stirring solution of the pyrrole pentaammineosmium (II) complex to produce an optionally substituted 7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene. Any molar ratio of dipolarophile to pyrrole can be used that provides the desired results. Typically, a molar ratio of dipolarophile to pyrrole ranging between approximately 1 and 10 provides a suitable yield of product. The reaction solution is stirred at a temperature ranging between 10° and 50° C. until the product is formed, typically between 1 and 24 hours.

In an optional step after the bicyclic ring system is formed, and while pentaammineosmium is still complexed to the pi-orbital of the heptene moiety, functional groups on the bicyclic ring can be derivatized using conventional processes. For example, esters can be reduced to alcohols, nitriles to amines, sulfones to sulfides, nitro groups to amines, and amides to amines. Sulfones and carboxylates can be reductively eliminated using the Barton decarboxylation procedure. High temperatures and strong bases should be avoided in the functionalization procedures to avoid ring disruption and unwanted side reactions.

In the third step of the reaction, the pentaammineosmium (II) complex is removed from the optionally substituted 7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene by, for example, treatment with cerium (IV) or oxygen in acidic solution. For example, the 7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene can be treated with one equivalent of cerium reagent at 20° C. in a polar solvent such as acetonitrile. Appropriate reagents include Ce(NO₃)₆, (NH₄)₂ DDQ, and other inorganic or organic oxidants with E>+0.70 volts versus hydrogen. Alternatively, the osmium reagent can be removed by heating the complex as necessary, usually between approximately 50° C. and 100° C.

Using the method of synthesis described above, a wide variety of substituted 7-azanorbornanes and 7-azanorbornenes can be prepared. Examples of representative compounds are summarized in Tables 1 and 2.

Some of them are useful as intermediates for the synthesis of desired compounds containing complex heteroaryl or polar substituents as R₁ and/or R₂.

TABLE 1

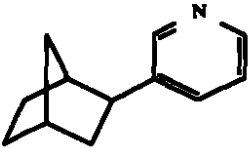
	R ₁	R ₂	R ₃
7-azabicyclo[2.2.1]heptane	H	exo-CH ₂ OH	H
	H	exo-CH ₂ CH ₃	H
	H	exo-CH ₂ OH	endo-3-py
	H	exo-CO ₂ CH ₃	endo-3-py
	H	exo-CO ₂ CH ₃	exo-3-py
	H	exo-SO ₂ Ph	endo-3-py
	H	endo-SO ₂ Ph	exo-3-py

TABLE 1-continued

	R ₁	R ₂	R ₃
7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene	H	exo-CH ₂ OH	H
	CH ₃	exo-CH ₂ OH	H
	CH ₃	exo-OCCH ₃	H
	H	exo-CH ₂ OH	endo-3-py

TABLE 2

Example	R ₁	R ₂	R ₃
15	CH ₃	exo-COOMe	H
15	CH ₃	endo-COOMe	H
16	CH ₃	exo-C≡N	H
16	CH ₃	endo-C≡N	H
17	H	exo-COOMe	endo-COOMe
18	H	exo-C(O)-N(Ph)-C(O)-	
18	H	endo-C(O)-N(Ph)-C(O)-	
19	Et	exo-C(O)-N(Ph)-C(O)-	
20	H	exo-C(O)-N(Ph)-C(O)-	
21	CH ₃	exo-CH ₂ NH ₂	H
22	CH ₃	exo-CH ₂ NC ₂ H ₅	H
23	CH ₃	exo-CH ₂ OH	H
24	CH ₃	exo-CH ₂ OOCPh	H



Methods for preparing compounds of Formula (I) via derivatization of a 5,6-η²-7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ene are set out below. These examples are merely illustrative, and are not intended to limit the scope of the invention.

EXAMPLE 1

Preparation of 1,4-Dimethyl-2-exo-(hydroxymethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (8)

A solution of the 5,6-η² osmium complex of compound 8 (727 mg, 1.0 mmol) in 2 grams acetonitrile was protonated with excess triflic acid (250 mg, 1.67 mmol) and treated at -10° C. with a likewise-cooled solution of ceric ammonium nitrate (560 mg, 1.02 mmol) and triflic acid (560 mg, 3.73 mmol) in 2 grams acetonitrile. Water (1-2 ml) was added to dissolve the precipitated salts, the mixture made basic with 40 ml 10% aqueous sodium carbonate and the product extracted with 5x20 ml methylene chloride. The extract was dried over MgSO₄ and the solvent evaporated, yielding 147 mg of brown oil. The crude product was purified by silica gel column chromatography using 1:10 of 15 wt % NH₃ in

19

methanol/methylene chloride, yielding 62 mg (41%) of pure 8. (oil, $R_f=0.5$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=10.3$, 2.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=10.3$, 2.1 Hz, 1H), 3.6–2.8 (v br, 2H, OH and NH), 1.4–1.8 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 145.2 (CH), 141.5 (CH), 69.9 (C), 67.0 (C), 61.5 (CH_2), 41.7 (CH), 37.0 (CH_2), 18.9 (CH_3), 15.7 (CH_3). This material was further characterized by conversion to the picrate salt. m.p. $186^\circ\text{--}188^\circ\text{C}$; Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 47.12; H, 4.75; N, 14.65. Found: C, 46.96; H, 4.52; N, 14.66.

EXAMPLE 2

Preparation of N-CBZ-1,4-Dimethyl-2-exo-(hydroxymethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (9) and N,O-Bis-CBZ-1,4-Dimethyl-2-exo-(hydroxymethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (10)

The crude aminoalcohol 8 obtained from 1.0 mmol of the osmium complex as described above was suspended in a solution of aqueous Na_2CO_3 (0.38 grams in 2 grams water), and the mixture chilled to 0°C . Benzyl chloroformate (510 mg, 3 mmol) was added, and the mixture allowed to warm to room temperature with vigorous stirring. After 20 hours at 25°C , the mixture was extracted with methylene chloride, and the extracts dried and rotoevaporated, yielding 0.4 grams of brown oil. The crude material was chromatographed twice using 1:8 ethyl acetate/petroleum ether, yielding 43 mg (10%) of 9 and 64 mg (22%) of 10 ($R_f=0.5$ and 0.1, respectively). For 9: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (m, 5H, Phenyl), 6.06 (ABq, $J=5.7$ Hz, 2H, H5 and H6), 5.04 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.69 (m, 2H, CH_2OH), 2.18 (br s, 1H, OH), 1.75 (2xs, 6H, CH_3), 1.7 (m, overlap, 1H), 1.55 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.2 (CO), 140.5 (CH, C5 or C6), 140.2 (CH, C6 or C5), 136.4 (C, ipso), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 71.1 (C), 69.0 (C), 66.4 (CH_2OH), 63.0 (CH_2), 45.6 (CH), 37.7 (CH_2), 19.4 (CH_3), 16.8 (CH_3). For 10: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 5H, Phenyl), 7.32 (m, 5H, Phenyl), 6.07 (ABq, $J=5.5$ Hz, 2H, H5 and H6), 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.05 (ABq, $J=13.5$ Hz, 2H, OCH_2Ph), 4.33 (dd, $J=10.5$, 7 Hz, 1H, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{OCBZ}$), 4.06 (dd, $J=10.5$, 7.5 Hz, 1H, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{OCBZ}$), 1.94 (m, 1H, H2), 1.79 (s, 3H, CH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3), 1.60 (dd, $J=11.4$, 9 Hz, 1H, H3_{endo}), 1.4 (dd, $J=11.4$, 3.6 Hz, H3_{exo}). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.0 (CO), 154.9 (CO), 140.5 (CH, C5 or C6), 140.5 (CH, C6 or C5), 136.4 (C, ipso), 135.2 (C, ipso), 128.5 (overlap of 2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 70.8 (C), 69.6 (overlap of 2x CH_2), 68.9 (C), 66.3 (CH_2O), 43.2 (CH, C5), 38.7 (CH_2 , C6), 19.3 (CH_3), 17.0 (CH_3).

EXAMPLE 3

Preparation of 1,4-Dimethyl-2-endo-(3'-pyridyl)-3-exo-(hydroxymethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (11)

The corresponding 5,6- η^2 osmium complex was treated as described above for compound 8. Diagnostic ^1H NMR information: 6.43 (d, $J=6$ Hz, 1H, H5 or H6), 6.0 (d, $J=6$ Hz, 1H, H6 or H5), 4.0 (dd, $J=10.25$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{OH}$), 3.75 (dd, $J=10.25$ Hz, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{OH}$), 1.55 (s, CH_3), 1.38 (s, CH_3).

EXAMPLE 4

Preparation of 1,4-Dimethyl-2-exo-(hydroxymethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (12)

A sample of crude compound 8 (85 mg, 0.56 mmol) was stirred with 30 mg 10% Pd-on-C and 0.5 g methanol in a

20

5-ml round-bottomed flask under 1 atmosphere of H_2 for 30 minutes. The reaction mixture was filtered through celite and evaporated, yielding 78 mg of oil. Purification by preparative thin layer chromatography (0.25 mm, 20×20 cm; Eluent=1:6 15% NH_3 in MeOH, CH_2Cl_2), yielded 14 mg (16%) of pure 12 ($R_f=0.5$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (br, 2H, NH and OH), 3.82 (d, $J=10.6$ Hz, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{OH}$), 3.38 (d, $J=10.6$ Hz, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{OH}$), 1.7–1.5 (m, 7H, $3\times\text{CH}_2$, CH), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 66.8, 64.0, 63.8, 45.5, 40.0, 39.1, 39.07, 20.6, 17.8.

EXAMPLE 5

Preparation of 1,4-Dimethyl-2-exo-carboxymethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (13)

The corresponding 2,3- η^2 osmium complex 18 was protonated and decomplexed with Ce(IV) as described for 8. The acetonitrile was evaporated and the unstable, protonated 7-azanobornene hydrogenated in methanol as described for 12. Compound 13 was obtained as an oil following an aqueous workup (e.g., see procedure for 8) and preparative thin layer chromatography purification. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (s, 3H, CH_2O), 2.63 (dd, $J=8.1$, 5.1 Hz, 1H, H2), 2.49 (br s, 1H, NH), 1.82 (dd, $J=12.2$, 8.1 Hz, 1H, H3_{endo}), 1.75–1.2 (m, overlap, 5H), 1.32 (s, CH_3), 1.2 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.5 (CO), 67.7, 63.4, 53.0, 51.3, 44.0, 38.3, 36.7, 20.5, 18.3.

EXAMPLE 6

Preparation of 1,4-Dimethyl-2-endo-(3'-pyridyl)-3-exo-carboxymethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (14a) and its exo-pyridyl-endo-carboxyl isomer (14b)

These isomers were obtained as an inseparable 94:6 mixture from the corresponding mixture of osmium complexes following the procedure for 13. For 14a, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (m, 2H, H2' and H6' overlap), 7.49 (dt, $J=7.8$, 1.5 Hz, 1H, H4'), 7.23 (dd, $J=7.8$, 4.8 Hz, 1H, H5'), 3.64 (s, 3H, CH_2O), 3.29 (dd, $J=5.9$, 2.1 Hz, 1H, H2), 2.95 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, H3), 2.62 (br s, 1H, NH), 1.85–1.6 (m, 2H, CH_2 's), 1.5 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.26 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.7 (CO), 149.8 (CH), 148.2 (CH), 135.3 (CH), 134.1 (C), 123.1 (CH), 67.6 (2xC overlap), 58.7 (CH), 58.3 (CH), 51.7 (CH_2O), 38.6 (CH), 30.3 (CH_2), 19.3 (CH_3), 18.7 (CH_3). Diagnostic features of 14b: δ 3.36 (d, $J=6$ Hz, H2), 2.8 (dd, $J=6$, 2 Hz, H3).

EXAMPLE 7

Preparation of 1,4-Dimethyl-2-endo-(3'-pyridyl)-3-exo-(hydroxymethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (15)

Compound 14 was reduced with lithium aluminum hydride in ether, yielding a clear resin after an aqueous workup. Diagnostic ^1H NMR resonances: 3.87 (dd, $J=10.6$, 2.8 Hz, 1H, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{OH}$), 3.46 (dd, $J=10.6$, 3.0 Hz, 1H, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{OH}$), 3.16 (dd, $J=5.0$, 1.9 Hz, 1H, H2), 1.5 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3).

EXAMPLE 8

Preparation of 1,4-Dimethyl-2-endo-(3'-pyridyl)-3-exo-phenylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (16a) and its exo-pyridyl, endo-phenylsulfonyl isomer (16b)

The procedure for compounds 13 and 14 was followed yielding a mixture of isomeric 7-azanobornanes. Diagnostic

21

¹H NMR peaks for major isomer: 3.6 (d, J=7 Hz, 1H, CH₂_{endo}), 2.95 (dd, J=7, 1.5 Hz, 1H, CH₂_{exo}), 1.85 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃)

EXAMPLE 9

Preparation of [Os(NH₃)₂(2,3-η²-2,5-dimethylpyrrole)](OTf)₂ (17)

To a solution of [Os(NH₃)₂OTf](OTf)₂ (1.445 grams, 2.00 mmol) in 1.5 grams N,N-dimethylacetamide was added 2,5-dimethylpyrrole (1.5 g, 16 mmol) and activated Mg⁰ (1.0 g, 41 mmol) and the slurry stirred for 45–60 minutes. The slurry was filtered through a medium-porosity frit into 150 ml CH₂Cl₂, giving a light yellow precipitate, which was filtered, washed with CH₂Cl₂ and ether, then dried. The yield of a light-yellow powder was 1.23–1.31 g (92–98%).

EXAMPLE 10

Preparation of 5,6-exo-η²-Os(NH₃)₂-1,4-dimethyl-2-exo-carbomethoxy-7-azabicyclo-[2.2.1]hept-5-ene](OTf)₂ (18)

The 2,5-dimethylpyrrole complex (669 mg, 1.0 mmol) was suspended in 2 grams methyl acrylate and the slurry stirred for 1 hour. Acetonitrile (c. 1 ml) was added to dissolve the solids and the resulting solution added dropwise to 50 ml of ether while stirring. The precipitate was filtered, washed with ether and dried, yielding 730 mg (97%) of an off-white powder. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 3.97 (br s, 3H, trans-NH₃), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 3.34 (br s, 12H, cis-NH₃), 3.17 (d, J=6.3 Hz, 2H, H5 or H6), 3.13 (d, J=6.3 Hz, 1H, H6 or H5), 2.77 (dd, J=8.1, 4.2 Hz, 1H, H2), 2.14 (br s, 1H, NH), 2.05 (dd, J=11.6, 8.1 Hz, 1H, H3_{endo}), 1.63 (dd J=11.6, 4.2 Hz, H3_{exo}), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 176.4 (CO), 75.7 (C), 71.0 (C), 59.1 (CH), 58.0 (CH), 55.3 (CH), 51.6 (OCH₃), 47.1 (CH₂), 18.3 (CH₃), 15.9 (CH₃);

Anal. Calcd. for C₁₂H₂₀N₆O₄S₂F₆Os: C, 19.10; H, 4.01; N, 11.14. Found: C, 18.57; H, 3.96; N, 11.02.

EXAMPLE 11

Preparation of Pentaammineosmium-Pyrrole Complexes: 2,3-η²-[Os(NH₃)₅]-Ligand](OTf)₂, where Ligand is pyrrole or N-methyl pyrrole

A mixture of [Os(NH₃)₅OTf](OTf)₂ (723 mg, 1.0 mmol), N,N-dimethylacetamide (1 g), DME (3 g), pyrrole or N-methyl pyrrole (1 g) and magnesium (0.5 g) was stirred for 1 hour. The solution was filtered through a 60-ml medium fritted glass funnel with the aid of 10–15 ml of DME, and the filtrate added dropwise to methylene chloride (150 ml). The resulting precipitate was filtered, and washed with portions of methylene chloride (20 ml) and ether (2×20 ml), and dried under nitrogen. The yield of this reaction is typically 90–95% of a yellow-orange solid containing approximately 8% of a binuclear impurity.

EXAMPLE 12

Preparation of Pentaammineosmium-Cycloadduct Complexes

The pentaammineosmium-pyrrole complex obtained from Example 11 was treated with an excess (3–30 eq) of a dipolarophile in either acetonitrile or N,N-dimethylacetamide solution. After 1–10 hours, the solution was added to ether or methylene chloride with stirring (20

22

ml of ether per gram of acetonitrile or 75 ml methylene chloride per gram of N,N-dimethylacetamide). The resulting precipitate was worked up as described in Example 11 providing a yield of 85–95%.

EXAMPLE 13

One-Pot Process for the Synthesis of Pentaammineosmium-Cycloadduct Complexes

A dipolarophile (e.g., methyl acrylate) was added directly to the reaction mixture in the synthesis of the parent pyrrole complex as described in Example 11. After a suitable reaction time (e.g., 1–10 hours), the mixture was filtered to remove the magnesium, and the filtrate was added to 1:1 methylene-chloride/ether (100 ml for every gram of N,N-dimethylacetamide used in the synthesis) with stirring. The solid was isolated as described in Example 11 yielding the cycloadduct complex as mono-N,N-dimethylacetamide solvate in ~95% yield.

EXAMPLE 14

One-Pot Process for the Synthesis of 7-Azanorbornanes from the Pentaammineosmium-Cycloadduct Complex

The cycloadduct complex (1.0 mmol) prepared in Example 13 was dissolved in acetonitrile (4 g), protonated with triflic acid (3–5 eq), and treated with DDQ (1 eq). The dark solution was transferred to a 50-ml round-bottomed flask with the aid of an additional 20 ml of acetonitrile, treated with 10% palladium-on-carbon (approximately 0.5 g, 40 mole %), and hydrogenated under 1 atm H₂ (balloon) for a suitable period of time (2–20 hours) (The pyrrole-derived complexes, lacking a substituent on nitrogen, underwent reductive amination to N-ethyl derivatives in acetonitrile. In these cases the solvent was evaporated and the reduction carried out in methanol). Workup A: The reaction mixture was filtered through celite to remove the Pd/C, the cake washed with acetonitrile (or methanol), and the filtrate evaporated. The residue was dissolved in water (approximately 10–15 ml), transferred to a separatory funnel, rendered basic with 10% aqueous Na₂CO₃ (20 ml) and extracted with methylene chloride (3×40 ml). The extract was dried over MgSO₄ and evaporated, yielding the crude 7-azanorbornanes. Workup B: The hydrogenation reaction mixture was treated with 1 ml NH₄OH, diluted with an equal volume of methylene chloride (about 30 ml), then filtered directly through 20 cc of silica gel in a 30-ml medium fritted glass funnel. The flask and silica were washed with an additional 2×30 ml of 1:1 methylene chloride/acetonitrile (or methanol) containing ~3–5% NH₄OH, and the combined eluent evaporated, yielding the crude 7-azanorbornanes.

EXAMPLE 15

Preparation of 2-Carbomethoxy-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes

These compounds, obtained as a 1:1 mixture of isomers, were prepared in 66% overall yield from N-methyl pyrrole and methyl acrylate using the method set forth in Examples 13 and 14 (workup B). The isomers were separated by preparative thin layer chromatography using 1:1.5 HMDS/Methanol/methylene chloride: Exo isomer (1): R_f=0.76; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H, CH₃O), 3.62 (d, J=4.2 Hz, 1H, H4), 3.30 (t, J=4.0 Hz, 1H, H4), 2.40 (dd, J=9.6, 5.4 Hz, 1H,

H2), 2.21 (s, 3H, CH₃N), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.57 (dd, J=12.6, 9.6 Hz, 1H, H3_{endo}), 1.33 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 174.6 (C, CO), 64.2 (CH, C1 or C4), 61.1 (CH, C4 or C1), 51.9 (CH₃, CH₃O), 47.4 (CH, C2), 34.5 (CH₃, CH₃N), 33.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.2 (CH₂); Endo isomer (2): R_f=0.62; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.65 (s, 3H, CH₃O), 3.44 (t, J=4.5 Hz, 1H, H1 or H4), 3.21 (t, J=4.5 Hz, 1H, H4 or H1), 3.08 (m, 1H, H2), 2.26 (s, 3H, CH₃N), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, overlap, 3H), 1.36 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50° C.) δ 174.3 (C, CO), 64.1 (CH, C1 or C4), 62.1 (CH, C4 or C1), 51.4 (CH₃, CH₃O), 45.2 (CH, C2), 34.4 (CH₃, CH₃N), 30.6 (CH₂), 28.0 (CH₂), 24.2 (CH₂). The picrate salt (both isomers combined) was crystallized from wet ethanol (m.p. 102°–108° C.);

Anal. Calcd. for C₁₅H₁₈N₂O₆: C, 45.23; H, 4.55; N, 14.07. Found: C, 45.42; H, 4.59; N, 14.10.

EXAMPLE 16

Preparation of 2-Cyano-7-methyl-7-azabicyclo [2.2.1]heptanes

These compounds, obtained as a 1:1 mixture of isomers, were prepared in 57% overall yield from N-methyl pyrrole and acrylonitrile using the method set forth in Examples 13 and 14 (workup B). The isomers were separated by preparative thin layer chromatography, using 1:1:8 HMDS/methanol/methylene chloride. Exo isomer (3): R_f=0.71; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.53 (d, J=3.3 Hz, 1H, H1), 3.37 (t, J=3.8 Hz, 1H, H4), 2.44 (dd, J=9.3, 5.1 Hz, 1H, H2), 2.36 (s, 3H, CH₃N), 2.1 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.75 (dd, J=12.6, 9.3 Hz, 1H, H3_{endo}), 1.3 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 122.7 (C, CN), 65.5 (CH, C1 or C4), 60.8 (CH, C4 or C1), 35.7 (CH₂), 35.3 (CH₂), 31.9 (CH), 27.5 (CH₂), 26.9 (CH₂); Endo isomer (4): R_f=0.55; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.44 (t, J=4.5 Hz, 1H, H1 or H4), 3.29 (t, J=4.5 Hz, 1H, H4 or H1), 2.92 (ddd [11 line pattern], J=12, -4.8, 1.8 Hz, 1H, H2), 2.26 (s, m overlap, 4H, CH₃N and H3_{endo}), 2.0–1.8 (m, 3H), 1.57 (dd, J=12.3, 5.1 Hz, 1H, H3_{endo}), 1.45 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50° C.) δ 121.7 (C, CN), 63.8 (CH, C1 or C4), 61.6 (CH, C4 or C1), 34.6 (CH₂), 34.4 (CH₃, CH₃N), 29.2 (CH, C2), 27.9 (CH₂), 24.1 (CH₂). The picrate salt (both isomers combined) was crystallized from ethanol (mp 218°–224° C.); Anal. Calcd. for C₁₄H₁₅N₃O₇: C, 46.03; H, 4.14; N, 19.17. Found: C, 45.85; H, 4.08; N, 18.88.

EXAMPLE 17

Preparation of trans-2,3-Bis-carbomethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

This compound was prepared in 42% overall yield from pyrrole and dimethyl fumarate using the procedures set forth in Examples 11, 12 (using acetonitrile as a solvent), and 14 (hydrogenation solvent-methanol; reaction time-2 h; workup A). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.95 (t, J=4.5 Hz, 1H, H4), 3.84 (d, J=4.8 Hz, 1H, H1), 3.70 (s, 3H, CH₃O), 3.695 (s, 3H, CH₃O), 3.22 (td, J=4.8, 1.8 Hz, 1H, H3), 3.03 (d, J=4.8 Hz, 1H, H2), 2.55 (br s, 1H, NH), 1.8–1.3 (overlapping m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 174.8 (C, CO), 172.1 (C, CO), 61.8 (CH, C1 or C4), 59.1 (CH, C4 or C1), 52.3 (CH), 52.1 (CH₃, CH₃O), 52.0 (CH₃, CH₃O), 50.1 (CH), 28.7 (CH₂), 24.9 (CH₂).

EXAMPLE 18

Preparation of Hexahydro-2-phenyl-4,7-imino-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

This compound was obtained as a 4:1 mixture of exo and endo isomers, respectively, in 39% overall yield from pyr-

role and N-phenylmaleimide using the procedures set forth in Examples 11, 12 (using acetonitrile as a solvent), and 14 (hydrogenation solvent-methanol; reaction time-2 hours; workup A). The crude material was chromatographed on a preparative thin layer chromatography plate (20×20 cm, 2 mm) using a gradient elution of ether containing ~4% conc. NH₄OH and 5, 10, and 20% methanol. Two bands were extracted with ether-methanol: F1 (R_f=0.75, ether containing 3% NH₄OH and 10% methanol). This material was recrystallized from ethyl acetate-petroleum ether, yielding colorless crystals (mp 206°–209° C.); exo isomer. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 4.15 (t, J=2 Hz, 2H, H1, H4), 2.86 (s, 2H, H2, H3), 1.7 (m, 4H, 2×CH₂), 1.54 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177.3 (CO), 132.1 (C), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 126.5 (CH), 59.9 (CH, C1, C4), 49.0 (CH, C2, C3), 29.5 (CH₂). The second fraction (R_f=0.21) yielded the endo isomer. ¹H NMR δ 7.6–7.2 (m, 5H, Ph), 4.18 (br s, 2H, H1 and H4), 3.64 (br s, 1H, NH), 3.41 (br s, 2H, H2 and H3), 1.8–1.6 (m, 4H); ¹³C NMR δ 175.9 (C), 132.0 (C), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 126.9 (CH), 59.6 (CH), 51.5 (CH), 26.5 (CH₂).

EXAMPLE 19

Preparation of 8-Ethylhexahydro-2-phenyl-exo-4,7-imino-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

This compound was formed when the synthesis of hexahydro-2-phenyl-4,7-imino-1H-isoindole-1,3(2H)-dione was carried out using acetonitrile in the hydrogenation step of the method set forth in Example 14 (reaction time-18 h, workup A). The crude material was chromatographed on silica gel (3.5×13 cm column). Elution with ether yielded 56 mg (21%) of the title product (R_f=0.8; ether containing NH₄OH). Further elution with ether containing 10% methanol and 3% conc. NH₄OH yielded a second fraction containing 69 mg of crude hexahydro-2-phenyl-4,7-imino-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (R_f=0.2; ether containing NH₄OH). The first fraction was treated with decolorizing charcoal, filtered, evaporated, and the residue recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether. Yield=21 mg of lustrous colorless crystals mp 126°–128° C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.5–7.25 (m, 5H, Ph), 3.82 (t, J=2.2 Hz, 2H, H1, H4), 2.80 (s, 2H, H2, H3), 2.37 (q, J=7.2 Hz, 2H, NCH₂), 1.93 (m, 2H, H5_{endo}, H6_{endo}), 1.51 (m, 2H, H5_{exo}, H6_{exo}), 1.04 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177.8 (CO), 132.4 (C, C1'), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 126.7 (CH), 62.6 (CH, C1, C4), 49.5 (CH, C2, C3), 40.4 (CH₂N), 25.0 (CH₂), 14.5 (CH₃).

EXAMPLE 20

Preparation of Hexahydro-1-hydroxy-2-phenyl-4,7-imino-1H-isoindole-3(2H)-one

The exo imide formed in Example 18 (25 mg, ~0.1 mmol) was treated with excess sodium borohydride (40 mg, ~1.0 mmol) in 5 ml ethanol and the mixture refluxed for 20 minutes. The ethanol was evaporated, the residue acidified with 1M HCl, and treated with Na₂CO₃ and methylene chloride. Evaporation of the extract yielded 20 mg of crude material. Preparative thin layer chromatography (gradient elution: ether containing 5% NH₄OH and 10–20% methanol) yielded the product (R_f=0.25, ether with 3% NH₄OH and 10% methanol), still contaminated with a minor product. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55–7.2 (m, 5H, Ph), 5.22 (s, 1H, NCH(OH)), 3.82 (d, J=2 Hz, 1H), 2.60 (d, J=2H, 1H), 2.71 (d, J=10 Hz, 1H), 2.08 (d, J=10 Hz, 1H), 1.63–1.3 (m, overlap, 6H, 2×CH₂, NH, OH).

EXAMPLE 21

Preparation of exo-2-aminomethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The nitrile formed in Example 16 (55 mg, 0.4 mmol) was treated with excess lithium aluminum hydride (30 mg, 0.79

mmol) in 10 ml ether with stirring. After 5 minutes (a white suspension formed), the reaction was quenched with methanol (0.1 g), then water (0.1 g), acidified with 1M HCl, then basified with conc. NH_4OH , and extracted with methylene chloride. Drying and evaporation of the extract yielded the corresponding primary amine as an oil (17 mg, 30%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.18 (t, $J=3.9$ Hz, 1H, H4), 3.03 (d, $J=3.9$ Hz, 1H, H1), 2.70 (dd, $J=12$, 7.8 Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2N), 2.51 (dd, $J=12$, 6 Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2N), 2.22 (s, 3H, CH_3N), 1.86 (m, 2H), 1.6–1.2 (m, 7H, CH_2+NH_2 overlap).

EXAMPLE 22

Preparation of exo-2-(1-Pyrrolylmethyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The primary amine formed in Example 21 (17 mg, 0.121 mmol) was treated with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (25 mg, 0.189 mmol) in acetic acid (0.1 g) at 150°C for 5 minutes in an oil bath. Extraction of the basified (10% aqueous Na_2CO_3) reaction mixture with methylene chloride yielded a mixture of products from which was obtained 8 mg (~30%) of crude exo-2-(1-pyrrolylmethyl) product by preparative thin layer chromatography using 1:1:8 hexamethyldisilazane/methanol/methylene chloride. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.68 (s, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.92 (dd, $J=15$, 12 Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2N), 3.72 (dd, $J=15$, 7 Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2N), 3.22 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.26 (s, 3H, CH_3N), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.5–1.22 (m, 4H).

EXAMPLE 23

Preparation of exo-2-Hydroxymethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The aminoester formed in Example 15 (41 mg, 0.243 mmol) was treated with lithium aluminum hydride (10 mg, 0.264 mmol) in 5 ml ether. After 5 minutes, the reaction mixture was quenched with methanol, acidified with 1M HCl, basified with conc. NH_4OH , and extracted with methylene chloride. Evaporation of the extract yielded the desired product (11 mg, 32%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.80 (dd, $J=9$, 1 Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2O), 3.39 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2O), 3.21 (t, $J=5$ Hz, 1H, H4), 3.19 (d, $J=4$ Hz, 1H, H1), 2.18 (s, 3H, CH_3N), 1.82 (m, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.5–1.2 (m, 4H).

EXAMPLE 24

Preparation of exo-2-benzoyloxymethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The alcohol formed in Example 23 (11 mg, 0.078 mmol) was treated with benzoic anhydride (34 mg, 0.15 mmol) and DMAP (10 mg) in methylene chloride. The product was purified by preparative thin layer chromatography (20x20 cmx0.25 mm) using 1:3:80 NH_4OH /methanol/ether ($R_f=0.6$). Yield: 10 mg (52%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ortho-H), 7.55 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, para-H), 7.44 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, meta-H), 4.18 (m, 2H, CH_2O), 3.22 (t, $J=3.9$ Hz, 1H, H4), 3.18 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H1), 2.25 (s, 3H, CH_3N), 2.05–1.85 (m, overlap, 3H), 1.48 (dd, $J=12$, 9 Hz, 1H, $\text{H}_{3,\text{endo}}$), 1.34 (m, 3H).

EXAMPLE 25

Preparation of Norbornane Analog of Epibatidine using Reductive Heck Methodology: exo-2-(3-pyridyl)bicyclo[2.2.1]heptane

This procedure is based on that described by R. Larock et al. (*J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1989, 1368). A mixture of

norbornene (101 mg, 1.07 mmol), 3-iodopyridine (205 mg, 1.0 mmol), tetra-n-butylammonium chloride (287 mg, 1.03 mmol), potassium formate (255 mg, 3.03 mmol), and palladium acetate (28 mg, 0.125 mmol) was stirred in DMF (1.2 g) at room temperature for 72 hours. The mixture was diluted with 10 ml of 10% Na_2CO_3 (aq) and 10 ml of ether and the aqueous phase extracted again with ether. The combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated, and the residue purified by preparative thin layer chromatography (20x20 cm, 2.0 mm, 1:1 petroleum ether/ethyl acetate, $R_f=0.5$), yielding the title product as an oil (73 mg, 42%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H, H2'), 8.33 (d, $J=4.5$ Hz, 1H, H6'), 7.43 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H4'), 7.11 (dd, $J=7.8$, 4.5 Hz, 1H, H5'), 2.67 (dd, $J=8.7$, 5.7 Hz, 1H, H2), 2.30 (m, 2H, 1H, H1 and H4), 1.8–1.2 (m, overlap, 8H, 4x CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 149.1 (CH), 146.3 (CH), 142.3 (C), 134.0 (CH), 122.9 (CH), 44.7 (CH), 42.5 (CH), 38.7 (CH₂), 36.7 (CH), 35.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 28.6 (CH₂).

B. SYNTHESIS OF THE 7-AZABICYCLO[2.2.1]HEPTANE OR -HEPTENE RING SYSTEM USING DIELS-ALDER APPROACH

In an alternative embodiment, as illustrated in FIGS. 2a and 2b, active compounds, or their precursors, are prepared through the Diels-Alder reaction of an N-(electron withdrawing-substituted)pyrrole with an arylsulfonyl (optionally substituted aryl or heterocyclic)acetylene. The electron withdrawing group at the N'-position decreases the aromaticity of the pyrrole ring and activates the ring in favor of the cycloaddition reaction.

The product of the reaction between the N-(electron withdrawing-substituted)pyrrole with the arylsulfonyl (optionally substituted aryl or heterocyclic)acetylene is a 7-(electron withdrawing substituted)-2-(optionally substituted aryl or heteroaromatic)-3-arylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]-hepta-2,5-diene (compounds 23 and 32, FIG. 2). This diene can be derivatized using conventional methods to a wide variety of 7-azabicyclo[2.2.1]-heptanes and -heptenes. For example, an R^3 alkyl or aralkyl group can be added by reacting the saturated bicycloheptane derivative of compound 23 or 32 with n-butyl lithium and R^3I , followed by treatment with a reducing agent to remove the 3-arylsulfonyl moiety. (Julia, M. and Paris, J.-M., *Tetrahedron Letters*, 49, 4833 (1973).) R^5 and R^6 groups can be added to compound 24 (FIG. 2) by appropriate and conventional reactions of the double bond. (See *Advanced Organic Chemistry* F. A. Carey and R. J. Sundberg (1990) pp. 167–218 Plenum Publishing Co.) Nonlimiting examples of addition reactions include hydrogenation, hydroboration, hydrohalogenation, hydroxylation, halohydrination, alkylation, carbene and dihalo carbene addition and epoxidation followed by ring opening reactions with nucleophiles such as alkoxide, amines, alkylsulfide, halide, and hydroxide.

The reactive chloro in compounds 24 and 25 (FIG. 2) is easily displaced by nucleophiles such as alkoxy, including methoxy, alkylthio, hydroxy, amino, cyano, azide, bromide, iodide, and dimethylamino.

The reaction between the N-(electron withdrawing-substituted)pyrrole with the arylsulfonyl(optionally substituted aryl or heterocyclic)acetylene is carried out in excess N-(electron withdrawing substituted)-pyrrole or in a solvent, for example, toluene, tetrahydrofuran, dimethylformamide, diethoxyethane or other inert solvents. Any molar ratio of pyrrole to dienophile can be used that provides an acceptable yield of product, and typically ranges between 0.5:1 to 50:1, preferable (1–5):1.

The reaction is conducted at any temperature that produces the desired product, and typically, between room

27

temperature and 150° C., until the reaction is completed, for typically between 1 hour and 72 hours at 1 atm. or elevated pressure in a sealed reactor.

Several methods have been investigated for the removal of the N-electron withdrawing group, and specifically, the N-carbomethoxy protecting group, after synthesis of the desired 7-azabicyclo[2.2.1]heptane or -heptene framework. Hydrolysis of compound 25 (FIG. 2) with potassium hydroxide in methanol results in substitution of the moderately reactive chlorine in the pyridine ring by a methoxy group. Treatment of 25 with methyl lithium stopped at the formation of N-acetyl epibatidine (identical with an authentic sample from acetylation of rac-epibatidine as described below), which resisted further cleavage by methyl lithium even after a prolonged treatment. This is in accordance with the known stability of N-acetyl epibatidine. Compound 25 is successfully deblocked by treatment with hydrobromic acid in acetic acid for 24 hours at room temperature. The products isolated from silica gel chromatography, with a mixed solvent system of ethyl acetate, methylene chloride and ammonia in methanol as the eluent, were rac-epibatidine (19, 25%), rac-endo-epibatidine (19, 28.4%) and unchanged carbamate (25, 20%). Notably, the recovered starting material is essentially the pure endo isomer of 25, indicating some stereoselectivity in the cleavage of the N-carbomethoxy group with hydrobromic acid. The exo-isomer was apparently cleaved at a higher rate than the endo-isomer, presumably influenced by the proximity of the pyridyl group and the carbamate group. The rac-epibatidine thus obtained, m.p. 50°-51°, is very pure, as evidenced by its spectral data.

i). N-(Electron Withdrawing-Substituted)Pyrrole

Many substituted pyrroles are known and are easily converted to N-(electron withdrawing-substituted)-pyrroles for use in the Diels-Alder process to prepare 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes and -heptenes. For example, 3-(thioalkyl) pyrrole, including 3-(SCH₃)pyrrole; 2,5-dialkylpyrrole, including 2,5-dimethylpyrrole; 3,4-dihaloalkylpyrrole, including 3,4-bis(trifluoromethyl)pyrrole; 2-alkylpyrrole, including 2-methylpyrrole; 2-alkoxyalkylpyrrole, including 2-methoxymethylpyrrole; 2-alkylthioalkylpyrrole, including 2-methylthiomethylpyrrole; 2-dialkylaminoalkylpyrrole, including 2-dimethylaminomethylpyrrole; alkyl pyrrole 2-acetate, including dimethylaminomethylpyrrole; alkyl pyrrole 2-acetate, including methyl pyrrole 2-acetate; 2-alkoxyalkoxyalkylpyrrole, including 2-methoxymethoxyethylpyrrole; 3-aryloxyalkylpyrrole, including 3-benzyloxymethylpyrrole; 2-alkoxypyrrole, including 2-methoxypyrrole; 3-alkoxypyrrole, including 3-methoxypyrrole; 3-aryloxypyrrole, including 3-benzyloxypyrrole; 3,4-dialkylpyrrole, and 3-alkylpyrrole, including 3-methylpyrrole and 3,4-dimethylpyrrole; 1,6 and 4,5-alkylidene pyrrole, including 4,5,6,7-tetrahydroindole and 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydroindole.

The N-substituent on the pyrrole ring is any moiety that is electron withdrawing and that activates the ring toward cycloaddition with a dienophile. The N-substituent is preferably carbomethoxy, however, other electron withdrawing moieties, including carbobenzyloxy, tert-butoxycarbonyl and optically active alkoxycarbonyl, including (+) and (-)-menthylloxycarbonyl can also be used.

ii). Arylsulfonyl(Optionally Substituted Aryl or Heteroaromatic)Acetylene

In this process, a compound of the formula aryl-S(O)₂C≡C-(optionally substituted aryl or heteroaromatic) is

28

reacted with the N-(electron withdrawing-substituted) pyrrole or its derivative.

The arylsulfonyl-(optionally substituted aryl or heteroaromatic)-acetylene can be prepared by methods known to those of skill in the art. In one embodiment, described in detail in the Example 26 below, the compound is prepared by reacting the lithium salt of methyl(aryl) sulfone with the desired optionally substituted aryl or heteroaromatic acid chloride to produce a 1-(aryl or heteroaromatic)-2-arylsulfonylethanone, that is converted to the corresponding acetylene via an enolphosphate intermediate as described in Example 27 below. Any optionally substituted aryl or heteroaromatic acid chloride can be used, including without limitation, the acid chloride of nicotinic acid, isonicotinic acid, 5-chloronicotinic acid, 6-methylnicotinic acid, 6-methoxynicotinic acid, 6-phenylnicotinic acid, 6-methylthionicotinic acid, 2-chloropyridine-4-carboxylic acid, 2,6-dimethylpyridine-4-carboxylic acid, 1-methyl-2(1H)-pyridone-3-carboxylic acid, 6-methylthionicotinic acid, 3-quinolinic acid, 4-quinolinic acid, 7-chloro-3-quinolinic acid, 6-methoxy-3-quinolinic acid, isoquinoline-4-carboxylic acid, 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid, pyrimidine-5-carboxylic acid, 5-methoxyindole-3-carboxylic acid, 1,2,5-thiadiazole-2-carboxylic acid, thiazole-5-carboxylic acid, 2-chloro-thiazole-5-carboxylic acid, and 5-chloropyridazine-2-carboxylic acid. Substituents that can be positioned on the aromatic or heteroaromatic group include, but are not limited to, alkyl, halo, aryl, alkoxy, dialkylamino, alkylthio, hydroxy, hydroxyalkyl, and C(O) (alkyl or aryl).

The aryl group attached to the sulfone can be any group that sufficiently activates the acetylenic group to act as a dienophile toward the activated pyrrole and which does not interfere with the cycloaddition reaction. Nonlimiting examples are phenyl, p-alkylphenyl, including p-methylphenyl; halophenyl, and including p-chlorophenyl, p-fluorophenyl, and p-nitrophenyl. Fluoroalkanesulfonyl, including CF₃SO₂ and C₆F₅SO₂, can also be used to activate an aryl- or heteroarylacetylene.

Methods to prepare a wide variety of arylsulfonyl-(aryl or heteroaromatic)-acetylenes are described in Bhattacharya, S. N., et al. *Organomet. Chem. Synth.* 1, 145 (1970), and the reaction of an aryl or heteroaromatic trimethylsilyl acetylene (Sakamoto, T., et al., *Synthesis*, 312 (1983)) with tosyl chloride in the presence of a Lewis acid catalyst such as aluminum trichloride.

The process for preparing active compounds through the Diels-Alder reaction of an N-(electron withdrawing-substituted)pyrrole with an arylsulfonyl(optionally substituted aryl or heterocyclic)acetylene is set out in detail in the working examples below. These examples are merely illustrative, and not intended to limit the scope of the process or the compounds that can be made according to the process. As discussed above, this is a general method that can be combined with conventional synthetic techniques to provide a wide variety of products, all of which are considered to fall within the scope of the invention. The compounds are numbered as illustrated in FIG. 2.

EXAMPLE 26

Preparation of 1-(2-chloro-5-pyridyl)-2-phenylsulfonylethanone (9)

To a cold solution (-30° C.) of 20 g methyl phenyl sulfone in 400 ml dried tetrahydrofuran was added 128 ml 2.5M

n-butyllithium (2.4 eq) slowly. The resulting solution was stirred at -30°C . for 30 minutes. A solution of 26 g 6-chloronicotiny chloride in 100 ml tetrahydrofuran was then added during a 20 minute period. After stirring at the same temperature for 30 minutes, the mixture was quenched by addition of sat. ammonium chloride (ca. 100 ml). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with chloroform three times. The combined organic layer was washed with sat. brine and dried over magnesium sulfate. After removal of solvent, the brown solid was triturated with methanol (150 ml) to give 7.06 g of a slightly yellow solid. Another crop of the product (11.75 g) was obtained from the mother liquor by chromatography on a short silica gel column using 50% ethyl acetate in petroleum ether as the eluent. The total yield is 18.81 g (49.7%). m.p. $152^{\circ}\text{--}3^{\circ}\text{C}$. MS(Cl) m/z 296, 298(M+1).

In a similar manner, when the acid chlorides of nicotinic acid, isonicotinic acid, 5-chloronicotinic acid, 6-methylnicotinic acid, 6-methoxynicotinic acid, 6-phenylnicotinic acid, 6-methylthionicotinic acid, 2-chloropyridine-4-carboxylic acid, 2,6-dimethylpyridine-4-carboxylic acid, 1-methyl-2(1H)pyridone-3-carboxylic acid, 6-methylthionicotinic acid, 3-quinolinic acid, 4-quinolinic acid, 7-chloro-3-quinolinic acid, 6-methoxy-3-quinolinic acid, isoquinoline-4-carboxylic acid, 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid, pyrimidine-5-carboxylic acid, 5-methoxyindole-3-carboxylic acid, 1,2,4-thiadiazole-2-carboxylic acid, thiazole-5-carboxylic acid, 2-chlorothiazole-5-carboxylic acid, 5-chloropyridazine-2-carboxylic acid are used in place of 6-chloronicotiny chloride in the condensation reaction, the corresponding ketosulfones are obtained.

EXAMPLE 27

Preparation of 2-chloro-5-pyridyl phenylsulfonyl acetylene (22)

A solution of 3.34 g (11.3 mmol) of 20 in 100 ml dried tetrahydrofuran was added to a suspension of 840 mg 60% sodium hydride (washed with ethyl ether) in 100 ml tetrahydrofuran. After stirring 10 minutes, 1.88 ml (11.3 mmol) diethyl chlorophosphate was added in one portion. The mixture was stirred at room temperature overnight, then cooled to -78°C ., and 1.35 g potassium *t*-butoxide is added in portions. The brown solution was stirred at -78°C . for another 10 minutes and allowed to warm to ca. -30°C . Water was added and the aqueous layer extracted with methylene chloride. After drying and evaporation in vacuo, the residue was purified on a silica gel column, and eluted with 25% ethyl acetate in petroleum ether. The white solid (1.2 g) obtained after evaporation of solvent has a m.p. $140^{\circ}\text{--}141^{\circ}\text{C}$. MS(Cl) m/z 278, 280(M+1), yield 38%.

In a similar manner, when other heterocyclic ketosulfones described in Example 26 are used in place of compound 20, the corresponding acetylenes are obtained.

EXAMPLE 28

Preparation of N-carbomethoxy pyrrole (21)

Potassium (5.85 g, 0.15 mol) was added to a solution of 10 ml pyrrole (0.145 mol) in 80 ml hot cyclohexane in several portions. The mixture was refluxed for 1 hour. To this cold solution was added 15 g (0.16 mol) methyl chloroformate slowly. After addition, the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. During this period, 2.5 ml dimethyl sulfoxide was added for catalysis. After quenching

with ice-water, the organic layer was separated and the aqueous layer extracted with ether. The combined organic layer was washed with 10% sodium bicarbonate, sat. sodium chloride and dried over magnesium sulfate. Removal of solvent yielded 17.4 g of a liquid. Bulb to bulb distillation gives 16.5 g N-carbomethoxy pyrrole 21 as a colorless liquid, yield 91%. The product requires storage at -20°C .

In a similar manner, the N-carbomethoxy, N-carbobenzyloxy and N-tert-butoxycarbonyl derivatives of 2,5-dimethylpyrrole, 3,4-bis(trifluoromethyl)pyrrole, 2-methylpyrrole, 2-methoxymethylpyrrole, 2-methylthiomethylpyrrole, 2-dimethylaminomethylpyrrole, methyl pyrrole-2-acetate, 2-methoxymethoxyethylpyrrole, 3-benzyloxymethylpyrrole, 2-methoxypyrrole, 3-methoxypyrrole and 3-benzyloxypyrrole are prepared.

EXAMPLE 29

Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-chloro-5-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]-2,5-diene (23)

2-Chloro-5-pyridyl phenylsulfonyl acetylene 22 (1.12 g, 40.3 mmol) was dissolved in 8.0 g N-carbomethoxy pyrrole 21. The mixture was stirred in a covered flask at $80^{\circ}\text{--}85^{\circ}\text{C}$. for 24 hours. After evaporation in vacuo to recover N-carbomethoxy pyrrole, the residue was chromatographed on a silica gel column using 25% to 50% ethyl acetate in petroleum ether as eluent to recover 0.2 g of the acetylene 22 and obtain 1.21 g of a slightly dark product. The crude product was triturated with methanol to yield 0.94 g (58% or 70% according to recovered starting material) of a white solid. m.p. 101°C . MS(Cl) m/z 403, 405 (M+1). When the arylsulfonyl acetylene derivatives described in Example 27 are used in place of compound 22 in this experiment, the corresponding Diels-Alder adducts are obtained.

EXAMPLE 30

Preparation of 7-carbomethoxy-5-(2-chloro-5-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (24)

Compound 23 (0.726 g, 1.9 mmol) was dissolved in 50 ml anhydrous methanol and 7 ml dried tetrahydrofuran containing 1.0 g (8.0 mmol) of sodium dihydrophosphate. To this mixture was added 3.0 g 6% sodium amalgam in two portions at -20°C . under nitrogen. The stirred mixture was allowed to warm spontaneously to room temperature during a 2 hour period and stirred at room temperature for another hour. The upper layer was decanted and the residue washed with methanol. Water and 10% HCl were added to the combined methanolic extracts to bring the pH to 6 and most of the methanol removed in vacuo. The mixture was then extracted with methylene chloride. The combined organic layer was washed with sat. brine and dried over magnesium sulfate. After removal of solvent, the residue was purified on a silica gel column using 33% ethyl acetate in petroleum ether as the eluent to yield 215.3 mg (42.9%) of a colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ shows that it is a (1:2) mixture of exo and endo isomers. MS (Cl) m/z 265, 267 (M+1). $^1\text{HNMR}$ 6.01–6.53 (2H, $\text{H}_{2,6}$), 4.61–4.91 (2H, $\text{H}_{1,4}$). When other Diels-Alder adducts described in Example 29 are treated with sodium amalgam in a similar manner, the corresponding substituted 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-enes are obtained.

EXAMPLE 31

Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-chloro-5-pyridyl)-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane (25)

Compound 24 (178.4 mg, 0.674 mmol) (mixture of isomers) was dissolved in 10 ml methanol containing 5 mg

31

10% Pd-C. The mixture was hydrogenated under 1 atm. of hydrogen. After 18 ml of hydrogen was absorbed (5 minutes), the catalyst was removed by filtration and methanol removed in vacuo to give 165 mg (92%) of colorless oil. ¹H-NMR indicates that it is a (1:2) mixture of exo and endo isomers. MS(Cl) m/z 267, 269 (M+1). ¹H-NMR 4.21–4.44 (2H, H_{4,4'}). In a similar manner, other substituted 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-enes described in Example 30 are hydrogenated to the corresponding substituted 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane analogs.

EXAMPLE 32

Preparation of racemic epibatidine (19) and endo-epibatidine (19')

Compound 25 (90 mg, 0.338 mmol) was dissolved in 2.5 ml hydrobromic acid (33% in acetic acid). The mixture was stirred at room temperature for 20 hours. After evaporation of the mixture in vacuo the residue was dissolved in water and extracted with ethyl ether to recover the starting material (26 mg). The aqueous layer was neutralized with potassium hydroxide to pH 11 and extracted with methylene chloride. The combined organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulfate. After removal of the solvent, the 56 mg residue was chromatographed on silica gel column using ethyl acetate, methylene chloride and sat. ammonia methanol (2:1:0.03) to give 18 mg (25%) of epibatidine (19) m.p. 50°–51° and 20 mg (28.4%) of endo-epibatidine (19'). The spectral data for these compounds is provided in Table 3.

TABLE 3

	Spectra data for epibatidine (19) and endo-epibatidine (19')	
	epibatidine (19)	endo-epibatidine (19')
MS (Cl) m/z	209, 211 (M + 1)	209, 211 (M + 1)
¹ H-NMR		
H _{1,1'}	3.80 (t, 3.9 Hz), 3.56 (brs)	3.76 (q, 4.8 Hz)
H _{2,2'}	1.90 (dd, 12.0, 9.0 Hz)	2.12 (dd, 12.3, 4.8, 3.3 Hz)

The N-acetyl derivatives of epibatidine can be prepared from epibatidine and acetic anhydride in the presence of triethylamine. Likewise, other N-substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes described in Example 31 are deprotected to the corresponding free amine. The amines are readily acylated to the amide, alkylated to the tertiary amine and quaternary ammonium derivatives by using conventional methods. The amines also form stable and water-soluble salts with organic and inorganic acids as preferred in the pharmaceutical formulation.

EXAMPLE 33

Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-methoxypyridyl)-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane (29)

7-Carbomethoxy-2-(2-chloro-5-pyridyl)-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane 25 (20 mg, 0.076 mmol) was dissolved in 1.0 ml methanol containing 12.8 mg (0.2 mmol) potassium hydroxide. The mixture was refluxed for one hour, then concentrated and partitioned between ethyl ether and water. The aqueous layer was extracted with ether again and the combined organic layer was washed with sat. sodium bicarbonate, and dried over magnesium sulfate. Removal of

32

solvent yielded a 10 mg residue. ¹H-NMR shows it is a 1:2 mixture of exo and endo isomers of the title compound. ¹H-NMR 3.92, 3.90(2s, Py-OCH₃), 3.71, 3.66(2s, NCOOCH₃).

EXAMPLE 34

Preparation of deschloro analogues of epibatidine (30)

N-carbomethoxy-5-(2-chloro-5-pyridyl)-7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-ene 25 (16 mg) was dissolved in 3 ml methanol containing 7 mg 10% palladium on carbon. The mixture was hydrogenated under a slightly elevated pressure of hydrogen for one hour. After removal of catalyst and solvent, the residue was partitioned between ether and aqueous sodium bicarbonate. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organic layer was dried over magnesium sulfate. Removal of solvent gave 10 mg of 7-carbomethoxy-2-(3-pyridyl)-7-azabornane (12). MS (Cl) m/z 233 (M+1), ¹H-NMR 3.72, 3.66 (2s, N—COOCH₃).

EXAMPLE 35

Preparation of 5,6-dehydro analogs of epibatidine

When the N-acylated 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ene derivatives prepared in Example 30 are acid hydrolyzed under conditions similar to that described in Example 32, the corresponding 5,6-dehydro analogs of epibatidine (19) and its endo-isomer (19') are obtained.

EXAMPLE 36

Preparation of 1,4-dimethyl-2-(6-chloro-3-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-carbomethoxy-7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2,5-diene

A mixture of 0.14 g (0.5 mmol) 2-chloro-5-pyridyl phenylsulfonyl acetylene(22) and 0.7 g 2,5-dimethyl-N-carbomethoxypyrrole (31) was heated and maintained at 85° C. for 48 hour. The excess pyrrole (31) was removed in vacuo and the dark residue chromatographed on silica gel using 25%–33% ethyl acetate in petroleum ether as eluent, yielding 76 mg (35%) of the title compound. MS(Cl) m/z 431, 433 (M+1). ¹H-NMR 6.79, 6.55 (AB J=5.4 Hz, H_{3,3'}), 3.52(s, 3H, N—COOCH₃), 1.96, 1.68(2s, 6H, 2CH₃).

EXAMPLE 37

Preparation of benzoyl phenylsulfonyl methane (32)

A procedure similar to the preparation of compound 20 was used. The product was obtained in 60% yield as a white crystal (crystallized from carbon tetrachloride). m.p. 91°–93° C. (lit. m.p. 93°–94° C.).

When the acid chloride of 4-chlorobenzoic acid, 3-methoxybenzoic acid, 3,4-methylenedioxybenzoic acid, 3,4,5-trimethoxybenzoic acid, 3-trifluoromethylbenzoic acid, 3-dimethylaminobenzoic acid, 4-methylthiobenzoic acid, 4-methylsulfinylbenzoic acid, 4-methylsulfonylbenzoic acid, 3,5-difluorobenzoic acid, 2-naphthoic acid, 4-dimethylamino-2-naphthoic acid, 6-methoxy-2-naphthoic acid, 2-phenylpropionic acid and 2-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionic acid are used in place of benzoyl chloride above, the corresponding substituted ketosulfones are prepared.

EXAMPLE 38

Preparation of phenyl phenylsulfonyl acetylene (34)

A procedure similar to the preparation of compound 22 was used. Chromatography of the crude product on silica gel

using 5% ethyl acetate in petroleum ether as the eluent yielded 20% of the acetylene 34 as a solid.

Using a similar procedure, the other ketosulfones described in Example 37 are converted to the corresponding substituted aryl and aralkyl acetylenic derivatives.

EXAMPLE 39

Preparation of 7-carbomethoxy-2-phenyl-3-phenylsulfonyl-7-azanoborna-2,5-diene (35)

Phenyl phenylsulfonyl acetylene 34 (84.3 mg, 0.35 mmol) was mixed with 0.42 g of N-carbomethoxy pyrrole (21). The mixture was heated to and maintained at 85° C. for 48 hours. After removal of the excess pyrrole, the residue was chromatographed on silica gel column and eluted with 25–33% ethyl acetate in petroleum ether to give 30 mg (23%) of the adduct as a colorless oil. MS(Cl) m/z 368(M+1). ¹¹H-NMR 7.05(s, 2H, H_{3,6}), 5.51, 5.48(2s, 2H, H_{1,4}), 3.5(b.s. 3H, N—COOCH₃).

Using a similar procedure, cycloadditions of substituted pyrroles described in Example 28 and substituted acetylenic derivatives prepared in Example 38 give the corresponding 7-aza-bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene adducts.

EXAMPLE 40

Preparation of 2-phenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane (36)

The bicyclic adduct 35 was reductively desulfonated, hydrogenated and acid hydrolyzed as described in Examples 30, 31 and 32 to yield 36. Similarly, the other bicyclic adducts in Example 39 are converted to the corresponding 2-substituted aryl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptanes.

EXAMPLE 41

Preparation of 2-phenyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ene (37)

The bicyclic adduct 35 is reductively desulfonated and acid hydrolyzed as described in Examples 30 and 32 to yield 37. Similarly, the other bicyclic adducts in Example 39 are converted to the corresponding 2-substituted aryl-7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-enes.

EXAMPLE 42

Preparation of 5 and/or 6 substituted 2-aryl (or heteroaryl)-7-aza-norbornanes from the corresponding 7-N-acyl or 7-aza-2-aryl (or heteroaryl)-norborn-5-enes

The 5 and/or 6-substituents are introduced by functioning the 5,6-double bond through conventional reactions, e.g., additions, hydroboration, epoxidation followed by ring opening with nucleophiles (alkoxide, amine, azide, alkylsulfide, halide, hydroxide, etc.).

EXAMPLE 43

Preparation of 3-methyl-7-aza-2-exo-(2-chloro-5-pyridyl)bicyclo[2.2.1]heptane (38)

7-Carbomethoxy-2-(2-chloro-5-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2,5-diene (23) is hydrogenated in methanol containing 10% Pd-C until both double bonds are saturated. The product, 7-carbomethoxy-3-(2-chloro-5-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-aza-bicyclo

[2.2.1]heptane 39, is dissolved in dry tetrahydrofuran and treated with n-butyl lithium (1.1 eq) at -30° to 0° C., followed by methyl iodide (1.1 eq) in tetrahydrofuran. The reaction mixture is then stirred at room temperature and poured into iced water. The product is extracted with ether and washed with water. After drying and evaporation of the ether solution, the crude product is chromatographed on a silica gel column, using a mixture of petroleum ether and ethyl acetate (3:1 by volume) to yield stereoisomers of 7-carbomethoxy-2-(2-chloro-5-pyridyl)-3-methyl-3-phenylsulfonyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane (40). The alkylation products are each treated with sodium amalgam as in Example 30 to remove the phenylsulfonyl group, followed by acid cleavage of the 7-carbomethoxy group as in Example 32 to yield isomeric 3-methyl analogs of compound 8 and 8'.

Similarly, when methyl iodide is replaced by ethyl bromide, allyl bromide, benzyl chloride, methoxymethyl chloride and methoxyethyl methanesulfonate, and corresponding 3-ethyl, 3-allyl, 3-benzyl, 3-methoxymethyl and 3-methoxyethyl derivatives are obtained.

Other 2-aryl or 2-heteroaryl derivatives of 7-N-acyl-7-aza-3-phenylsulfonyl-bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene described in Example 29 are likewise hydrogenated, converted to the sulfonyl carbanion, alkylated, desulfonated and deacylated to give the corresponding 3-alkyl or aralkyl analogs.

EXAMPLE 44

Preparation of 7-methyl-7-aza-2-exo-(2-chloro-5-pyridyl)bicyclo[2.2.1]heptane (41)

Epibatidine 19 prepared in Example 32 is alkylated with methyl iodide (1.1 eq) in dry tetrahydrofuran at room temperature, followed by the usual isolation procedure, to give the 7-N-methyl derivative.

Similarly, alkylation with ethyl iodide, isopropyl bromide, allyl bromide, cyclopropylmethyl bromide, benzyl chloride, 4-methoxybenzyl chloride, 3,4-dimethoxybenzyl chloride, phenethyl bromide, propargyl bromide, hydroxyethyl chloride and methoxyethyl iodide yield the corresponding 7-N-alkylated derivatives.

Other substituted 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane analogs described in the examples above are alkylated to their 7-N-alkyl is derivatives in the same manner.

The N-acetyl derivative of epibatidine in Example 7 is reduced to the N-ethyl derivative by the treatment of lithium aluminum hydride in dry tetrahydrofuran at room temperature. Similarly, the 7-N-propionyl, N-benzoyl, N-phenylacetyl and N-2-furoyl derivative of epibatidine are reduced to the corresponding 7-propyl, 7-benzyl, 7-phenethyl and 7-(2-furfuryl) derivatives.

EXAMPLE 45

Resolution of racemic compounds

The substituted 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane derivatives are resolved to their optical isomers by conventional methods including chromatography on a chiral column, fractional crystallization of diastereomeric salts of chiral acids and separation of the chiral ester or amide derivatives followed by regeneration of the optically pure enantiomers. (See Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Vol. 1, Amines, by P. Newman, 1980 Optical Resolution Information Center, N.Y. 10471.)

EXAMPLE 46

Resolution of racemic epibatidine (19).

To a solution of racemic epibatidine 19 and triethylamine (1.1 eq) in methylene chloride is added (-)-menthyl chlo-

35

roformate (1.1 eq). The reaction mixture is stirred at room temperature for 6 hours, washed with iced water and dried over magnesium sulfate. After evaporation of solvent, the residue is chromatographed on a silica gel column, using a mixture of petroleum ether and ethyl acetate (5:1 by volume) to yield a mixture of two diastereoisomers of 7-N-(α -menthyloxy)carbonyl derivatives of d- and l-epibatidine. Separation of the diastereoisomers by HPLC on a chiral column and treatment of each isomer with HBr/AcOH as in Example 32 yields the corresponding d and l-epibatidine.

EXAMPLE 47

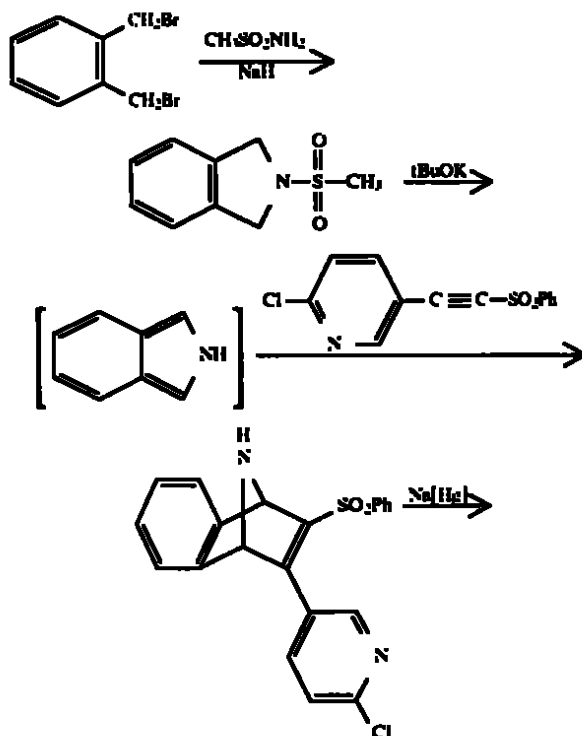
Preparation of optical isomers of substituted 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives from chiral intermediates

N-carbo-(α -menthyloxy)pyrrole is prepared from pyrrole and (α -menthyl chloroformate by the method described above. The chiral pyrrole is treated with the sulfonyl acetylene 22 or 34 as in Example 29 to give a diastereoisomeric mixture of the chiral cycloadduct 7-aza-bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene derivative. After treatment with sodium amalgam as in Example 30, the diastereoisomeric mixture of 2-exo-aryl-7-aza-bicyclo[2.2.1]hepta-5-ene derivatives is obtained. These diastereoisomers are separated by chromatography to give the d and l enantiomers. The optically active intermediates are each reduced and treated with HBr/AcOH to yield optically active epibatidine enantiomers. Similarly, other substituted 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane analogs are prepared from the corresponding chiral pyrroles and chiral cycloadducts.

EXAMPLE 48

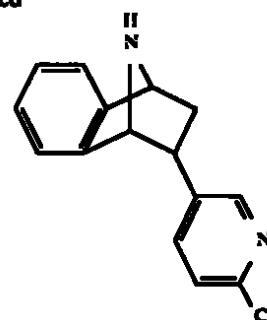
Preparation of benzo[5a,6a]epibatidine (39)

Scheme 4 illustrates the preparation of compound 39.



36

-continued



a) Preparation of N-methanesulfonyl isoindole (40)

Sodium hydride (0.88 g) was suspended in 3 ml dimethyl formamide. To this stirred solution was added methanesulfonamide (0.95 g, 10 mmol) in 5 ml dimethyl formamide dropwise under nitrogen. After stirring at 60° C. for 0.5 hours, a solution of 2.64 g (10 mmol) α,α' -dibromo-o-xylene in 7 ml DMF was added at a rate appropriate to maintain the temperature at 60°–70° C. The mixture was stirred at room temperature for another hour, then quenched by pouring into water. The resulting precipitate was collected and washed with water, petroleum ether and ether successively. Weight 1.57 g (80%). ¹H-NMR δ 2.37 (s, 3H, —CH₃), 4.709 (s, 4H, 2CH₂), 7.25–7.35 (m, 4H, ArH).

b) Preparation of 2-(6-chloro-3-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-1,4-dihydronaphthalene-1,4-imine (41)

Potassium t-butoxide (560 mg, 5.0 mmol) was dissolved in 3 ml DMSO under nitrogen. To this stirred solution was added 197 mg (1.0 mmol) N-methanesulfonyl isoindole in portions. After addition, the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours and quenched by addition of 3 ml water. After extraction with 45 ml ether, the combined organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulfate for 10 minutes. After filtration, the filtrate was combined with 83 mg (0.3 mmol) 1-(6-chloro-3-pyridyl)-2-phenylsulfonyl acetylene 22. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight to evaporate in vacuo and chromatographed on silica gel column. Eluting with a mixed solvent (ethyl acetate, methylene chloride and ammonia in methanol) gave 108 mg blue residue. The color material was removed by washing the acidified material. After basification and extraction with ether, 62 mg of pure compound 41 was obtained as a foam. Yield 52%. MS(Cl), 395, 397(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.242(d, J=1.5 Hz, 1H), 5.362 (d, J=0.9 Hz, 1H). (H₁ or H₂).

c) Preparation of exo and endo-benzo[5a,6a]epibatidine (39)

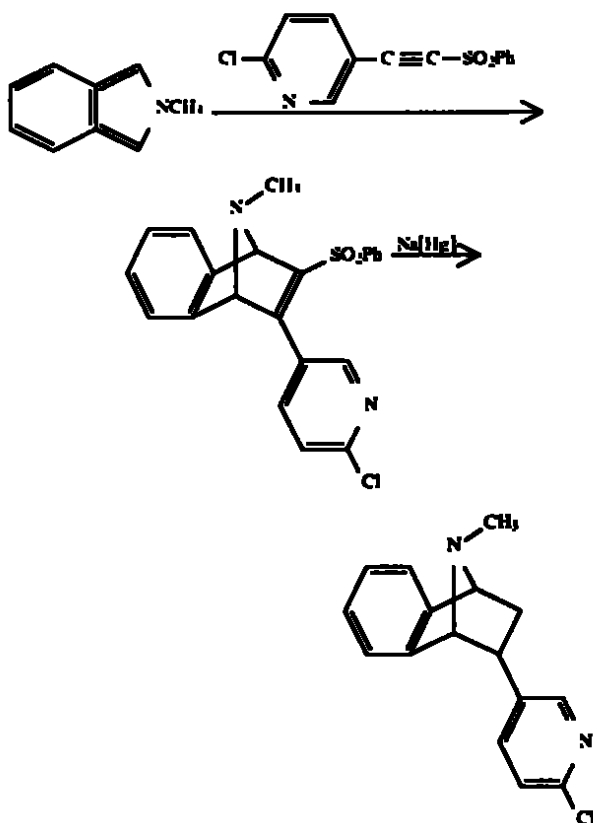
Compound 41 (54 mg, 0.137 mmol) was dissolved in a mixture of 3 ml methanol and 1 ml tetrahydrofuran. The solution was cooled to -20° C. and 66 mg 6% sodium amalgam was added. The mixture was stirred for 2 hours. The excess reagent was decomposed by water and the liquid layer was decanted out. After concentration of the liquid in vacuo, the residue was extracted with methylene chloride (3x5 ml). The combined organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulfate. After removal of solvent, the residue was separated on preparative thin layer chromatography with 33% methylene chloride in ethyl acetate to give 5.5 mg exo-benzo[5a,6a]epibatidine and 8.5 mg endo-benzo[5a,6a]epibatidine. Both isomers are an oil. Yields are 15% and 25% respectively. MS(Cl), 257, 259(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), (for exoisomer). 2.753 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H, H₂), 4.371 (s, 1H, H₁), 4.656 (d, J=4 Hz, 1H, H₃).

37

EXAMPLE 49

Preparation of N-methyl-benzo[5a,6a]epibatidine (42)

Scheme 5 illustrates a method for the production of N-methyl-benzo[5a,6a]epibatidine 42.



a) Preparation of N-methyl isoindole (43)

N-methyl isoindole was prepared according to the method set forth in B. Zeeb and K. H. König, Synthesis 1972, 45.

b) Preparation of 2-(6-chloro-3-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-1,4-dihydronaphthalene-1,4-imine (44)

N-methyl isoindole (91 mg, 0.7 mmol) was mixed with 1-(6-chloro-3-pyridyl)-2-phenylsulfonyl acetylene 22 (139 mg, 0.5 mmol) in ethyl ether. After stirring at room temperature for 1 hour, the mixture was concentrated and chromatographed on silica gel column, eluting with ethyl acetate. This gave 204 mg of compound 44 as a clear oil. Yield 100%. MS(Cl), 409, 411(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), δ 2.36 (br, 3H, NCH₃), 4.805 (s, 1H), 4.93 (br.s., 1H), (H₁, or H₄). c) Preparation of N-methyl-benzo[5a,6a]epibatidine (42)

Compound 44 (125 mg, 0.306 mmol) was dissolved in 10 ml methanol together with 4 ml tetrahydrofuran. The solution was cooled to -20° C. and 216 mg sodium dihydrophosphate was added to the solution followed by 1.0 g 6% sodium amalgam. The mixture was then stirred at room temperature for 3 hours and quenched with water. The organic layer was decanted out and concentrated in vacuo. The residue was extracted with methylene chloride (2x10 ml). The combined organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulfate. After removal of solvent, the residue was chromatographed on silica gel column eluting with 50% ethyl acetate in petroleum ether. This gave 19 mg (19%) exo-N-methyl-benzo[5a,6a]

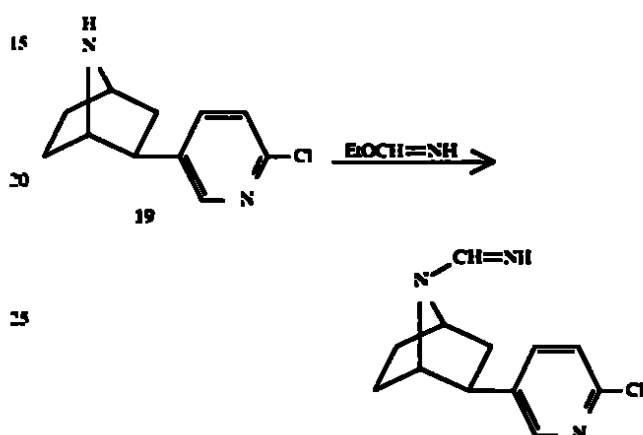
38

epibatidine. Further elution with a mixed solvent (ethyl acetate, methylene chloride and ammonia in methanol) yielded 55 mg (66%) of the endo-isomer. Total yield 85%. MS(Cl), 271, 273(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), (for exo-isomer): 2.679 (dd, J=4.5, 8.7 Hz, 1H, H₂), 3.935 (s, 1H, H₁), 4.203 (d, J=4.0 Hz, 1H, H₄), 2.072 (s, 3H, NCH₃).

EXAMPLE 50

Preparation of N-formamidinyl epibatidine dihydrochloride (45)

Scheme 6 shows the preparation of compound 45.



Racemic-epibatidine 19 (42 mg, 0.2 mmol) was mixed with 77 mg (0.7 mmol) freshly prepared ethyl formamidine hydrochloride and 129 mg (1.0 mmol) diisopropyl ethylamine in 1 ml acetonitrile. After stirring at room temperature for 48 hours, the mixture was acidified with 1.0M hydrogen chloride in ether. After evaporation in vacuo, the residue was separated on silica gel preparative thin layer chromatography, using a solvent system of 25% methanol in chloroform, to give 25 mg of the compound 45 as a hygroscopic solid. Yield 36%. MS(Cl), 236, 238 (free base M+1). ¹H-NMR (CD₃OD), δ 3.40 (M, 1H, H₂).

EXAMPLE 51

The process of Example 50 was repeated with the replacement of ethyl formamidine by S-methyl pseudothiourea, S-methyl-N-methyl pseudothiourea, S-methyl-N-nitro pseudothiourea, or methyl acetamidine to form the N-guanidyl, N-methyl-guanidyl, N-nitroguanidyl and N-acetamidinyl epibatidine.

EXAMPLE 52

Preparation of N-formamidinyl deschloroepibatidine dihydrochloride (46)

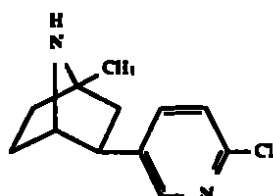
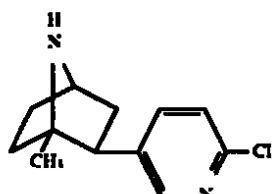


N-Formamidinyl epibatidine (12 mg, 0.04 mmol) 45 was dissolved in 2 ml methanol containing 5 mg 10% palladium

on carbon. After hydrogenation under 1 atm hydrogen for 3 hours, the catalyst was removed by filtration. The filtrate was concentrated in vacuo to give 10 mg compound 46 as a hygroscopic solid. Yield 100%. MS(Cl), 202(M+1 -2HCl). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ 3.5 (m, 1H, H_2).

EXAMPLE 53

Preparation of 1-methyl epibatidine (47), and 4-methyl epibatidine (48)



a) Preparation of 2-methylpyrrole (49)

2-Methylpyrrole was prepared according to the method set forth in J. Org. Chem. 28, 3052.

b) Preparation of N-t-butoxycarbonyl-2-methylpyrrole (50)

2-Methyl pyrrole (2.5 g) was dissolved in 6 ml tetrahydrofuran, and was slowly added to a suspension of 2.4 g 60% sodium hydride (washed with ether) in 30 ml tetrahydrofuran. A solution of 7.6 g di-t-butyl-dicarbonate in 20 ml of the same solvent was added to this cooled mixture. After shaking occasionally for 3 hours, it was decomposed carefully with water, and extracted with ether. The combined organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulfate. Removal of the solvent gave 6 g residue. Bulb-to-bulb distillation gave 4.5 g slightly yellow oil (ca. 80° C./5 mmHg). Yield 80%. MS(Cl), 183(M+2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.584 (s, 9H, 3CH_3), 2.421 (s, 3H, CH_3).

c) Preparation of 1- (and 4)-methyl-2-(6-chloro-3-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-t-butoxycarbonyl-7-azanobornane-2,5-diene (51)

Compound 50 (10 mmol, 1.8 g) was mixed with 1-(6-chloro-3-pyridyl)-2-phenylsulfonyl acetylene (22) 555 mg (2.0 mmol). The mixture was heated at 78° C. in a tightly covered flask under nitrogen for 24 hours. The mixture was separated on silica gel column eluting with 25% of ethyl acetate in petroleum ether. After recovery of 1.5 g of compound 50 and 120 mg compound 22, 636 mg of compound 51 was obtained as a yellow oil. Yield 69.3%. $^1\text{H-NMR}$ showed that the oil is a 2:1 mixture of 1-methyl isomer and 4-methyl isomer. MS(Cl), 459, 461. (M+1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), (for major isomer): 1.37 (s, 9H, 3CH_3), 1.748 (s, 3H, CH_3), 5.45 (d, J=3 Hz, 1H, H_2). (For the minor isomer), 1.346 (s, 9H, 3CH_3), 1.958 (s, 3H, CH_3), 5.26 (d, 1H, J=3 Hz, H_2).

d) Preparation of N-t-Boc-1 (and 4)-methyl epibatidine (52)

Compound 51 (1.0 mmol, 459 mg) was dissolved in a mixture of 20 ml methanol and 10 ml tetrahydrofuran. The

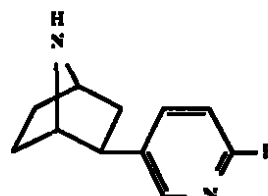
solution was stirred and cooled to -20° C. To this solution was added 720 mg sodium dihydrophosphate followed by 1.5 g (6.0 mmol) 6% sodium amalgam. After stirring at room temperature for 2 hours, another 0.8 g of 6% sodium amalgam was added and stirring was continued for another 2 hours. The excess reagent was decomposed by water, and the solution was decanted out. After concentration of the solution at ambient temp in vacuo, the residue was extracted with methylene chloride (4x15 ml). The combined organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulfate. After removal of solvent, the residue (372 mg) was hydrogenated under 1 atm hydrogen in the presence of 8.4 mg platinum oxide for 2 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated in vacuo to a residue (360 mg). Separation took place on a silica gel column eluting with 17% ethyl acetate in petroleum ether. 95 mg of the endo-isomers and 65 mg of the exo-isomers were obtained. Total yield 50%. MS(Cl), 323, 325(M+1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (for exo isomer major), 2.78 (dd, 1H, J=5.4 Hz, 7.8 Hz, H_2), 4.45 (t, 1H, J=4.5 Hz, H_1).

e) Preparation of 1-methyl epibatidine (47) and 4-methyl epibatidine (48)

The exo-isomer of compound 52 (65 mg) was dissolved in 5 ml methylene chloride. To this cooled solution (0° C.) was added 2.5 ml trifluoroacetic acid. The resulting pink solution was then stirred at room temperature for 1.5 hours. After neutralization with 4.5 g potassium carbonate in 10 ml water, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride. The combined organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulfate. Removal of solvent and separation on silica gel preparative thin layer chromatography developing with a mixed solvent (ethyl acetate, methylene chloride and ammonia in methanol) gave 6 mg of 4-methyl epibatidine 48 and 12 mg 1-methyl epibatidine 47. Total yield 40.3%. MS(Cl), 223, 225(M+1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), (for 1-methyl epibatidine, major, exo-isomer), δ 2.657 (dd, J=4.8, 8.7 Hz, 1H, H_2), 3.694 (t, J=4.7 Hz, 1H, H_1). (For 4-methyl epibatidine, minor exo-isomer): 2.887 (dd, J=4.7 Hz, 1H, H_2), 3.486 (d, J=4.5 Hz, 1H, H_1).

EXAMPLE 54

Preparation of 2-(2-fluoro-5-pyridyl)-7-azanobornane (53)



a) Preparation of 1-(2-fluoro-5-pyridyl)-2-phenylsulfonyl ethanone (54)

The method set forth in Example 26 was used, replacing 6-chloronicotinic chloride with 6-fluoronicotinic chloride (see Anderson et al; J. Med. Chem. 1990, 33(6) 1667), providing compound 54 as a white crystal, mp. 127°-128° C. Yield 72%. MS(Cl), 281(M+1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ 2.70 (s, 2H, CH_2).

b) Preparation of 1-(2-Fluoro-5-pyridyl)-2-phenylsulfonyl acetylene (55)

Use of the method set forth in Example 27 gave compound 55 in 62% yield from compound 54 as a white solid, mp. 97°-98.5° C. MS(Cl) 262(M+1).

41

c) Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-fluoro-5-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene (56)

Use of the method set forth in Example 29 gave compound 56 in 66% yield plus 22% of recovered acetylene 55. Compound 56 is a white cubic crystal, mp. 85°-87° C. MS(Cl) 387(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), δ 3.446 (br.s., 3H, CH₃), 5.459 (d, J=7.2 Hz, 2H, H_{1,4}).

d) Preparation of 7-carbomethoxy-5-(2-fluoro-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (57)

Use of the method set forth in Example 30 gave compound 57 as a 1:2.5 mixture of exo and endo isomers in a total yield of 64% from compound 56. MS(Cl) 249(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), (for endo-isomer), δ 3.682 (s, 3H, OCH₃), (for exo-isomer), δ 3.655 (s, 3H, OCH₃).

e) Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-fluoro-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (58)

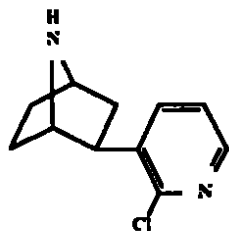
Use of the method set forth in Example 31 gave compound 58 as a colorless oil in a yield of 93.3% from compound 57. MS(Cl) 251(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), (for endo-isomer), δ 3.722 (s, OCH₃), (for exo-isomer) δ 3.671 (s, 3H, OCH₃).

f) Preparation of 2-(2-fluoro-5-pyridyl)-7-azanorbomane (53)

The method set forth in Example 32 was used to produce 23 mg (16.2%) of the exo-isomer of compound 53 and 54.8 mg (38%) of the endo isomer of compound 53, as an oil from 185 mg of Compound 58 (0.74 mmol). MS(Cl) 193(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), δ 2.763 (dd, J=0.8, 9.0 Hz, 1H, H₂), 3.532 (s, 1H, H₁), 3.769 (t, J=3.6 Hz, 1H, H₄). (For endo-isomer), δ 3.324 (dt, J=12 Hz, 5.7 Hz, 1H, H₂), 3.779 (q, J=5.1 Hz, 2H, H_{1,4}).

EXAMPLE 55

Preparation of 2-(2-chloro-3-pyridyl)-7-azanorbomane (59)



a) Preparation of 1-(2-chloro-3-pyridyl)-2-phenylsulfonyl acetone (60)

Use of the method set forth in Example 26 gave compound 60 in 74% yield from 2-chloronicotinyl chloride as white solid, mp. 103°-104° C. MS(Cl) 296, 297(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), δ 4.871 (s, 2H, —CH₂—).

b) Preparation of 1-(2-chloro-3-pyridyl)-2-phenylsulfonyl acetylene (61)

Use of the method set forth in Example 27 gave compound 61 in 27% yield from compound 60 as a white solid, mp. 90°-94° C. MS(Cl) 278, 280(M+1).

c) Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-chloro-3-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene (62)

Use of the method set forth in Example 29 gave compound 62 in 62.4% from 61 as an oil. MS(Cl) 403, 405(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), δ 3.612 (s, 3H, OCH₃), 5.429 (t, J=2.1 Hz, 1H), 5.497 (t, J=2.1 Hz, 1H).

d) Preparation of 7-carbomethoxy-5-(2-chloro-3-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (63)

42

Use of the method set forth in Example 30, gave compound 63 as the exo-isomer, 12%, and the endo-isomer, 35%. MS(Cl) 265, 267(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), (for exo-isomer), δ 3.66 (s, 3H, OCH₃), 6.502 (br.s., 2H, H_{2,5}). ¹H-NMR (CDCl₃), (for endo-isomer), δ 3.686 (s, 3H, OCH₃), 4.882, 5.029 (2br.s., 2H, H_{1,4}), 5.88, 6.544 (2br.s., 2H, H_{2,5}).

e) Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-chloro-3-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (64)

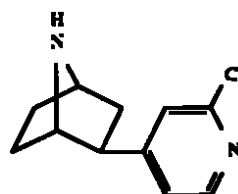
Using the method set forth in Example 31, the exo-compound 63 was hydrogenated to give compound 64 in quantitative yield. MS(Cl) 267, 269(M+1). ¹H-NMR (DCCl₃), δ 3.277 (dd, J=4.5, 8.4 Hz, 1H, H₂), 3.654 (s, 3H, OCH₃).

f) Preparation of 2-(2-chloro-3-pyridyl)-7-azanorbomane (59)

Use of the method set forth in Example 32, gave compound 59 from exo-compound 64, in 41% yield as an oil. MS(Cl) 209, 211(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), δ 3.162 (dd, J=4.8, 8.7 Hz, 1H, H₂), 3.681 (s, 1H), 3.795 (t, J=3.6 Hz, 1H, H₁, H₄).

EXAMPLE 56

Preparation of 2-(2-chloro-4-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (65)



a) Preparation of 1-(2-chloro-4-pyridyl)-2-phenylsulfonyl acetone (66)

Using the method set forth in Example 26, where 2-chloronicotinyl chloride (see Anderson et al., J. Med. Chem. 1990, 33(b), 1667) was used instead of 6-chloronicotinyl chloride, compound 66 was obtained in 51% yield as a white crystal, mp. 124°-125.5° C. (methanol). MS(Cl) 296, 298(M+1).

b) Preparation of 1-(2-chloro-4-pyridyl)-2-phenylsulfonyl acetylene (67)

Using the method set forth in Example 27, compound 67 was obtained in 54% yield from compound 66 as a white crystal, mp. 78°-79° C. MS(Cl) 278, 280(M+1).

c) Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-chloro-4-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene (68)

Using the method set forth in Example 29, compound 68 was obtained from compound 67 in 68% yield as a slightly brown oil. MS(Cl) 403, 405(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), δ 3.502 (br.s., 3H, OCH₃), 5.420, 5.483 (2s, 2H, H_{1,4}), 7.065 (s, 2H, H_{2,5}).

d) Preparation of 7-carbomethoxy-5-(2-chloro-4-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (69)

Using the method set forth in Example 30, compound 69 was obtained from the desulfonation of compound 68 in 13.6% yield as a 1:2 mixture of exo- and endo-isomers. MS(Cl) 265, 267(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), (for endo-isomer) δ 3.682 (s, 3H, OCH₃), (for exo-isomer), δ 3.665 (s, 3H, OCH₃).

e) Preparation of 7-carbomethoxy-2-(2-chloro-4-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (70)

43

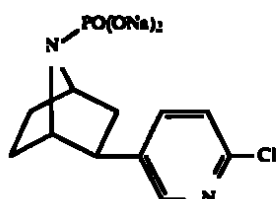
Using the method set forth in Example 31, compound 70 was obtained from the hydrogenation of compound 69 in 95% yield. MS(Cl) 267, 269(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃) (for endo-isomer), δ 3.694 (s, 3H, OCH₃), (for exo-isomer), δ 3.655 (s, 3H, OCH₃).

f) Preparation of 2-(2-chloro-4-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (65)

Using the method set forth in Example 32, compound 65 was obtained from the deprotection of compound 70 in 23.6% (exo-isomer). MS(Cl) 209, 211(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃), δ 2.738 (dd, J=9.0, 5.1 Hz, 1H, H₂), 3.629 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.791 (br.s., 1H). Some endo-isomer can be isolated.

EXAMPLE 57

Preparation of disodium 7-epibatidinylphosphate (71)

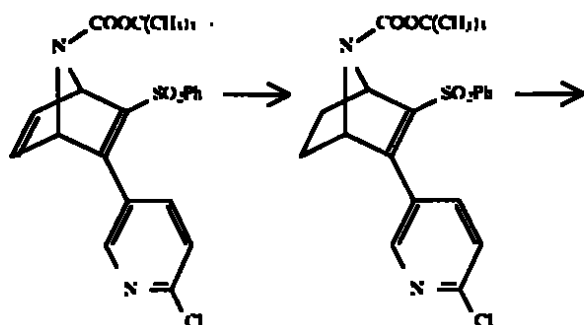


Epibatidine (40.0 mg) was dissolved in 3 ml phosphorous oxychloride and the mixture was refluxed for 3 hours in the absence of moisture. The excess reagent was removed in vacuo to give 100 mg 7-epibatidinyl phosphoryl dichloride as a brown oily residue. To 28 mg of this residue in 2 ml tetrahydrofuran was added 2 ml 1M sodium hydroxide in ice bath. The mixture was stirred at room temperature for another 4 hours. After evaporation of the organic solvent, the aqueous solution was washed with ethyl ether (2x5 ml). The aqueous layer was then evaporated in vacuo to ca. 0.5 ml and left to stand at room temperature for several hours to give compound 71 as a white crystal. Yield 14 mg (80%). ¹H-NMR(D₂O) δ 2.745 (p, J=4.5 Hz, 1H, H₂), 3.723 (br.s., 1H), 3.920 (br.s., 1H), 7.357 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.073 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.263 (d, J=2.4 Hz, 1H). ³¹P-NMR (D₂O), 5.332. Chlorosulfonic acid or other N-sulfate reagents can be used in place of phosphorus oxychloride, under these reaction conditions to prepare the N-sulfate derivative of epibatidine and analogs thereto.

EXAMPLE 58

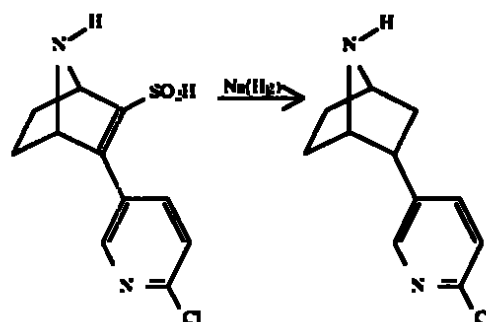
Preparation of 2,3-dehydroepibatidine (72)

Scheme 7 shows the production of compound 72.



44

-continued



a) Preparation of 7-carbo-t-butoxy-2-(2-chloro-5-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene (73)

Using the method set forth in Example 29, compound 73 was obtained from the Diels-Alder reaction of 1-(2-chloro-5-pyridyl)-2-phenylsulfonylacetylene 22 with N-carbo-t-butoxy pyrrole (N-t-Boc-pyrrole) in 64% yield as a white solid. mp. 133°-134° C. MS(Cl) 445, 447(M+1).

b) Preparation of 7-t-boc-2-(2-chloro-5-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (73)

Adduct 73 (445 mg) was dissolved in a mixture of 20 ml methanol and 10 ml tetrahydrofuran containing 8 mg platinum oxide. After hydrogenation under 1 atm hydrogen for 3 hours, the catalyst was removed by filtration. The filtrate was concentrated in vacuo to give 440 mg residue. It was solidified after trituration in methanol. Yield 98%. MS(Cl) 447, 449(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.266 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.905, 4.945 (2br.s., 2H, H_{2,4}).

c) Preparation of 2-(2-chloro-5-pyridyl)-3-phenylsulfonyl-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (75)

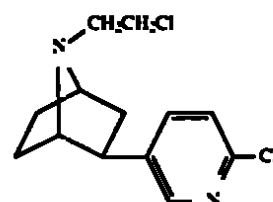
Using the method set forth in Example 53e, the t-Boc of compound 74 was easily deprotected by trifluoro acetic acid at 0° C. to give compound 75 in 95.4% yield as a white solid. MS(Cl) 347, 349(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.423 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.500 (d, J=3.6 Hz, 1H) (H_{1,4}).

d) Preparation of 2,3-dehydroepibatidine (72)

Compound 75 (365 mg) was desulfonated using the method set forth in example 30 to give 23 mg of compound 72 as a colorless oil. Yield 19%. MS(Cl) 207, 209(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.323 (s, 1H, H₁), 4.574 (d, J=3.0 Hz, 1H, H₄), 6.560 (d, J=2.4 Hz, 1H, H₂).

EXAMPLE 59

Preparation of Chloroethylepibatidine (76)



Using the method set forth in Example 44, epibatidine 19 was alkylated with 1-chloro-2-bromoethane to give compound 76 in a 35% yield as a clear oil. MS(Cl) 271, 273, 275(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.225, 3.476 (2s, 2H, H_{1,4}), 3.568 (t, J=6.6 Hz, 2H).

EXAMPLE 60

Preparation of 2-(2-hydroxy-5-pyridyl)-7-azanobornane (77)

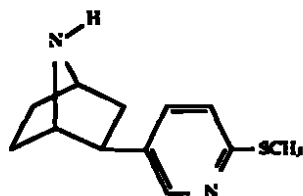
Compound 53 (8.5 mg, 0.044 mmol) was dissolved in 1 ml tert-butanol. To this solution was added 1 ml 2M potas-

45

sium hydroxide. After reflux for 20 hours and evaporation of butanol, the mixture was adjusted with 1M hydrochloric acid to pH 6-7. Evaporation of solvent in vacuo and purification of product with silica gel preparative thin layer chromatography developing with 20% 7N ammonia methanol in chloroform gave 4.2 mg compound 77 as an oil. Yield 50%. MS(Cl) 191(M+1). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.554 (br.s., 1H, H₂), 3.503; 3.743 (2br.s., 2H, H_{1,4}).

EXAMPLE 61

Preparation of 2-(2-methylthio-5-pyridyl)-7-azanorbormane (78)

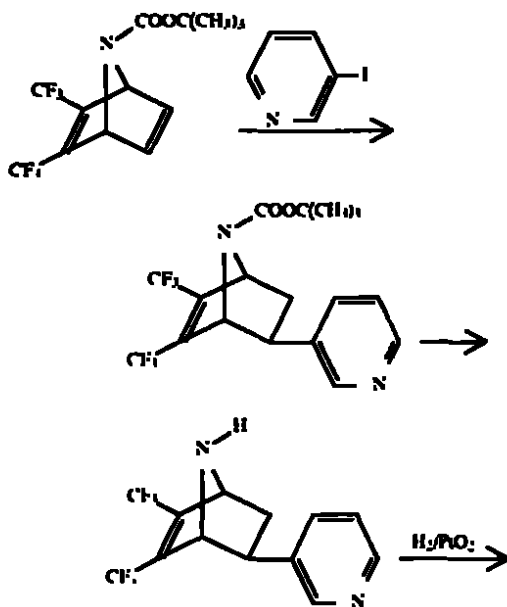


Using the method set forth in Example 33, compound 78 was obtained in 28% yield from sodium methylmercaptanide in ethanol as a colorless oil. MS(Cl) 221, 223(M+1). ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.542 (s, 3H, SCH₃), 2.757 (dd, J=5.1, 8.7 Hz, 1H, H₂), 3.546, 3.781 (2br.s., 2H, H_{1,4}).

EXAMPLE 62

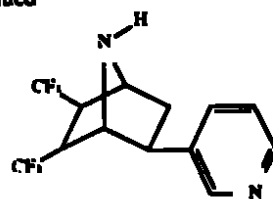
Preparation of 5,6-bis(trifluoromethyl) deschloropibatidine (79)

Scheme 8 shows the preparation of compound 79.



46

-continued



a) Preparation of 7-t-Boc-1,2-bis(trifluoromethyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene (80)

Compound 80 was prepared according to the procedure set forth in J. Leroy et al, *Synthesis*, 1982 313.

(h) Preparation of 7-t-Boc-2,3-bis(trifluoromethyl)-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene (81)

Compound 80 (165 mg, 0.5 mmol) and 105 mg 3-iodopyridine (0.5 mmol) were dissolved in 1 ml dimethyl formamide containing 9 mg palladium acetate, 21 mg triphenyl phosphine, 120 mg piperidine and 60 mg 88% formic acid. The mixture was stirred at 60°-70° C. under nitrogen for 1.5 hours and at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue was partitioned between methylene chloride and water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride. The combined organic layer was washed with saturated brine and dried over magnesium sulfate. After removal of solvent in vacuo, the residue (218 mg) was separated in silica gel column eluting with 20% ethyl acetate in petroleum, to give 48 mg unstable compound 81 as a red oil. MS(Cl) 409(M+1). Yield 23%. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.427 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 2.974 (dd, J=4.2, 8.4 Hz, 1H, H₂), 4.906, 5.147 (2br.s., 2H, H_{1,4}).

The 5-(2-chloro-5-pyridyl) analog was obtained by replacing the iodopyridine in the above reaction with 2-chloro-5-iodopyridine.

c) Preparation of 2,3-bis(trifluoromethyl)-5-pyridyl-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2-ene (82)

Using the method set forth in Example 53e, compound 81 was easily deprotected with trifluoroacetic acid to give compound 82 in 90% yield. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.02 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 2H, H₂), 2.88 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H, H₂), 4.36, 4.63 (2br.s., 2H, H_{1,4}).

The 5-(2-chloro-5-pyridyl) analog was obtained in the manner set forth above.

d) Preparation of 5,6-bis(trifluoromethyl) deschloropibatidine (79)

Compound 82 was hydrogenated under high pressure of hydrogen, providing compound 79.

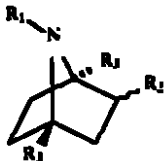
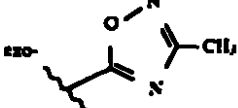
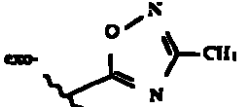
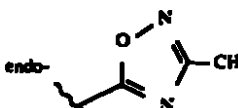
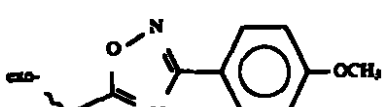
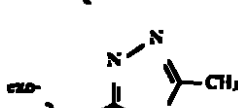
5,6-Bis(trifluoromethyl)epibatidine was obtained in the manner set forth above.

C. SYNTHESIS OF 7-AZA-2-HETEROCYCLIC-BICYCLO[2.2.1]HEPTANES or HEPTENES.

The syntheses described herein can be used to prepare 7-aza-2-heterocyclic-bicyclo[2.2.1]heptanes and heptenes. As described above, the dipolar cycloaddition of pentaamminesmium-pyrrole complexes affords 2-carbomethoxy-7-azanorbormanes which are useful starting materials for 7-aza-2-heterocyclic-bicyclo[2.2.1]heptanes and heptenes. Reactions of these esters with acetamidoxime affords 7-aza-(1',2',4'-oxadiazoles)-bicyclo[2.2.1]heptanes and heptenes. Specific examples of these compounds are shown in Table 4. The analogous 7-benzyl and 7-unsubstituted compounds can be synthesized from the

corresponding methyl esters described in Examples 66 and 67. The corresponding 3'-methyl-5'-2-(7-azanorbornyl) isoxazoles, can be synthesized via the reaction of the methyl esters such as those produced in Examples 72 and 73 with the dianion of acetone oxime.

TABLE 4

		
R ₁	R ₂	R ₃
CH ₃	exo-CH ₂ NHCOCH ₃	H
CH ₃	exo-CH ₂ NHCOPh	H
CH ₃	exo-CH ₂ NHCONHPh	H
CH ₃		H
CH ₃		CH ₃
CH ₃		H
CH ₃		H
CH ₃		H
CH ₃		H
ArCH ₃	endo-COOCH ₃	H
H	endo-COOCH ₃	H

EXAMPLE 63

Preparation of exo-2-acetamidomethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

A solution of the exo-2-aminomethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane formed in Example 21 (27 mg, 0.19 mmol) in ether (3 mL) was treated with acetic anhydride (30 mg, 0.3 mmol). After 20 minutes, the reaction mixture was extracted with aqueous 10% Na₂CO₃. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered, and evaporated, affording 29 mg (82%) of the title product. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (br s, 1H, NH), 3.24–3.14 (m, 3H,

overlap of CH₂N and H4), 3.06 (d, J=3.9 Hz, 1H, H1), 2.18 (s, 3H, CH₃N), 1.91 (s, 3H, CH₃CO), 1.87–1.75 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.25 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.5 (CO), 64.9 (CH), 61.5 (CH), 44.2 (CH₂), 40.6 (CH, C2), 35.3 (CH₂), 34.0 (CH₃N), 25.8 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.2 (CH₃).

EXAMPLE 64

Preparation of exo-2-benzamidomethyl-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The procedure described in Example 63 was followed, replacing acetic anhydride with benzoyl chloride. Purification of the crude product by column chromatography on silica gel (using ether containing 2% NH₄OH and 8% methanol) afforded the title product in 71% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.16 (br s, 1H, NH), 7.86–7.4 (m, 5H, Ph), 3.5–3.3 (m, 3H overlap of CH₂N and H4), 3.18 (d, J=3.6 Hz, 1H, H1), 2.32 (s, 3H, CH₃N), 1.99–1.91 (m, 3H), 1.69–1.51 (m, 2H), 1.41–1.37 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.4 (CO), 134.8 (C), 130.9 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 65.4 (CH), 61.4 (CH), 44.8 (CH₂N), 40.0 (CH, C2), 35.4 (CH₂), 34.0 (CH₃), 25.6 (CH₂), 25.7 (CH₂).

EXAMPLE 65

Preparation of N-[exo-2-(7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptyl)methyl]-N'-phenyl urea

The procedure described in Example 63 was followed, replacing acetic anhydride with phenyl isocyanate. Purification by column chromatography on silica gel (ether containing 5% NH₄OH and 10% methanol) afforded the title product in 67% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30–6.9 (m, 5H, Ph), 6.89 (br s, 1H, NH) 3.3–3.2 (m, 3H, overlap of CH₂N and H4), 3.04 (d, J=3.3 Hz, 1H, H1), 2.6 (br s, 1H, NH), 2.07 (s, 3H, CH₃N), 1.86–1.81 (m, 3H), 1.51–1.43 (m, 2H), 1.33–1.29 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 156.6 (CO), 138.9 (C), 129.0 (CH), 123.3 (CH), 121.0 (CH), 64.8 (CH), 61.4 (CH), 44.9 (CH₂N), 41.4 (CH, C2), 35.2 (CH₂), 34.1 (CH₃), 25.8 (CH₂), 25.5 (CH₂).

EXAMPLE 66

Preparation of exo-2,5'-(3-methyl-1',2',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The procedure set forth in Carol et al., J. Med. Chem., 1993 36, 2846 was used to prepare this compound. Sodium hydride (27 mg, 1.1 mmol) was added to a solution of acetamidoxime (77 mg, 1.04 mmol, 5 eq) in THF (10 mL) and the mixture was stirred and refluxed under nitrogen for 1 hour. Exo-2-carbomethoxy-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (34 mg, 0.2 mmol) and powdered molecular sieves (85 mg) were added to the mixture and the reaction was refluxed and stirred for an additional 3 hours. The mixture was filtered, the cake was washed with THF, the filtrate was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel using 1% NH₄OH, and 3% methanol in ether. This provided the exo product as a colorless resin (12 mg, 31%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.66 (d, J=4.2 Hz, 1H, H1), 3.39 (t, J=4.2 Hz, 1H, H4), 2.93 (dd, J=9.3, 5.1 Hz, 1H, H2), 2.36 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.0–1.8 (m, 3H), 1.45 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 182.3 (C), 167.4 (C), 65.8 (CH), 61.5 (CH), 41.4 (CH), 36.3 (CH₂), 35.1 (CH₃N), 26.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 12.0 (CH₃).

EXAMPLE 67

Preparation of exo-2,5'-(3-methyl-1',2',4'-oxadiazolyl)-1,4-dimethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The procedure of Example 66 was used except that exo-2-carbomethoxy-1,4-dimethyl-7-azabicyclo[2.2.1]

heptane was used in place of *exo*-2-carbomethoxy-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane. The product was purified by prep. GC on a OV-17 column (180° C.). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.30 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (dd, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.6–1.8 (5H), 1.44 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 181.9 (C), 166.8 (C), 68.1 (C), 66.6 (C), 46.4 (CH), 45.9 (CH₂), 38.6 (CH₂), 37.0 (CH₂), 20.6 (CH₃), 18.36 (CH₃), 11.5 (CH₃).

EXAMPLE 68

Preparation of *endo*-2,5'-(3'-methyl-1',2',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The procedure of Example 67 was repeated in the absence of molecular sieves using 2.25 eq of acetamidoxime and 3 eq NaH. This provided of *exo* and *endo* isomers. The isomers were separated by preparative TLC (2.0 mm plate, 2% saturated NH₃—methanol in ether; *exo* R_f=0.4, *endo* R_f=0.3) (isolated yields after chromatographic separation: 17%, 15%, respectively). Data for *endo* isomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.61 (m, 2H, overlap of H1 and H2), 3.35 (t, J=4.5 Hz, 1H, H4), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.15 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 180.5 (C), 166.8 (C), 65.0 (CH), 61.9 (CH), 37.9 (br, CH), 34.5 (NCH₂), 32.7 (br, CH₂), 28.1 (br, CH₂), 23.6 (br, CH₂), 11.5 (CH₃).

EXAMPLE 69

Preparation of *exo*-2,5'-(3'-[4'-methoxyphenyl]-1',2',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

This compound was prepared using the procedure set forth in Example 68, replacing acetamidoxime with 4-methoxybenzamidoxime. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.0 (d, J=9 Hz, 2H), 6.96 (d, J=9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H, CH₃O), 3.77 (d, J=4.2 Hz, 1H, H1), 3.41 (t, J=4.2 Hz, 1H, H4), 3.00 (dd, J=8.1, 4.2 Hz, 1H, H2), 2.47–2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H, CH₃N), 2.04–1.85 (m, 3H), 1.55–1.42 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 181.8 (C), 167.9 (C), 161.7 (C), 129.1 (CH), 119.5 (C), 114.1 (CH), 65.5 (CH), 61.1 (CH), 55.3 (CH₃O), 41.2 (CH, C2), 35.6 (CH₂), 34.8 (CH₃N), 26.7 (CH₂), 26.1 (CH₂).

EXAMPLE 70

Preparation of *endo*-2,2'-(5'-methyl-1',3',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

This compound was prepared using the method set forth in Ainsworth et al., *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 3442. A mixture of *endo*-2-carbomethoxy-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (108 mg, 0.64 mmol), ethanol (2 mL), and hydrazine hydrate (0.44 g, 13.8 eq) was refluxed for 14 hours and the volatiles were removed in vacuo. The resulting crude hydrazide was refluxed in excess triethyl orthoacetate (0.86 g, 8.3 eq) for 18 hours. The mixture was acidified with HCl and the unreacted orthoester was evaporated. The residue was made basic with NH₃-methanol, triturated with methylene chloride, and filtered to remove the insoluble NH₄Cl. The filtrate was evaporated, and the crude material purified by preparative TLC (ether containing 7% of saturated NH₃—CH₂OH), providing 29 mg (24%) of the title product. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.51–3.45 (m, 2H, overlap of H2 with H1 or H4), 3.31 (t, J=4.8 Hz, 1H, H4 or H1), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29–2.19 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 1H), 1.68–1.59 (m, 1H), 1.46–1.38 (m, 1H), 1.22–1.14 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.5 (C), 164.3 (C), 65.6 (CH).

62.4 (CH), 37.5 (br, CH), 35.1 (NCH₂), 32.8 (br, CH₂), 28.4 (br, CH₂), 23.8 (br, CH₂), 11.4 (CH₃).

EXAMPLE 71

Preparation of *exo*-2,2'-(5'-methyl-1',3',4'-oxadiazolyl)-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The *endo* isomer produced in Example 70 (21 mg, 0.11 mmol) was refluxed in methanol (1 mL) containing potassium hydroxide (20 mg, 0.3 mmol) for 45 minutes. The methanol was evaporated, the residue was dissolved in water, and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. The extract was dried and evaporated, affording 10 mg of a 1:1 mixture of *exo* and *endo* isomers. The isomers were separated using preparative TLC (acetonitrile containing 10% NH₃-methanol), affording the title product (3 mg, 15% based on recovered *endo* isomer). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.59 (d, J=3.9 Hz, 1H, H1), 3.37 (t, J=4.2 Hz, 1H, H4), 2.93 (dd, J=9.3, 5.1 Hz, 1H, H2), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.0–1.7 (m, 4H), 1.5–1.37 (m, 2H).

EXAMPLE 72

Preparation of 2-carbomethoxy-7-(3',5'-dimethylbenzyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The procedure used in the synthesis of 2-carbomethoxy-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane was used to make the title compound from 3',5'-dimethylbenzylpyrrole using the procedures set forth in Example 13 and 14. This title compound was obtained as a 1:3 mixture of *exo/endo* isomers in 27% yield. Data for major (*endo*) product: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.0 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (br s, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.35 (s, 6H) 2.0 (m, 1H), 1.9–1.32 (m, 4H).

EXAMPLE 73

Preparation of 2-carbomethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane

The product formed in Example 72 was treated with an equal weight of 10% Pd-on-C and refluxed in 96% formic acid for 12 hours. The mixture was filtered, the filtrate was partitioned between 10% aqueous Na₂CO₃ and methylene chloride, and the extract dried and evaporated, affording a 48% yield of the title compound. Major (*endo*) isomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.12 (t, 1H), 3.92 (t, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (br s, 1H), 2.2–1.55 (m, 6H).

FIG. 6 provides examples of a synthetic route for production of 7-aza-2-isoxazole-bicyclo[2.2.1]heptane. This procedure is set forth in detail below in Examples 74 through 82.

EXAMPLE 74

Preparation of (±)-(*exo*)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-one (83)

A procedure similar to that set forth in Dess et al. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4156 was used prepare compound 83. The Dess-Martin periodinane (2.0 g, 4.70 mmol) was added to a stirred solution of 2-hydroxy-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane 82 (1.0 g, 4.72 mmol). After 12 hours the mixture was diluted with Et₂O and poured into saturated aqueous NaHCO₃ containing a sevenfold excess of Na₂SO₃. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, with H₂O.

51

dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (20% EtOAc/hexanes) to give compound 83 (0.83 g, 84%) as a clear oil that solidified on standing.

EXAMPLE 75

Preparation of ($\pm$)-7-(1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ylidene (84)

A procedure similar to that set forth in Fitjer, et al., *Synthetic Communications* 1985, 15 (10), 855 was used to prepare compound 84. Methyl triphenylphosphonium bromide (1.55 g, 4.34 mmol) was added to a stirred solution of potassium *tert*-butoxide (0.53 g, 4.34 mmol) in absolute benzene (8.0 mL). The mixture was refluxed for 15 minutes and most of the solvent was evaporated off. Ketone 83 (0.83 g, 3.93 mmol) was added to the remaining slurry at 90° C. The reaction mixture was stirred at 90° C. for 2 hours, cooled, and partitioned between H_2O (25 mL) and Et_2O (80 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x80 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (10% EtOAc/hexanes) to give compound 84 (0.52 g, 63%) as a clear oil. R_f 0.72 (10% EtOAc/hexanes). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.93 (s, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.50–4.36 (m, 1 H), 4.34–4.20 (m, 1 H), 2.53–1.54 (m, 5 H) 1.43 (s, 9 H).

EXAMPLE 76

Preparation of ($\pm$)-(exo)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-hydroxymethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane 85

$\text{BH}_3^*(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (1.75 mL, 2.0M in THF) was added to a stirred, cooled (0° C.) solution of 84 (0.52 g, 2.49 mmol) in hexanes (6.0 mL). The cooling bath was removed. After 3 hours, ethanol (2 mL) was added followed by a mixture of NaOH (3 mL, 3M), and H_2O_2 (30%, 3 mL). The mixture was heated at 40° C. for 2 hours, cooled and partitioned between brine and Et_2O . The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x25 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated to give compound 85 as a clear oil. R_f 0.54 (50% EtOAc/hexanes). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.34–4.00 (m, 2 H), 3.82–3.26 (m, 2 H), 3.00 (s, 1 H), 2.51–2.28 (m, 1 H), 2.08–0.68 (m, 15 H).

EXAMPLE 77

Preparation of ($\pm$)-(exo)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-formyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (86)

A procedure similar to that set forth in Danishefsky et al. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2535 was used to prepare compound 86. The Dess-Martin periodinane (0.89 g, 2.09 mmol) was added to a stirred solution of 85 (0.49 g, 2.17 mmol) and pyridine (0.62 g, 7.80 mmol). After 2 hours, the mixture was diluted with Et_2O and poured into saturated aqueous NaHCO_3 containing a sevenfold excess of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (40% EtOAc/hexanes) to give the title compound 86 (0.22 g, 45%) as a clear oil and a mixture of isomeric aldehydes (0.8 g). R_f 0.86 (40% EtOAc/hexanes). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.79 (s, 1 H), 4.68–4.45 (m, 1 H), 4.41–3.83 (m, 1 H), 3.17–2.94 (m, 1 H), 2.11–1.05 (m, 15 H).

52

EXAMPLE 78

Preparation of ($\pm$)-(exo)-2-[1'-(2',2'-dibromo-1'-ethenyl)]-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (87)

A procedure similar to that set forth in Corey, et al., *Tetrahedron Lett.* 1972, 3769 was used to prepare compound 87. Aldehyde 86 (0.22 g, 0.98 mmol) dissolved in CH_2Cl_2 was added to a stirred, cooled (0° C.) solution of CBr_4 (0.72 g, 2.17 mmol) and triphenylphosphine (1.05 g, 4.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL). The reaction mixture was stirred 10 minutes, diluted with pentane and filtered through a Celite pad. The filter cake was washed with Et_2O and the filtrate concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (a linear gradient of 0–10% Et_2O /pentane) to give compound 87 as a clear oil that solidified on standing. R_f 0.75 (10% Et_2O /pentane). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.35 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 4.40–4.00 (m, 2 H), 3.05–2.80 (m, 1 H), 2.32–2.05 (m, 1 H), 1.90–1.32 (m, 12 H).

EXAMPLE 79

Prepared of ($\pm$)-(exo)-2-(1'-ethynyl)-7-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (88)

A procedure similar to that set forth in Corey, et al., *Tetrahedron Lett.* 1972, 3769 was used to prepare compound 88. *n*-BuLi (0.56 mL, 2.69M in hexanes) was added to a stirred cooled (–78° C.) solution of the dibromide 87 (0.26 g, 0.68 mmol) in THF (7.0 mL). The reaction mixture was stirred at –78° C. for 1 hour, warmed to room temperature, and stirred 1 hour more. The reaction was quenched by the addition of H_2O and partitioned with Et_2O . The aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (10% EtOAc/hexanes) to give compound 88 (0.16 g, 60%) as a clear yellow oil. R_f 0.75 (10% EtOAc/hexanes). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.35–4.05 (m, 2 H), 2.94–2.73 (m, 1 H), 2.28–1.97 (m, 2 H), 1.89–1.24 (m, 13 H).

EXAMPLE 80

Preparation of ($\pm$)-7-(dimethylethoxycarbonyl)-2-[5'-(3'-methyl)isoxazolyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (89)

A procedure similar to that set forth in Kozikowski et al. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 778 was used to prepare compound 89. A stirred solution of the alkyne 88 (0.16 g, 0.73 mmol), phenylisocyanate (0.69 g, 5.79 mmol), triethylamine (3 drops), and nitroethane (0.11 g, 1.45 mmol) in benzene was heated at 75°–85° C. for 16 hours. The reaction mixture was cooled, and filtered. The filtrate was partitioned between H_2O and hexanes. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , and with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (linear gradient of 10–20% EtOAc/hexanes) to give compound 89 (0.12 g, 60%) as a light yellow semisolid. R_f 0.33 (10% EtOAc/hexanes). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.89 (s, 1 H), 4.50–4.37 (m, 1 H), 4.34–4.24 (m, 1 H), 3.50–3.37 (m, 1 H), 2.45–1.16 (m, 18H) ppm.

EXAMPLE 81

Preparation of 2-[5'-(3'-methyl)isoxazolyl]-7-azabicyclo[2.2.1]heptane, (90)

Trifluoroacetic acid (1.49 g, 13.0 mmol) was added to a stirred, cooled (0° C.) solution of the isoxazole 89 (56.4 mg,

53

0.212 mmol) in CHCl_3 (2 mL). After stirring for 18 hours, the volatile components were evaporated and the remaining residue partitioned between saturated aqueous K_2CO_3 and CHCl_3 . The aqueous layer was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give compound 90 (41.2 mg, 69%) as a clear oil that formed a wax-like solid upon standing. The product could be further purified by chromatography (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). R_f 0.33 (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.92 (s, 1 H), 4.10–3.87 (m, 2 H), 3.63–3.13 (m, 2 H), 2.42–2.11 (m, 4H), 1.89–1.32 (m, 5 H).

EXAMPLE 82

Preparation of 2-{5'-(3'-methyl)isoxazolyl}-7-methyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (91)

A procedure similar to that set forth in Garvey et al. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1055 was used to prepare compound 91. A stirred solution of the isoxazole 90 (19.3 mg, 0.18 mmol), formalin (0.32 mL, 37% in H_2O), and formic acid (0.22 mL, 88% in H_2O) was heated at 85°–90° C. for 20 hours. The mixture was cooled to room temperature, treated with HCl (6M) and extracted with Et_2O . The aqueous layer was basified with saturated aqueous K_2CO_3 and extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) to give compound 91 (11.5 mg, 55%) as an oil. R_f 0.52 (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.89 (s, 1 H), 3.63–3.24 (m, 3 H), 2.58–2.08 (m, 7 H), 1.97–1.13 (m, 5H).

EXAMPLE 83

Preparation of ($\pm$)-(exo)-7-(methoxycarbonyl)-2-(2'-quinolyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (92)

A procedure similar to that set forth in Regen, et al., *Tetrahedron Lett.* 1993, 7493 was used to prepare compound 92. N-Methoxycarbonyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptene was added to a stirred solution of palladium acetate (5.6 mg, 0.0249 mmol), triphenylphosphine (12 mg, 0.046 mmol), piperidine (90 mg, 0.11 mmol), formic acid (38 mg, 0.83 mmol), and 2-iodoquinoline (21.8 mg, 0.86 mmol) in DMF (0.3 mL). The mixture was heated at 75° C. for 7 hours cooled, and partitioned between EtOAc (30 mL) and H_2O (10 mL). The organic layer was washed with H_2O (3x10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (linear gradient of 20–40% $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$) to give compound 92 (45.4 mg, 49%) as an oil. R_f 0.33 (40% $\text{EtOAc}/\text{hexanes}$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.00–7.45 (m, 6 H), 4.84–4.05 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.29–2.95 (m, 1H), 2.34–1.42 (m, 6 H).

EXAMPLE 84

Preparation of ($\pm$)-(exo)-2-(2'-quinolyl)-7-azabicyclo[2.1.1]heptane (93)

A solution of 92 (45.4 mg, 0.168 mmol) in 33% HBr [(con.) in HOAc (con 9.0 mL)] was stirred for 30 hours. The solvent was evaporated and the resulting solid residue was dissolved in H_2O . The aqueous solution was basified with NaOH (2N) and extracted with CH_2Cl_2 (4x10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (5% CH_3OH saturated with $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)

54

to give compound 93 (21.5 mg, 61%) as an oil. R_f 0.28 (5% CH_3OH saturated with $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.03–7.37 (m, 6 H), 4.00–3.57 (m, 2 H), 3.10–2.87 (m, 1 H), 2.32–1.13 (m, 7H).

EXAMPLE 85

Preparation of ($\pm$)-(exo)-7-methyl-2-(2'-quinolyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (94)

A procedure similar to that set forth in Garvey et al. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1055 was used to prepare compound 94. A stirred solution of the quinoline 93 (12.5 mg, 0.059 mmol), formalin (0.32 mL, 37% in H_2O), and formic acid (0.22 mL, 88% in H_2O) was heated at 85°–90° C. for 20 hours. The mixture was cooled to room temperature, treated with HCl (6M) and extracted with Et_2O . The aqueous layer was basified with saturated aqueous K_2CO_3 and extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by chromatography (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) to give compound 94 (9.3 mg, 70%) as an oil. R_f 0.32 (10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.97–7.89 (m, 6 H), 3.63–3.39 (m, 2 H), 3.11–2.92 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.29–1.00 (m, 6 H).

EXAMPLE 86

Preparation of 2-(5'-oxazole)-7-methyl-7-azanobornane (95)

2-Carbomethoxy-7-methyl-7-azanobornane is obtained as set forth in Example 15. The compound is chromatographed on a silica gel column to separate the exo- and endo-isomers.

Exo-2-carbomethoxy-7-methyl-7-azanobornane is reacted with lithiomethyl isocyanide (the Schollkopf Reaction), as disclosed by Jacobi, P. A. et al., *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2065, to produce 2-(5'-oxazole)-7-methyl-7-azanobornane 95. This process is set forth in FIG. 3.

EXAMPLE 87

Preparation of 2-(1',3',4'-oxadiazole)-7-methyl-7-azanobornane (96)

2-Carbomethoxy-7-methyl-7-azanobornane is obtained as set forth in Example 15. The compound is chromatographed on a silica gel column to separate the exo- and endo-isomers.

Exo-2-carbomethoxy-7-methyl-7-azanobornane is reacted using the procedure disclosed by Ainsworth, C. et al., *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3442 to form the 2-(1',3',4'-oxadiazole)-7-methyl-7-azanobornane. This reaction occurs by cyclizing an ethoxymethylene hydrazide intermediate with triethyl orthoformate, to produce the 2-(1',3',4'-oxadiazole)-7-methyl-7-azanobornane 96.

EXAMPLE 88

Preparation of 2-(tetrazole)-7-methyl-7-azanobornane (97)

2-Cyano-7-methyl-7-azanobornane is obtained as set forth in Example 16. The compound is chromatographed on a silica gel column to separate the exo- and endo-isomers.

Exo-2-cyano-7-methyl-7-azanobornane is converted in one step to the tetrazole 97, as shown in FIG. 4, using the procedures described by Kadaba, P. K. *Synthesis* 1973, 71.

55

EXAMPLE 89

Preparation of 2-(imidazole)-7-methyl-7-azanobornane (98)

2-Cyano-7-methyl-7-azanobornane is obtained as set forth in Example 16. The compound is chromatographed on a silica gel column to separate the exo- and endo-isomers.

Exo-2-cyano-7-methyl-7-azanobornane is converted to the imidate ester intermediate 99, as shown in FIG. 4, using the Pinner reaction, as described by Patai, S., ed. *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Wiley, 1975.

The imidate ester intermediate 99, is then converted to the 2-substituted imidazole 98, as shown in FIG. 4, using the reaction disclosed by Lawson, A., *J. Chem. Soc.* 1957, 4225.

EXAMPLE 90

Preparation of 2-(benzopyrimidinone)-7-methyl-7-azanobornane (100)

2-Cyano-7-methyl-7-azanobornane is obtained as set forth in Example 16. The compound is chromatographed on a silica gel column to separate the exo- and endo-isomers.

Exo-2-cyano-7-methyl-7-azanobornane is converted to the imidate ester intermediate 99, as shown in FIG. 4, using the Pinner reaction, as described by Patai, S., ed. *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Wiley, 1975.

The imidate ester intermediate 99, is then converted to the 2-substituted benzopyrimidinone 100 using the reaction disclosed by Ried, W. et al. *Chem. Ber.* 1962, 95, 3042, as shown in FIG. 4.

EXAMPLE 91

Preparation of 2-(acylamino)-7-methyl-7-azanobornane and 2-(acylaminomethyl)-7-methyl-7-azanobornane

Either exo-2-cyano-7-methyl-7-azanobornane or the exo-2-carbomethoxy-7-methyl-7-azanobornane is converted to the exo-2-amino intermediate 101, as shown in FIG. 5. The exo-2-amino compound 101 may either be reacted to form heterocyclic rings, or may be acylated to provide open chain analogs, such as 102 and 103, as shown in FIG. 5. For example, the Hoffman rearrangement, using the method of Wallis, E. S. et al., *Org. Reactions* 1946, 3, 267, of the amide obtained by mild alkaline hydrolysis of the nitrile, or the Schmidt reaction of the corresponding acid, using the method of Wolff, H. *Organic Reactions* 1946, 3, 307, yields the the exo-2-amine 101. Alternatively, hydrazinolysis of the exo-2-carbomethoxy compound, followed by a modified Curtius rearrangement may be used to prepare the carbamate 104, as shown in FIG. 5.

Alternatively, the 2-cyano moiety is reduced with lithium aluminum hydride to yield exo-2-aminomethyl compound 105, which may be acylated to give amide or carbamate open chain compounds 106.

IV. Pharmaceutical Compositions

Humans, equine, canine, bovine and other animals, and in particular, mammals, suffering from disorders characterized by increased or decreased cholinergic function, as described in more detail herein, can be treated by administering to the patient an effective amount of one or more of the above-identified compounds or a pharmaceutically acceptable derivative or salt thereof in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The active materials can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally,

56

intravenously, intradermally, subcutaneously, or topically, in liquid, cream, gel or solid form.

As used herein, the term pharmaceutically acceptable salts or complexes refers to salts or complexes that retain the desired biological activity of the above-identified compounds and exhibit minimal undesired toxicological effects. Nonlimiting examples of such salts are (a) acid addition salts formed with inorganic acids (for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid, and the like), and salts formed with organic acids such as acetic acid, oxalic acid, tartaric acid, succinic acid, malic acid, ascorbic acid, benzoic acid, tannic acid, pantoic acid, alginic acid, polyglutamic acid, naphthalenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acid, and polygalacturonic acid; (b) base addition salts formed with metal cations such as zinc, calcium, bismuth, barium, magnesium, aluminum, copper, cobalt, nickel, cadmium, sodium, potassium, and the like, or with a cation formed from ammonia, N,N-dibenzylethylenediamine, D-glucosamine, tetraethylammonium, or ethylene-diamine; or (c) combinations of (a) and (b); e.g., a zinc tannate salt or the like.

The active compound is included in the pharmaceutically acceptable carrier or diluent in an amount sufficient to deliver to a patient a therapeutically effective amount without causing serious toxic effects in the patient treated for any of the disorders described herein. A preferred dose of the active compound for all of the herein-mentioned conditions is in the range from about 0.0001 to 20 mg/kg, preferably 0.001 to 2 mg/kg per day, more generally 0.05 to about 0.5 mg per kilogram body weight of the recipient per day. A typical topical dosage will range from 0.001% to 0.5% w/wt in a suitable carrier. The effective dosage range of the pharmaceutically acceptable derivatives can be calculated based on the weight of the parent compound to be delivered. If the derivative exhibits activity in itself, the effective dosage can be estimated as above using the weight of the derivative, or by other means known to those skilled in the art.

The compound is conveniently administered in any suitable unit dosage form, including but not limited to one containing 0.001 to 1000 mg, preferably 0.01 to 500 mg of active ingredient per unit dosage form. A oral dosage of 0.1 to 200 mg is usually convenient.

The active ingredient can be administered by the intravenous injection of a solution or formulation of the active ingredient, optionally in saline, or an aqueous medium or administered as a bolus of the active ingredient.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, distribution, inactivation, and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at varying intervals of time.

Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound can be incorporated with excipients and used in the form of tablets,

troches, or capsules. Pharmaceutically compatible binding agents, and/or adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches and the like can contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate or Sierotex; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar, shellac, or other enteric agents.

The active compound or pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof can be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

The active compound or pharmaceutically acceptable derivatives or salts thereof can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, such as antibiotics, antifungals, antiinflammatories, or antiviral compounds.

Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl parahens; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parental preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic. If administered intravenously, preferred carriers are physiological saline or phosphate buffered saline (PBS).

In one embodiment, the active compounds are prepared with carriers that will protect the compound against rapid elimination from the body, such as a controlled release formulation, including implants and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers

can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters, and polylactic acid. Methods for preparation of such formulations will be apparent to those skilled in the art. The materials can also be obtained commercially from Alza Corporation.

V. Analgesic Activity of 7-Azabicyclo[2.2.1]-heptanes and -heptenes

A wide variety of biological assays have been used to evaluate the ability of a compound to act as an analgesic.

Any of these known assays can be used to evaluate the analgesic ability of the compounds disclosed herein. The Straub-tail reaction, which is characteristic of opiate alkaloids, has been used as an assay for opiate agonists and antagonists. The assay is described in detail in *Br. J. of Pharmacol.* 1969, 36, 225. Another accepted assay for analgesic activity is the hot plate analgesia assay, described in *J. of Pharmacol. Exp. Therap.* 1953, 107, 385. An assay for the evaluation of the ability of a compound to bind to an opiate receptor is described in *Mol. Pharmacol.* 1974, 10, 868.

In addition to their potent central analgesic effects, some of the substituted 7-aza-bicyclo[2.2.1]-heptanes and -heptenes described herein also possess varying degrees of peripheral anti-inflammatory and analgesic effects which are useful for therapeutic applications. The following assays for the evaluation peripheral anti-inflammatory activities are described in Barber, A. and Gottschlich, R., *Opioid Agonists and Antagonists: An Evaluation of Their Peripheral Actions in Inflammation*, Medicinal Research Review, Vol. 12, No.5, 525-562 (September, 1992): paw hyperalgesia in rat that has been induced by prostaglandin E2 or carrageenan; inflamed knee joint in cat that has been induced by carrageenan, bradykinin or PGE₂; formalin test in mouse or rat that has been induced by formalin; neurogenic inflammation in rat, cat or guinea pig that has been induced by antidromic stimulation of sensory nerves; and the writhing test in mouse that is induced by acetic acid, phenylbenzoquinone, prostaglandin or bradykinin; and adjuvant arthritis in rat that is induced by Freund's adjuvant.

EXAMPLE 86

Evaluation of Analgesic Activity

Table 5 provides the analgesic activity measured as ED₅₀ (μg/Kg) for selected compounds disclosed herein, as determined using the Straub-Tail assay, as describe by J. Daly et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 830; T. F. Spande, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3475; T. Li, et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 1993, 3, 2759.

TABLE 5

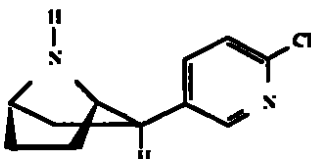
Structural formula	ED ₅₀ μg/Kg	Comments
	9 (μg/Kg)	Lepizidine

TABLE 5-continued

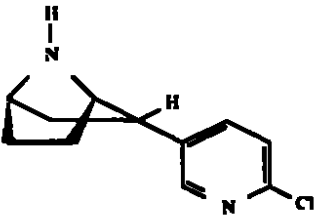
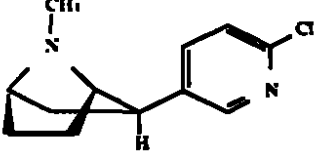
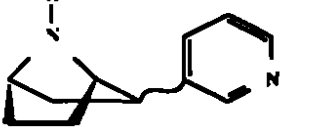
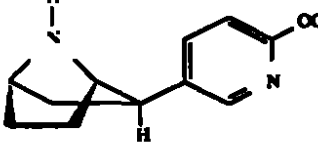
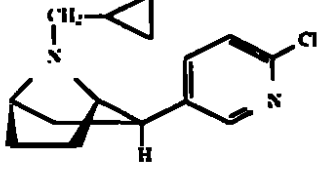
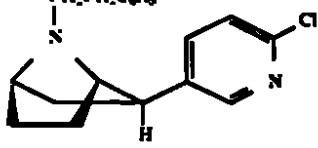
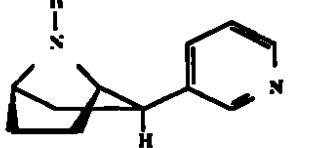
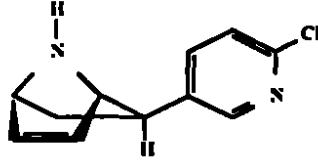
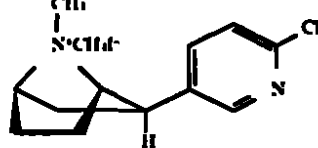
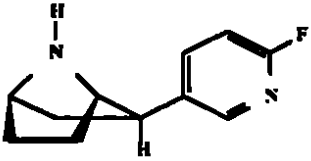
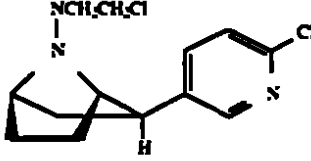
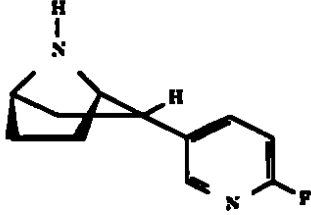
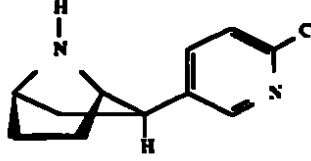
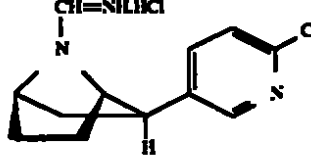
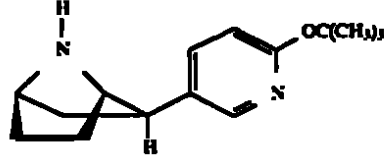
Structural formula	ED ₅₀ , µg/Kg	Comments
	7.5 >100	d-epibatidine
	<10	
	10000	Mixture of endo and exo isomers (1.3:1)
	750	
	100% @ 1000 (µg/Kg)	
	<1000	
	250	
	<1000	
	100-200	

TABLE 5-continued

Structural formula	ED ₅₀ , μg/Kg	Comments
	ca. 50	
	ca. 100	
	ca. 10	
	10	racemic
	99% @ 100	
	ca. 1000	

EXAMPLE 87

Evaluation of Nicotinic Receptor Binding Activity

7-Aza-bicyclo[2.2.1]-heptanes and -heptenes were evaluated for their ability to bind to the acetylcholine nicotinic receptor using a standard binding assay, e.g. X. Zhang and A. Nordberg, *Arch. Pharmacol.*, 348, 28 (1993); R. E. Middleton and J. B. Cohen, *Biochemistry*, 30, 6987 (1991), with nicotine sulfate as the reference compound, rat cortex as the tissue substrate, and a [³H]-NMCI radioligand. The results are provided in Table 6.

TABLE 6

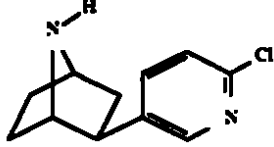
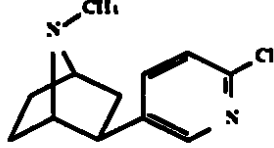
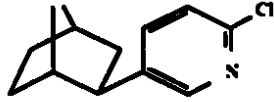
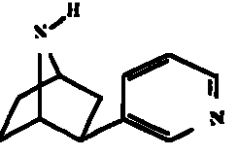
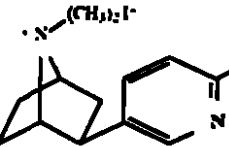
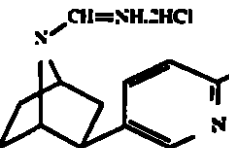
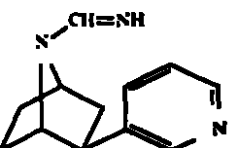
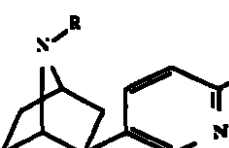
Structural Formula	Testing Level	Inhibition %
	10 ⁻⁷ M	106
	10 ⁻⁸	72
	10 ⁻¹¹	13
	10 ⁻⁷	102
	10 ⁻⁸	77
	10 ⁻¹¹	10
	10 ⁻⁷	102
	10 ⁻⁸	22
	10 ⁻¹¹	5

TABLE 6-continued

Structural Formula	Testing Level	Inhibition %
	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁸	104 103 103
	10 ⁻⁵ M 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁸	104 100 49
	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶ 10 ⁻¹¹	104 49 22
	10 ⁻⁵ M 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁸	103.9 71.3 5
	10 ⁻⁵ M 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁸	103 24 81

EXAMPLE 88

Competition with Cytisine for Binding to Rat Cortex (Brain) Receptors

[³H]-(-)-Cytisine is a nicotinic cholinergic receptor ligand that binds with high affinity to the α4β2 subtype receptor, the major subtype in rodent brain accounting for >90% of (-)-nicotine binding sites (Flores, et al., 1992; Whiting, et al., 1992). This nicotinic receptor subtype is most sensitive to (-)-nicotine compared to other receptor subtypes (Connolly, et al., 1992). Compounds that compete with cytisine for the nicotinic cholinergic receptor are considered nicotine receptor agonists.

A membrane fraction from rat brain cortex (Harlan Laboratories) was prepared using an adaptation of an established method (Pabreza, et al., 1991). Compound and [³H]-(-)-cytisine (New England Nuclear, 42 Ci/mmol) were mixed before addition of membrane (0.5 mg protein) and incubated in glass tubes for 75 minutes on ice; total assay volume was 0.24 ml. Parallel assays to determine nonspecific binding were incubated in the presence of 10 μM (-)-nicotine (Sigma). Bound radioactivity was isolated by vacuum filtration onto glass microfiber filters (Whatman, GF-B) using millipore tube, followed by 3×4 ml buffer wash. Filters were prerinsed with 0.5% polyethylencimine prior to sample filtration to reduce nonspecific binding. Bound radioactivity was quantitated by scintillation counting.

Tables 7 and 8 provide the nicotine receptor IC₅₀ in nanomolar concentration for selected compounds.

TABLE 7

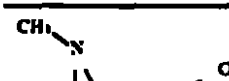
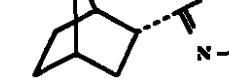
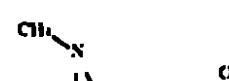
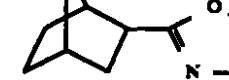
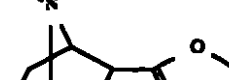
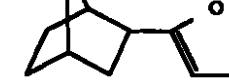
Structure	Nicotine Receptor Cytisine IC ₅₀ (nM)	Tail-Flick Assay ED ₅₀ Effect After 5 and 60 min. (mg/kg)
	32,000	-2.9 -3.6
		
	150	0.7 24.6

TABLE 8

Structure	Nicotine Receptor IC ₅₀ (nM)	Tail-Flick Assay ED ₅₀ (mg/kg)
	100	0.230
		
	630	>2,000
		
	24	-1,000
	77	—
		
	7	>2,000

EXAMPLE 89

Tail-Flick Assay in Mice and Rats

Female CD-1 mice (20–25 g, Charles River Labs) and male CD rats (300–400 g, Charles River Labs) were housed

in groups of two and five, respectively. Animals were given food and water ad libitum. Most studies were performed using groups of 5 animals per treatment unless otherwise noted.

Antinociceptive effects (i.e., analgesia) of test compounds in mice and rats were measured by the tail-flick test using a tail-flick analgesia meter (EMDIE Instrument Co.). A maximum latency of 10 sec was imposed if no response occurred within that time. Antinociceptive activity, measured as % MPE, was calculated as $[(\text{test-control})/(\text{10-control}) \times 100]$.

Duration of compound and (–)-nicotine-induced antinociception was assessed in mice by measuring antinociception at 2, 5, 10, 20 min after compound (20 $\mu\text{g/kg}$, s.c.) or nicotine (5 mg/kg, s.c.).

Mice (7 group) or rats were pretreated i.v. (0.9% saline or antagonist, mecamylamine, hexamethonium, atropine, naloxone or yohimbine) 10 minutes before administration of compound or nicotine at different doses. A control response (1.5–4 sec) was determined for each animal before treatment and test latencies were assessed at 5 minutes after compound administration (5 ml/kg, s.c.) or 2 min after nicotine (5 ml/kg, s.c.).

Tables 6 and 7 provide the tail-flick data for selected compounds.

IV. Identification and Use of Nicotinic and Muscarinic Agonists and Antagonists

Methods for the determination of the specific cholinergic receptor activity profile for a selected compound is easily determined using known assays. For example, to determine which type or types of acetylcholinergic receptors a compound is interacting with, in vitro competitive binding assays can be performed using specific radioligands. A compound's ability to compete with a specific radioligand for receptor binding indicates an affinity for that receptor type. Radiolabelled nicotine (or cytisine) and quinuclidinyl benzilate are commonly used for nicotine and muscarinic receptor types, respectively. However, whether or not the compound is an agonist or antagonist is typically not determined by these assays.

To differentiate between agonists or antagonists, cell, tissue or animal-based in vitro or in vivo assays are typically employed. For nicotinic receptor ligands, one assay involves treating an animal with compound, then measuring a pharmacological activity associated with nicotinic receptor agonism, such tail-flick analgesia. If compound treatment resulted in analgesic activity, the compound is considered a nicotinic agonist. The compound's agonist activity should also be blocked by known nicotinic receptor antagonists. A similar protocol can be utilized if a cell-based assay, such as release of dopamine from striatal synaptosomes, is used.

If there is no nicotinic agonist activity, e.g. analgesia, in this example, after compound treatment, an effective dose of a known nicotinic agonist (such as nicotine) is subsequently given to the compound-treated animal. If the compound is an antagonist with the ability to block the effects of a known agonist, then the resulting analgesic activity would be less than that expected for the given dose of agonist.

Muscarinic agonists/antagonists can be characterized using appropriate muscarinic receptor-mediated in vitro and in vivo assays. Pharmacologic approaches can include, for example, include receptor-mediated mobilization of Ca^{2+} in cultured cells, depolarization of the rat superior cervical ganglion, or contraction of the longitudinal muscle myenteric-plexus preparation of the guinea pig.

Compounds which act as nicotinic receptor agonists are useful in the treatment of cognitive neurological and mental disorders, including Parkinson's disease, Tourette's

Syndrome, Alzheimer's disease, attention deficit disorder, dementia, multi-infarct dementia, vascular dementia, cognitive impairment due to organic brain disease including due to alcoholism and brain diseases, general problems with information processing, deficient regional cerebral blood flow and cerebral glucose utilization, psychiatric disorders (e.g., schizophrenia and depression), as well as other conditions such as analgesia, ulcerative colitis, aphthous ulcer, cessation of smoking, body weight loss and treatment of the symptoms of anxiety and frustration associated with withdrawal from other addictive substances, such as cocaine, diazepam or alcohol. Nicotinic receptor agonists can also be used for veterinary purposes, including as respiratory stimulants, ectoparasitocides, and anthelmintics.

Compounds which act as nicotinic receptor antagonists are useful as ganglion-blocking agents, in the control of blood pressure in hypertension, in autonomic hyperreflexia regulation, in the control of hypotension during surgery and in the reduction of bleeding during operations. These compounds can also be used as stabilizing neuromuscular blocking agents which are extensively used as adjuvants in anesthesia for the relaxation of skeletal muscles, treatment for severe muscle spasms and ventilatory failure from various causes such as obstructive airway disorders. In addition, nicotinic receptor antagonists are useful as depolarizing neuromuscular blocking agents, for example, as skeletal muscle relaxants in endotracheal intubation or psychiatric electroshock therapy to prevent muscle and bone damage. Nicotine antagonists are also useful in blocking both the secretagogue and mitogenic effects of nicotine on cancer cells such as human small cell lung carcinoma. Finally, nicotine antagonists can be used as antidotes for curare/nicotine poisoning.

Muscarinic receptor agonists are widely used for ophthalmic purposes, for example, in the treatment of glaucoma to reduce intraocular pressure, applied alone or in combination with β -adrenergic blocking drugs or sympathomimetic agents, or for the treatment of accommodative esotropia. These agonists are also useful for one or more of the following indications: breaking adhesions between the iris and the lens; for the treatment of various disorders involving the depression of smooth muscle activity without obstruction (postoperative atony, congenital megacolon); in stimulating smooth muscle activity in the urinary and gastrointestinal tract; in reflux esophagitis, in the treatment of postoperative atonia of the stomach or bowel; for gastric retention following bilateral vagotomy; for congenital megacolon and combating esophageal reflux; in the treatment of urinary retention and inadequate emptying of the bladder postoperatively or post partum; and in the treatment of memory disorders and cognitive functions of Alzheimer's patients. The efficacy and side-effects of muscarinic receptors may be improved by optimizing their differential activity on various muscarinic receptor subtypes, e.g., M1 vs. M2/M3 receptors, as described by Showell, G. A., et al., *Medicinal Chemical Research*, 1993, 3:171–177.

Muscarinic receptor antagonists (antimuscarinic agents) are widely used in ophthalmology to produce mydriasis and/or cycloplegia. Selective M1 receptor antagonists are effective in treating peptic ulcer disease, and in the inhibition of gastric acid secretion. Antimuscarinic agents are also useful in treating increased tone or motility of the gastrointestinal tract, such as diarrhea, and in combating biliary and renal colics frequently in combination with an analgesic drug. Antimuscarinic agents, including quaternary ammonium compounds, are useful in treating obstructive pulmonary diseases such as chronic bronchitis or bronchial

67

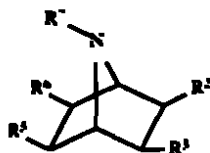
asthma. Cardioselective antimuscarinic agents are useful in treating symptomatic sinus bradycardia, e.g., in acute myocardial infarction, higher degree heart block and certain types of ventricular arrhythmias. Muscarinic receptor antagonists are also used in preoperative medication to counteract the vagal effects, to reduce excessive bronchial secretion, and to produce some sedation and amnesia. Centrally acting antimuscarinic agents are useful in the treatment of Parkinson's disease, by restoring the normal balance of cholinergic and dopaminergic neurotransmission in the basal ganglia, in the prevention of motion sickness, as a sedative, to relieve the symptoms of myasthenia gravis, in the antagonism of skeletal muscle relaxant effects of neuromuscular blocking agents, and in the treatment of poisoning by cholinesterase inhibitors such as those used in insecticides and chemical warfare. Such compounds are also useful to counteract anaesthesia effects, and in mushroom poisoning.

The clinical efficacy and safety of muscarinic receptor antagonists can be optimized by adjusting tissue selectivity, receptor subtype specificity and a balance of antagonism and agonism vs. different receptor subtypes, as well as by selective local (topical, aerosol, eye drop) or systemic administration of the drug.

Modifications and variations of the present invention will be obvious to those skilled in the art from the foregoing detailed description of the invention. Such modifications and variations are intended to come within the scope of the appended claims.

We claim:

1. An 7-azabicyclo[2.2.1]heptane compound of the formula:



wherein:

R^3 , R_4 , and R^6 are independently hydrogen; alkyl; $-\text{CF}_3$, hydroxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; alkylthioalkyl; aminoalkyl; alkylaminoalkyl; dialkylaminoalkyl; alkoxy; alkylthio; halo; haloalkyl; $-\text{NH}_2$; alkylamino; dialkylamino; amidine, $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{alkyl}$; $-\text{CN}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$; allyl; $-\text{SO}_2(\text{alkyl})$; $-\text{SO}_2\text{aryl}$; $-\text{S}(\text{O})\text{alkyl}$; $-\text{S}(\text{O})\text{aryl}$ and $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{alkyl})$.

R^2 is 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3,4-oxatriazolyl, 1,2,3,5-oxatriazolyl, or tetrazolyl, any of which R_2 groups is optionally substituted with a member of the group consisting of C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} -alkoxy,

with a proviso that when the azabicyclo[2.2.1]heptane ring system is further substituted at the 1- or 4-position by a methyl substituent, the term (R^2) may represent pyridyl, thienyl, furyl and imidazolyl rings optionally substituted by halogen, OH, methoxy or methyl;

with a further proviso that if the azabicyclo[2.2.1]heptane ring is further substituted at the 5 and 6 positions by CF_3 and at the 3 position by sulfonyl aryl, then the term (R^2) may represent pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl rings optionally substituted by halogen, hydroxy, methoxy or methylthio substituents;

R^7 is hydrogen, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, cyclopropyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

68

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} substituted with one or more halogens, cycloalkylmethyl, allyl, hydroxy- C_{1-6} alkyl, di(C_{1-6} alkyl)amino, di(C_{1-6} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylthio- C_{1-6} alkyl, methoxy aryl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$; wherein W is alkyl, halo, aryl, $-\text{OH}$, alkoxy, $-\text{SH}$, alkylthio, $-\text{SO}(\text{alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{alkyl}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$, CF_3 , $-\text{CN}$, alkylendioxy, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{alkyl}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, and $-\text{NHCH}_2\text{aryl}$; or endo or exo stereoisomers thereof, optical isomers or racemates thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R^3 , R^4 and R^6 are independently hydrogen, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, Cl, F, CF_3 , NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_3$,



$-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$.

3. The compound of claim 1, wherein R^7 is selected from the group consisting of methyl, allyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, phenethyl, hydroxyethyl, methoxyethyl, methylthioethyl, dimethylaminopropyl, and (4-methoxybenzyl).

4. A method for treating a disorder in a mammal wherein an increase or decrease in cholinergic function, comprising administering an effective amount of the compound of claim 1.

5. The method of claim 4, wherein the compound is administered in an amount ranging between 0.002 and 10 mg/kg per day.

6. The method of claim 4, wherein the compound is administered in an amount ranging between 0.02 and 0.2 mg/kg per day.

7. The method of claim 4, wherein the compound is applied topically in a dosage ranging between 0.001% and 0.5% wt.wt in a carrier suitable for topical administration.

8. The method of claim 4, wherein the compound is administered by intravenous injection.

9. The method of claim 4, wherein the compound is administered orally.

10. The method of claim 4, wherein the compound is administered topically.

11. The method of claim 4, wherein the mammal is a human.

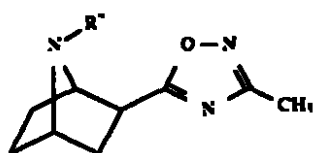
12. A method for the treatment of an inflammatory condition in a mammal, comprising administering to a mammal an effective amount of the compound of claim 1.

13. A pharmaceutical composition comprising an effective amount to treat a disease wherein an increase or decrease in cholinergic activity in a mammal of the compound of claim 1 or its pharmaceutically acceptable salt, in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

14. The method of claim 13, wherein the mammal is a human.

15. An 7-azabicyclo[2.2.1]heptane compound of the formula:

69



wherein R^7 is H or CH_3 .

16. The method of claim 4, wherein said disorder involves inhibition or stimulation of the muscarinic cholinergic receptor.

70

17. The method of claim 4, wherein said disorder involves inhibition or stimulation of the nicotinic cholinergic receptor.

18. The method of claim 11, wherein the compound is administered in an amount ranging between 0.002 and 10 mg/kg per day.

19. A method for imparting analgesia in a mammal, comprising administering to a mammal an effective amount of the compound of claim 1.

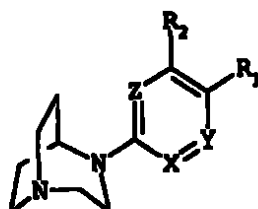
* * * * *

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 471/08, A61K 31/551 // (C07D 471/08, 243:00, 221:00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/34279 (43) Date de publication internationale: 15 juin 2000 (15.06.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02975 (22) Date de dépôt international: 1er décembre 1999 (01.12.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/15326 4 décembre 1998 (04.12.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor Hugo, F-92700 Colombes (FR). GALLI, Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson (FR). JEUNESSE, Jean [FR/FR]; 14, avenue Jules Vallès, F-94500 Champigny sur Marne (FR). EVEN, Luc [FR/FR]; 77, rue Lecourbe, F-75015 Paris (FR). (74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION

(54) Titre: DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(1)

(57) Abstract

The invention concerns compounds of general formula (I) wherein one of the symbols X, Y and Z represents a nitrogen atom, another represents a group of formula C-R₃ and the third represents a nitrogen atom or a group of formula C-R₄; R₃ and R₄ represent each, independently of each other, a hydrogen or a halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆) alkoxy group; R₁ and R₂ represent each, independently of each other, a hydrogen or halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (C₁-C₆) alkyl, (C₁-C₆) alkoxy, or phenyl group optionally substituted. The invention is applicable in therapy.

(57) Abrégé

Composés de formule générale (I) dans laquelle l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄, R₃ et R₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy, R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué. Application thérapeutique.

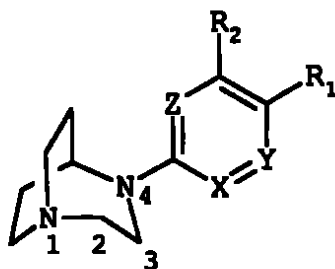
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KF	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de la présente invention répondent à la
5 formule générale (I)



(I)

10 dans laquelle

l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄,

15 R₃ et R₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy,

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de

20 l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy,
25 par un groupe (C₁-C₆)alkyle, par un groupe (C₁-C₆)alcoxy, par un groupe acétyle, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe trifluorométhoxy, par un groupe méthylthio ou par un groupe phényle.

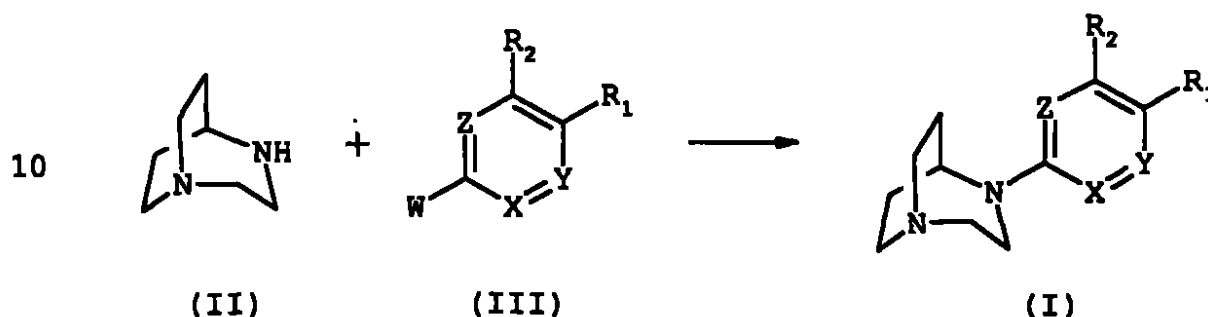
30 Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

Les composés préférés sont ceux dans la formule desquels l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridin-
35 3-yle ou pyridazin-3-yle.

Conformément à l'invention, et selon le schéma qui suit, on peut préparer les composés de formule générale (I) en faisant réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, de formule

(II), avec un composé hétérocyclique de formule générale (III), dans laquelle X, Y, Z, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus et W représente un atome d'halogène.

5 On peut ainsi effectuer un couplage de Buchwald (*J. Org. Chem.* (1997) 62 6066-6068) en présence d'un catalyseur au



palladium tel que l'acétate de palladium, le tris(dibenzyl-
15 idèneacétone)dipalladium(0), etc, d'un ligand de complexa-
tion tel que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou
le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, et d'une
base, par exemple organique telle que le t-butoxyde de
sodium, ou minérale telle que le carbonate de césium.

20 Lorsque X ou Z représente un atome d'azote on peut aussi
effectuer une réaction de substitution nucléophile en
présence d'une base forte telle que le carbonate de césium
ou la triéthylamine.

25 Le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrit dans *J. Med. Chem.* (1993) 36 2311-2320.

Pour certains composés, les substituents R₁ et/ou R₂ ne
30 sont pas présents dans le composé de départ de formule
générale (III); selon leur nature, ces substituents
peuvent être introduits sur le composé final de formule
générale (I). Ainsi, par exemple des composés de formule
générale (I) dans lesquelles R₁ et/ou R₂ représentent des
35 groupements aryles peuvent être préparés à partir des
composés correspondants, dans la formule desquels R₁ et/ou
R₂ représentent des atomes de brome ou d'iode selon toutes
méthodes connues, telles qu'un couplage Suzuki en présence
d'un acide boronique et d'un catalyseur au palladium, par

exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes
5 décrites dans la littérature.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les
10 structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du
15 mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

20 Bromhydrate de 4-pyridin-3-yl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (2:1).

Dans un ballon tricol de 100 ml on place 1,0 g (7,92 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 5,0 g (31,7
25 mmoles) de 3-bromopyridine, 88,9 mg (0,396 mmole) d'acétate de palladium(II), 247 mg (0,396 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle et 3,61 g (11,1 mmoles) de carbonate de césium en suspension dans 50 ml de tétrahydrofurane, et on chauffe le mélange au reflux pendant 72 h.
30 On le laisse refroidir, on le filtre, on évapore le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniacque. On obtient 0,83 g d'une huile orangée qu'on met en suspen-
35 sion dans 15 ml d'éthanol et on ajoute 1,45 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 37% dans l'acide acétique. On isole finalement 1,02 g de dibromhydrate.
Point de fusion : 295-305°C.

Exemple 2 (Composé N°6).

Bromhydrate de 4-(6-chloropyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (2:1).

- 5 Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 0,88 g (7,0 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,52 g (3,5 mmoles) de 3,6-dichloropyridazine dans 25 ml de toluène, et on chauffe la solution au reflux pendant 24 h.
- On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le
- 10 résidu avec un mélange 90/10 de dichlorométhane et de méthanol contenant quelques gouttes d'ammoniaque, et on élue la solution sur gel de silice avec le même mélange de solvants.
- On obtient 0,58 g de composé sous forme de base, qu'on
- 15 transforme en dibromhydrate par addition d'une solution d'acide bromhydrique à 37% dans l'acide acétique.
- Après recristallisation dans un mélange 50/50 de propan-2-ol et de méthanol on isole finalement 0,7 g de dibromhydrate.
- 20 Point de fusion : 291-293°C.

Exemple 3 (Composé N°8).

Bromhydrate de 4-(6-phénylpyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (2:1).

25

3.1. 3-Bromo-6-phénylpyridine.

- Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 10 g (42,2 mmoles) de 2,5-dibromopyridine, 5,2 g (42,2 mmoles) d'acide phénylboronique et 30 ml de benzène, on ajoute 1,5 g (1,3
- 30 mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, 30 ml de benzène et 30 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 2M et 1,4 ml d'éthanol et on chauffe le mélange à reflux pendant 17 h.
- On refroidit le milieu réactionnel, on le filtre, on
- 35 décante la phase organique, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 70/30 d'heptane et de dichlorométhane.
- On obtient 8,6 g de produit brut que l'on recristallise

dans 7 ml d'éthanol. On obtient ainsi 5,6 g de produit pur sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 69-72°C.

5 3.2 Bromhydrate de 4-(6-phénylpyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (2:1).

Dans un ballon tricol on charge, sous atmosphère d'azote, 0,631 g (5 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 1,4 g (6 mmoles) de 3-bromo-6-phénylpyridine, 2,28 g (7 mmoles) de carbonate de césium, 45 mg (0,2 mmole) d'acétate de palladium(II) et 125 mg (0,2 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle en suspension dans 40 ml de tétrahydrofurane, et on porte le mélange à reflux pendant 48 h.

15 On refroidit le milieu réactionnel, on le filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 96/4/0,4 de chloroforme, méthanol et ammoniac. On obtient 0,47 g de produit brut que l'on reprend dans de l'éther. On élimine un insoluble par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite pour obtenir 0,42 g de produit.

On le met en suspension dans 10 ml d'éthanol et on traite la solution obtenue avec 0,6 ml d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique à 5M. Après 1 h on recueille le précipité, on le rince à l'éthanol, puis à l'éther. On obtient ainsi 0,519 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 290-297 °C.

30

Exemple 4 (Composé N°9).

Bromhydrate de 4-(5-bromopyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (2:1).

35 Dans un ballon tricol de 250 ml, on ajoute à une suspension de 71 mg (0,32 mmole) d'acétate de palladium(II), 3,6 g (11,09 mmoles) de carbonate de césium et 0,197 mg (0,32 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle dans 45 ml de tétrahydrofurane, une solution contenant 1,0 g

(7,92 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 2,82 g (11,89 mmoles) de 3,5-dibromopyridine dans 20 ml de tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel pendant 22 h.

- 5 On refroidit la suspension et on dilue avec 65 ml de chloroforme. On élimine un précipité par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite pour obtenir 4,4 g de solide brun foncé. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange
- 10 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac. On obtient 1,25 g de produit pur que l'on dissout dans 10 ml d'éthanol et traite avec 1,6 ml d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique à 5,7 M à 0°C. On obtient 1,79 g de produit que l'on recristallise dans 20 ml d'un mélange
- 15 86/14 d'éthanol/eau. On obtient ainsi 1,14 g de produit sous forme de solide jaune pâle.
Point de fusion : 266-276 °C.

Exemple 5 (Composé N°10).

- 20 4-(5-Phénylpyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

- On introduit 0,87 g (3,1 mmoles) de 4-(5-bromopyridin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans un ballon tricol de 50 ml, on ajoute 0,39 g (3,15 mmole) d'acide phénylboronique,
- 25 nique, 0,11 g (0,095 mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, 3,3 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 2 M, 6,5 ml de benzène et 0,15 ml d'éthanol, et on chauffe à reflux pendant 16 h.
- On refroidit le milieu réactionnel, on dilue avec 90 ml de
- 30 benzène et on filtre. On sépare la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac. On obtient 0,80 g d'une huile orange que l'on
- 35 fait cristalliser dans 4 ml d'éther de pétrole. On obtient ainsi 0,617 g de produit sous forme de solide blanc cassé.
Point de fusion : 85-88 °C.

62

Exemple 6 (Composé N°7).

4-(6-Chloropyrazin-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

- Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,30 g (2,0 mmol) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,30 g (2,0 mmol) de 2,6-dichloropyrazine, 3 ml d'une solution aqueuse de soude à 50% et 64,4 mg (0,2 mmol) de bromure de tétrabutylammonium dans 3 ml de toluène et on chauffe le milieu réactionnel à 60 °C pendant 4 h.
- 10 On ajoute 0,30 g (2,0 mmol) de 2,6-dichloropyrazine et 64,4 mg (0,2 mmol) de bromure de tétrabutylammonium et on continue de chauffer pendant 18 h.
- On sépare la phase organique, on ajoute de l'eau et on extrait le mélange au chloroforme. On évapore le solvant
- 15 sous pression réduite et on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac et on fait cristalliser le produit obtenu dans 1,5 ml d'éther diisopropylique.
- 20 On obtient 0,17 g de produit.
Point de fusion : 80°C.

Exemple 7 (Composé N°12).

- Bromhydrate de 4-(6-phénylpyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (2:1).
- 25

- Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,477 g (2,0 mmol) de 4-(6-chloropyridazin-3-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,293 g (2,4 mmol) d'acide phénylboronique, 69 mg (0,06 mmol) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, 2 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M et 0,1 ml d'éthanol, et on chauffe le milieu réactionnel à reflux pendant 17 h.
- 30 On décante la phase organique, on la lave à l'eau, on l'évapore sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniac.
- 35 On obtient 0,49 g de produit sous forme d'huile que l'on reprend dans 5 ml d'éthanol et que l'on traite avec 0,7 ml

165

d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique 5M. On filtre le précipité, on le rince à l'éthanol puis à l'éther.

On obtient ainsi 0,551 g de de solide blanc.

5 Point de fusion : 295-298°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

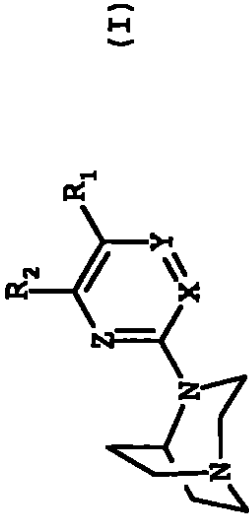
10

Dans la colonne "R₁", "3,4-OCH₂O-C₆H₃" désigne un groupe 3,4-méthylènedioxyphényle, ou 1,3-benzodioxol-5-yle et "4-C₆H₅-C₆H₄" désigne un groupe biphényl-4-yle.

15 Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate et "HCl" désigne un chlorhydrate ; le rapport molaire acide:base est indiqué en regard.

Dans la colonne "F (°C)", "(d)" désigne un point de fusion avec décomposition.

Tableau



N°	X	Y	Z	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
1	CH	N	CH	H	H	HBr 2:1	295-305
2	CH	N	CH	Cl	H	HBr 2:1	264-265
3	N	CH	CCl	H	H	HCl 2:1	300-303
4	CH	N	N	H	H	HBr 2:1	293-297
5	CCl	N	N	H	H	HBr 1:1	279-280
6	N	N	CH	Cl	H	HBr 2:1	291-293
7	CH	N	N	H	Cl	-	80
8	CH	N	CH	C ₆ H ₅	H	HBr 2:1	290-297
9	CH	N	CH	H	Br	HBr 2:1	266-276
10	CH	N	CH	H	C ₆ H ₅	-	85-88
11	CH	N	CH	CH ₃ O	H	HBr 2:1	170-172

N°	X	Y	Z	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
12	N	N	CH	C ₆ H ₅	H	HBr 2:1	295-298
13	N	N	CH	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	H	HBr 2:1	296 (d)
14	N	N	CH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	241-245
15	N	N	CH	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	H	HBr 2:1	243 (d)
16	N	N	CH	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	310 (d)
17	N	N	CH	4-F-C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	234
18	N	N	CH	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	110 (d)
19	N	N	CH	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	200-202
20	N	N	CH	3-Cl-C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	285 (d)
21	N	N	CH	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	305-313 (d)
22	N	N	CH	H	H	HBr 2:1	317 (d)
23	N	N	CH	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	281 (d)
24	CH	N	CH	4-F-C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	284-292
25	CH	N	CH	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	246-251
26	CH	N	CH	H	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	HBr 2:1	315
27	CH	N	CH	H	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	HBr 2:1	280
28	CH	N	CH	H	4-F-C ₆ H ₄	HBr 2:1	325
29	CH	N	CH	H	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	HBr 2:1	326
30	CH	N	CH	H	3-Cl-C ₆ H ₄	HBr 2:1	298

64

N°	X	Y	Z	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
31	CH	N	CH	H	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	HBr 2:1	288
32	CH	N	CH	H	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 2:1	293
33	CH	N	CH	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 2:1	320
34	CH	N	CH	H	2-Cl-C ₆ H ₄	HBr 2:1	277-278
35	CH	N	CH	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	HBr 2:1	294
36	CH	N	CH	H	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	HBr 2:1	320
37	CH	N	CH	H	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄	HBr 2:1	325
38	CH	N	CH	H	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	HBr 2:1	315

64

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis
5 des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha_5\beta_2$,
selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric, *Eur. J. Pharmacol* (1994) 253 261, et par Hall et coll., *Brain Res.* (1993) 600 127.

On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et
10 on prélève rapidement la totalité du cerveau, on
l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à
0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min.
On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à
20000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on
15 l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15
volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à
8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge
le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g
pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en
20 suspension dans 15 ml d'eau bidistillée à 4°C et on le
centrifuge encore une fois à 40000 g avant de le conserver
à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et
on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait
25 incuber 150 μ l de cette suspension membranaire à 4°C
pendant 120 min en présence de 100 μ l de [^{3} H]cytisine 1 nM
dans un volume final de 500 μ l de tampon, en présence ou en
absence de composé à tester. On arrête la réaction par
filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement
30 traités avec de la polyéthylèneimine, on rince les filtres
avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la
radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie
liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence
de (-)-nicotine à 10 μ M ; la liaison non spécifique
35 représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le
filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on
détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison
spécifique de [^{3} H]cytisine, puis on calcule la CI_{50} , concen-
tration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

65

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 0,013 μM .

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiques contenant la sous-unité $\alpha 7$, selon les méthodes décrites par Marks et Collins, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1982) 22 564 et Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) 30 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μl de [^3H] α -bungarotoxine 1 nM dans un volume final de 250 μl de tampon HEPES 20 mM, polyéthylèneimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 μM final ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on

66

détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]α-bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

- 5 Les CI₅₀ des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,002 et 0,75 μM.

- Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques
- 10 périphérique de type ganglionnaire selon la méthode décrite par Houghtling et al., *Mol. Pharmacol.* (1995) 48 280-287. La capacité d'un composé à déplacer la [³H]-epibatidine des membranes de glandes surrénales de boeuf mesure son affinité pour ce récepteur.
- 15 On décongèle des glandes surrénales de boeuf conservées à -80°C, et on les homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 20 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à pH 7,4 à 4°C, puis on les centrifuge à 35000 g pendant 10 min. On élimine le surnageant et on remet le culot en suspension dans 30
- 20 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à 4°C et on réhomogénéise avant de recentrifuger à 35000 g pendant 10 min. On reprend le dernier culot dans 10 volumes de tampon Tris-HCl à 4°C. On fait incuber 100 μl de membrane soit 10 mg de tissu frais à 24°C pendant 3 h en présence de 50 μl de
- 25 [³H]-epibatidine 0,66 nM final dans un volume final de 250 μl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par dilution des échantillons avec du tampon Tris-HCl 50 μM pH 7,4 à 4°C puis on filtre sur de filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant
- 30 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres 2 fois par 5 ml de tampon et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)nicotine 2 mM final ; la liaison non spécifique
- 35 représente 30 à 40% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-epibatidine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison

66

spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention se situent entre 0,06 et 20 μM .

- 5 Les résultats des essais qui précèdent montrent que certains composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour les sous-unités $\alpha_4\beta_2$, α_7 ou α_3 du récepteur nicotinique et que d'autres sont mixtes $\alpha_4\beta_2$ et α_7 , $\alpha_4\beta_2$ et α_3 , ou α_7 et α_3 .
- 10 Enfin les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés analgésiques. Ainsi ils ont été étudiés dans le modèle de la plaque chauffante, selon la méthode de Eddy et Leimbach,
- 15 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1953) 107 385-393 dans le but de rechercher et quantifier un éventuel effet analgésique. Des souris de 20 à 30 g sont soumises à un stimulus thermique par contact des pattes avec une plaque maintenue à la température constante de 57,5°C par un bain-marie
- 20 thermostaté. On mesure le temps de réaction à la douleur qui se manifeste par un lèchage de pattes ou un saut. Ainsi, après le délai de prétraitement effectué par voie sous-cutanée ou orale (chaque lot étant constitué de huit animaux pour un même prétraitement), les souris sont
- 25 déposées individuellement sur la plaque et le temps de réaction à la douleur est mesuré. L'animal est retiré de la plaque immédiatement après la manifestation de la douleur. Le temps maximum d'exposition au stimulus est de 30 secondes.
- 30 On exprime pour chaque lot le temps moyen de réaction accompagné de l'erreur standard à la moyenne (e.s.m). Une analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis), est effectuée sur l'ensemble du lot. Un test de Wilcoxon permet la comparaison de chaque lot traité au lot témoin. Les
- 35 différences sont considérées comme statistiquement significatives au seuil 5%.
- Ce temps de réaction est significativement augmenté par les analgésiques principalement à effets centraux.
- Les composés de l'invention montrent une activité dans ce

69

test aux doses comprises entre 0,3 et 30 mg/kg par voie intrapéritonéale ou orale.

Les résultats des divers essais suggèrent l'utilisation des
5 composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastro-intestinal.

- 10 Au niveau du système nerveux central ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome
15 Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MID) et au déficit de l'attention/hyperactivité (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).
- 20 Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.
- 25 Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents et traumatismes crâniens ou médullaires, des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des autres maladies neurodégénératives aiguës ou
30 chroniques.
- Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.
- Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac,
35 à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzo-diazépines.
- Enfin ils peuvent être utiles pour le traitement de la douleur aiguë et neuropathique.

Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utilisés dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du côlon irritable et de l'obésité. (X)

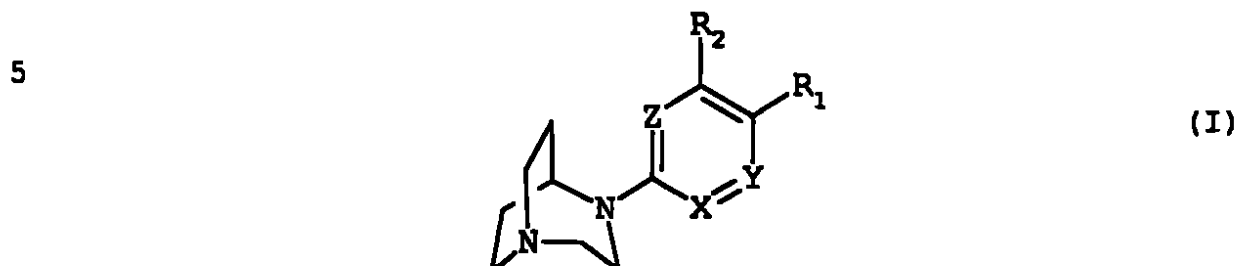
5

A cet effet les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg/kg.

10

Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)



10 dans laquelle

l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄,

15 R₃ et R₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy,

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
20 trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe (C₁-C₆)alkyle, par un groupe (C₁-C₆)alcoxy, par
25 un groupe acétyle, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe trifluorométhoxy, par un groupe méthylthio ou par un groupe phényle,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

30 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridin-3-yle.

35 3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridazin-3-yle.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/FR 99/02975

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/08 A61K31/551 //(C07D471/08,243:00,221:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D 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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) the whole document	1-5
A	EP 0 400 661 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 5 December 1990 (1990-12-05) claims	1-5
A	WO 96 30372 A (JAPAN TOBACCO INC ;KOBAYASHI KOJI (JP); ORITA KAZUHIRO (JP); HAMAD) 3 October 1996 (1996-10-03) abstract	1-5
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 underlined 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 February 2000		Date of mailing of the international search report 02/03/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 5280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Chouly, J

Form PCT/ISA/E19 (patent sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02975

69

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	B.R. DE COSTA ET AL.: "Synthesis and evaluation of conformationally restricted N-2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at sigma receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 36, no. 16, 6 August 1993 (1993-08-06), pages 2311-2320, XP002130550 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document	1-5

1

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/FR 99/02975

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5478939	A	26-12-1995	NONE	
EP 0400661	A	05-12-1990	US 4994460 A CA 2017596 A JP 3047172 A	19-02-1991 01-12-1990 28-02-1991
WO 9630372	A	03-10-1996	AU 5014396 A JP 2668670 B JP 8325267 A	16-10-1996 27-10-1997 10-12-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D471/08 A61K31/551 //(C07D471/08,243:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si révélateur, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) le document en entier	1-5
A	EP 0 400 661 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 5 décembre 1990 (1990-12-05) revendications	1-5
A	WO 96 30372 A (JAPAN TOBACCO INC ;KOBAYASHI KOJI (JP); ORITA KAZUHIRO (JP); HAMAD) 3 octobre 1996 (1996-10-03) * résumé *	1-5
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document décrivant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et rapportant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée
15 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
02/03/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2018

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juin 1992)

page 1 de 2

BNSDOCID: <WO_0034279A1_1_>

33

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Colonne 1	Indication des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des renvois vers les
A	B.R. DE COSTA ET AL.: "Synthesis and evaluation of conformationally restricted N'-2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at sigma receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 36, no. 16, 6 août 1993 (1993-08-06), pages 2311-2320, XP002130550 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 cité dans la demande le document en entier	1-5

Formulaire PCT/BA/E10 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux numéros de familles de brevets

Donn. Internationale No

PCT/FR 99/02975

71

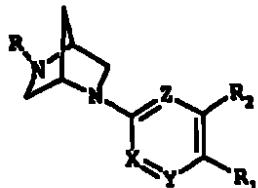
Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5478939 A	26-12-1995	AUCUN	
EP 0400661 A	05-12-1990	US 4994460 A	19-02-1991
		CA 2017596 A	01-12-1990
		JP 3047172 A	28-02-1991
WO 9630372 A	03-10-1996	AU 5014396 A	16-10-1996
		JP 2668670 B	27-10-1997
		JP 8325267 A	10-12-1996

Formulaire PCT/ISA210 (service services de brevets) juillet 1999

BNSCOCID: <WO___0034279A1_1_>

71

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 487/08, A61K 31/44, 31/501 // (C07D 487/08, 209:00, 209:00)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/34284
			(43) Date de publication internationale: 15 juin 2000 (15.06.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02974 (22) Date de dépôt international: 1er décembre 1999 (01.12.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/15325 4 décembre 1998 (04.12.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LOCHÉAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor-Hugo, F-92700 Colombes (FR). JEUNESSE, Jean [FR/FR]; 14, avenue Jules Valles, F-94500 Champigny sur Marne (FR). GALLI, Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson (FR). EVEN, Luc [FR/FR]; 77, rue Lecourbe, F-75015 Paris (FR). (74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: 2,5-DIAZABICYCLO[2.2.1]HEPTANE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC USES (54) Titre: DERIVES DE 2,5-DIAZABICYCLO[2.2.1]HEPTANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE			
 (1)			
(57) Abstract The invention concerns compounds of general formula (I) wherein one of the symbols X, Y and Z represents a nitrogen atom, another represents a group of formula C-R₃ and the third represents a nitrogen atom or a group of formula C-R₄; R₃ and R₄ represent each a hydrogen or a halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy, alkyl or alkoxy group; R₁ and R₂ represent each a hydrogen or a halogen atom or a trifluoromethyl, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or phenyl group optionally substituted or R represents a hydrogen atom or an alkyl group. The invention is applicable in therapy.			
(57) Abrégé Composés de formule générale (I); l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄; R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, alkyle ou alcoxy, R₁ et R₂ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, alkyle, alcoxy, ou phényle éventuellement substitué et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle. Application en thérapeutique.			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

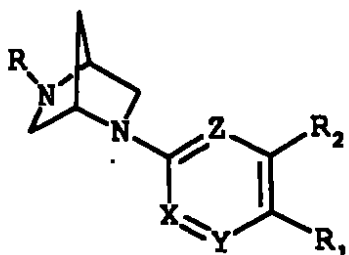
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Soudan
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MR	Mauritanie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

Dérivés de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de la présente invention répondent à la
5 formule générale (I)

10



(I)

dans laquelle

15 l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄,

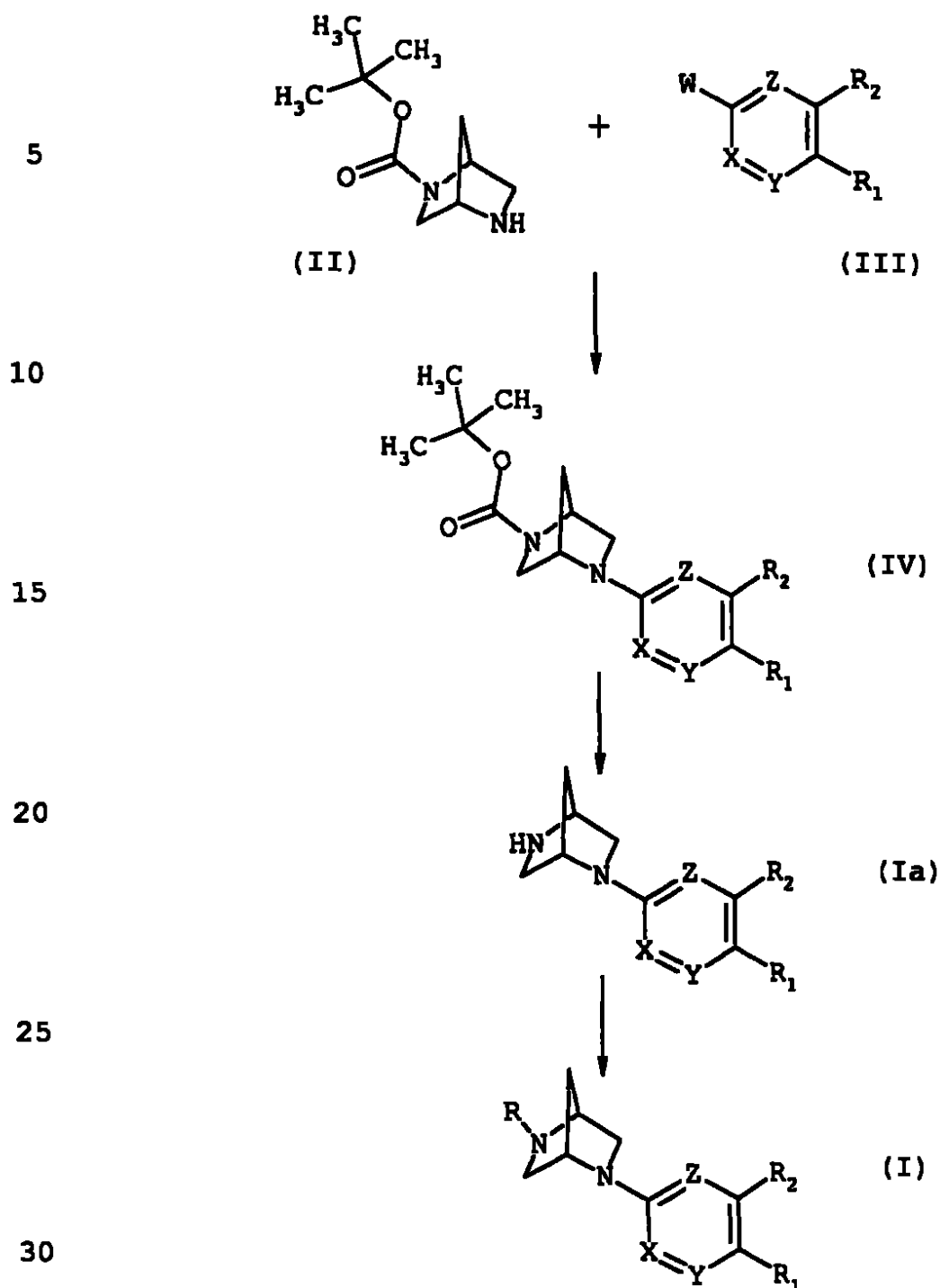
20 R₃ et R₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy,

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)-
25 alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogènes, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe (C₁-C₆)alkyle, par un ou deux groupes (C₁-C₆)alcoxy, par un groupe méthylènedioxy, par un groupe acétyle, par un groupe trifluorométhoxy ou par un
30 groupe méthylthio,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
étant toutefois exclus les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe de formule CH, Y et Z
35 représentent chacun un atome d'azote, et R₁ ou R₂ ne représente pas un groupe phényle éventuellement substitué.

Les composés ainsi exclus sont décrits dans le brevet US-5.478.939 comme agonistes muscariniques.

Schéma



Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ils peuvent aussi exister sous forme d'isomères (S,S) ou (R,R).

Les composés préférés sont ceux dans la formule desquels l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridin-3-yle ou pyridazin-3-yle.

74

Conformément à l'invention, et selon le schéma qui précède, on peut préparer les composés de formule générale (I) en faisant réagir le 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule (II), avec un composé

5 hétérocyclique de formule générale (III), dans laquelle X, Y, Z, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus et W représente un atome d'halogène.

On peut ainsi effectuer un couplage de Buchwald (*J. Org. Chem.* (1997) 62 6066-6068) en présence d'un catalyseur au

10 palladium tel que l'acétate de palladium, le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), etc, d'un ligand de complexation tel que la triphénylphosphine, la tributylphosphine ou le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, et d'une base, par exemple organique telle que le t-butoxyde de

15 sodium, ou minérale telle que le carbonate de césium.

Lorsque X ou Z représente un atome d'azote on peut également effectuer un réaction de substitution nucléophile classique en présence d'une base forte telle que le carbo-

20 nate de césium ou la triéthylamine.

On obtient un composé de formule générale (IV) dont on peut, si on le désire, modifier les substituants R₁ ou R₂ ; par exemple, lorsque R₁ ou R₂ représente un atome

25 d'halogène, on peut lui substituer un groupe alkyle ou phényle par une réaction de Suzuki, au moyen d'acide alkylboronique ou phénylboronique, en présence de tétrakis(triphénylphosphino)palladium.

30 On déprotège ensuite le composé de formule générale (IV) de manière connue, par exemple au moyen d'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique, pour obtenir un composé de formule générale (Ia), laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque R représente un atome d'hydrogène.

35

On peut ensuite, si on le désire, effectuer une alkylation de ce composé, soit par une amination réductrice (formaldéhyde et cyanoborohydrure de sodium), soit par une réaction de Eschweiler-Clarke (formaldéhyde et acide

75

formique).

Le (1S)-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule (II) est décrit dans J. Org. Chem. (1988) 53 1580-1582 et le (1R)-diazabicyclo[2.2.1]-heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule (II) est décrit dans la demande de brevet EP-400661.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes décrites dans la littérature.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°2).

Chlorhydrate de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

1.1. (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et (1S)-2-(5-bromopyridin-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol de 500 ml on introduit 4,96 g (25 mmoles) de (1S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 5,0 g (26 mmoles) de 5-bromo-2-chloropyridine et 11,4 g (35 mmoles) de carbonate de césium en suspension dans 150 ml de tétrahydrofurane, on fait barboter un courant d'azote pendant 15 min, on ajoute 224 mg (1,0 mmole) d'acétate de palladium(II) et 623 mg

(1,0 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle et on chauffe le mélange au reflux pendant 22 h.

On le filtre, on évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant

5 avec un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et d'heptane.

On obtient 1,63 g de (1S)-2-(5-bromopyridin-2-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle,

Point de fusion : 181-182°C, $[\alpha]_D^{20} = -229,4^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂),

10 et 3,65 g de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle,

Point de fusion : 189°C, $[\alpha]_D^{20} = -224,5^\circ$ (c=1, CH₂Cl₂).

1.2. Chlorhydrate de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

15 Dans un ballon tricol de 500 ml on dissout 3,0 g (9,71 mmoles) de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 250 ml d'acétate d'éthyle et on fait barboter un courant

20 d'acide chlorhydrique gazeux pendant 30 min.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec 25 ml d'acétate d'éthyle, on recueille le solide par filtration et on le recristallise dans 25 ml d'éthanol.

25 On obtient 2,39 g de dichlorhydrate.

Point de fusion : 290-300°C, $[\alpha]_D^{20} = -105,6^\circ$, (c=0,5, H₂O).

Exemple 2 (Composé N°4)

(E)-But-2-enedioate de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-5-méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

30

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 0,55 g (2,65 mmoles) de (1S)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane en solution dans 20 ml d'éthanol, on

35 refroidit la solution à 0°C, on ajoute lentement 0,43 ml (5,31 mmoles) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 37%, puis, par petites portions, 0,334 g (5,31 mmoles) de cyanoborohydrure de sodium, tout en maintenant la température proche de 0°C, et on maintient l'agitation pendant

30 min.

On dilue le mélange avec de l'eau, on l'extrait avec du chloroforme, on évapore la phase organique sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur

5 colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, méthanol et ammoniac.

On obtient 0,290 g de composé sous forme de base.

On en dissout 0,258 g dans 20 ml d'éthanol, on traite la solution avec 0,134 g d'acide fumarique, on évapore le
10 solvant sous pression réduite et on collecte le solide par filtration.

On isole finalement 0,292 g de fumarate.

Point de fusion : 143,6°C, $[\alpha]_D^{20} = -94,5^\circ$ (c=0,5, H₂O).

15 Exemple 3 (Composé N°6).

Chlorhydrate de (1S)-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,5-diaza-
bicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

20 3.1. (1S)-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo-
[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 0,397 g (2,0
mmoles) de (1S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxy-
late de 1,1-diméthyléthyle, 0,328 g (2,2 mmoles) de
3,6-dichloropyridazine et 1,3 g (4 mmoles) de carbonate de
25 césium dans 30 ml de toluène, et on chauffe le mélange au
reflux pendant 48 h.

On le filtre, on évapore le solvant sous pression réduite,
et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de
gel de silice en éluant avec un mélange 80/20 d'acétate
30 d'éthyle et d'heptane.

On obtient 0,3 g de composé.

Point de fusion : 198°C.

35 3.2. Chlorhydrate de (1S)-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,5-
diazabicyclo[2.2.1]heptane (2:1).

Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 0,25 g (0,933
mmole) de (1S)-2-(6-chloropyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo-
[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et 20 ml
d'acétate d'éthyle, on fait barboter de l'acide chlorhy-

26

drique gazeux pendant 10 min, et on maintient l'agitation pendant 30 min.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu dans 5 ml d'acétate d'éthyle, on collecte le solide
5 par filtration, on le rince à l'acétate d'éthyle et on le sèche.

On obtient 0,155 g de chlorhydrate.

Point de fusion : 260-270°C, $[\alpha]_D^{20} = -99,5^\circ$ (c=0,5, H₂O).

10 Exemple 4 (Composé N°7).

(1S)-2-(6-Phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptane.

15 4.1. (1S)-2-(6-Phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 1,0 g (5,0 mmoles) de (1S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 1,14 g (6,0 mmoles) de 3-chloro-6-phénylpyridazine et 0,84 ml (6,0 mmoles) de triéthylamine dans 45 ml de toluène et on chauffe au reflux pendant
20 72 h.

On dilue le milieu réactionnel à l'eau, on sépare la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice
25 en éluant avec un mélange 90/10 de dichlorométhane et d'acétone. On obtient ainsi 0,96g de produit que l'on triture dans de l'éther diisopropylique pour isoler 0,92 g de produit pur après séchage.

Point de fusion : 208-209°C.

30

4.2. (1S)-2-(6-Phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

Dans un ballon tricol de 100 ml on charge 0,9 g (2,55 mmoles) de (1S)-2-(6-phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et
35 25 ml d'acétate d'éthyle, on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 10 min et on maintient l'agitation pendant 30 min.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le

18

résidu dans une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et on extrait au chloroforme. On évapore la phase chloroformique et on triture le résidu obtenu dans de l'éther diisopropylique pour obtenir 0,59 g de produit pur.

5 Point de fusion : 162-163°C, $[\alpha]_D^{20} = -187,8^\circ$ (c=0,5 CHCl₃).

Exemple 5 (Composé N°8).

(1S)-2-(6-Phénylpyridazin-3-yl)-5-méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

10

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 0,439 g (1,74 mmole) de (1S)-2-(6-phénylpyridazin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane en solution dans 15 ml d'éthanol et 0,21 ml (3,48 mmoles) d'acide acétique. On ajoute 0,284 ml (3,48

15

mmoles) d'une solution de formaldéhyde aqueux, puis, par fractions, 0,218 g (3,48 mmoles) de cyanoborhydrure de sodium tout en maintenant la température autour de 5°C, et on maintient l'agitation pendant 1 h.

20

On dilue le milieu réactionnel avec de l'eau, on ajoute de la solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et on extrait au chloroforme. On évapore la phase organique sous pression réduite et on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 97/3/0,3 de chloroforme, méthanol et ammoniac.

25

On obtient ainsi 0,430 g de produit que l'on triture dans de l'éther diisopropylique à chaud pour isoler, après séchage, 0,392 g de composé.

Point de fusion : 112,6-113°C, $[\alpha]_D^{20} = -165,3^\circ$ (c=0,5, CHCl₃)

30

Exemple 6 (Composé N°9).

(1S)-2-(5-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

35

6.1. (1S)-2-(5-Bromopyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 1,98 g (10 mmoles) de (1S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 7,1 g (30 mmoles) de 3,5-dibromopyridine et 4,56 g (14 mmoles) de carbonate de

77

- césium en suspension dans 100 ml de tétrahydrofurane, on fait barboter un courant d'azote pendant 15 min, on ajoute 90 mg (0,4 mmole) de diacétate de palladium et 249 mg (0,4 mmole) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle et on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 22 h. On filtre le milieu réactionnel et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et d'heptane.
- 10 On obtient ainsi 2,99 g de (1S)-2-(5-bromopyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.
- Point de fusion : 149°C, $[\alpha]_D^{20} = -196,5^\circ$ (c=0,5, CH₂Cl₂).

- 15 6.2. (1S)-2-(5-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.
- Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit, sous argon, 8 ml de benzène, 147 mg (0,127 mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium et 1,5 g (4,23 mmoles) de (1S)-2-(5-bromopyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, on ajoute 4 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2 M, 0,568 g (4,66 mmoles) d'acide phénylboronique et 0,2 ml d'éthanol et on chauffe à reflux pendant 3h.
- 20 On décante le milieu réactionnel et on chromatographie la phase organique sur gel de silice en éluant avec un mélange 75/25 puis 90/10 d'acétate d'éthyle et d'heptane.
- On obtient 1,55 g de composé que l'on triture dans de l'éther diisopropylique à chaud pour isoler 1,36 g de produit.
- 30 Point de fusion : 163,5-164°C, $[\alpha]_D^{20} = -194,9^\circ$ (c=0,5, CH₂Cl₂)

6.3. (1S)-2-(5-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

- 35 Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 1,30 g (3,7 mmoles) de (1S)-2-(5-phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dissous dans 40 ml d'acétate d'éthyle, on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 30 min, puis on évapore le

80

solvant.

On alcalinise le milieu réactionnel à l'ammoniaque et on extrait au chloroforme. On évapore le solvant et on triture le résidu dans de l'éther diéthylique.

5 On obtient ainsi 0,438 g de composé pur.

Point de fusion : 116-117°C, $[\alpha]_D^{20} = -134,9$ ($c=0,5, CH_2Cl_2$).

Exemple 7 (Composé N°15).

(1S)-2-(6-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-

10 heptane.

7.1. 3-Bromo-6-phénylpyridine.

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 10 g (42,2 mmol) de 2,5-dibromopyridine, 5,2 g (42,2 mmol) d'acide
15 phénylboronique et 30 ml de benzène, on ajoute 1,5 g (1,3 mmol) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, 30 ml de benzène et 30 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M et 1,4 ml d'éthanol et on chauffe le mélange à reflux pendant 17 h.

20 On refroidit le milieu réactionnel, on le filtre, on décante la phase organique, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 70/30 d'heptane et de dichlorométhane.

25 On obtient 8,6 g de produit brut que l'on recristallise dans 7 ml d'éthanol. On obtient ainsi 5,6 g de produit pur sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 69-72°C.

30 7.2. (1S)-2-(6-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit, sous azote, 40 ml de tétrahydrofurane, 1,59 g (8,0 mmol) de (1S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate de 1,1-diméthyl-
35 éthyle, 2,25 g (9,6 mmol) de 3-bromo-6-phénylpyridine, 3,65 g (11,2 mmol) de carbonate de césium, 72 mg de bisacétate de palladium, et 0,20 g (0,32 mmol) de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle et on chauffe le mélange à reflux pendant 18h.

78

On le filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et d'heptane pour obtenir 2,9 g de produit brut que l'on

5 triture dans de l'éther diisopropylique.

On obtient ainsi 2,4g de produit pur.

Point de fusion : 147,5°C, $[\alpha]_D^{20} = -251,3$ ($c=0,5, CH_2Cl_2$).

7.3. (1S)-2-(6-Phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo-
10 [2.2.1]heptane.

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit 2,3 g (6,8 mmoles) de (1S)-2-(6-phénylpyridin-3-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle en solution dans 100 ml d'acétate d'éthyle et on fait barboter

15 de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 30 min.

On évapore le solvant sous pression réduite et on triture le résidu dans de l'éther. On alcalinise le résidu par l'addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on extrait au chloroforme. On évapore le solvant sous

20 pression réduite pour obtenir 1,7 g de solide que l'on triture dans de l'éther diisopropylique. On obtient ainsi 1,52 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 121,5-122°C, $[\alpha]_D^{20} = -178,7^\circ$ ($c=0,5, CH_2Cl_2$)

25

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, HBr désigne un bromhydrate, "HCl" désigne un

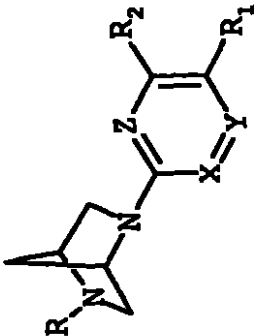
30 chlorhydrate, "Hbr désigne un bromhydrate", "fum" désigne un fumarate, ou (E)-But-2-enedioate, "ox" désigne un oxalate, ou éthanedioate et "TFA" désigne un trifluoroacétate.

* Dans la dernière colonne, les pouvoirs rotatoires des composés sous forme de sels sont donnés pour ($c=0,5, H_2O$),

35 les pouvoirs rotatoires des composés 3, 7, 8, 9, et 11 sont donnés pour ($c=0,5, CHCl_3$), les pouvoirs rotatoires des composés 15 et 16 sont donnés pour ($c=0,5, CH_2Cl_2$) et les pouvoirs rotatoires des composés 18 à 36 sont donnés pour ($c=0,5, CH_3OH$).

79

Tableau



N°	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
1	CH	N	CH	H	H	H	HBr 2:1	268-270	-103, 2°
2	CH	N	CH	H	Cl	H	HCl 2:1	290-300	-105, 6°
3	CH	N	CH	CH ₃	H	H	-	huile	-126, 7°
4	CH	N	CH	CH ₃	Cl	H	fum 1:1	143, 6	-94, 5°
5	N	CH	CH	H	Br	H	HCl 2:1	215-220	-99, 5°
6	N	N	CH	H	Cl	H	HCl 2:1	260-270	-99, 5°
7	N	N	CH	H	C ₆ H ₅	H	-	162-163	-187, 8
8	N	N	CH	CH ₃	C ₆ H ₅	H	-	112, 6-113	-165, 3
9	CH	N	CH	H	H	C ₆ H ₅	-	116-117	-134, 9
10	N	CH	CH	H	C ₆ H ₅	H	HCl 2:1	192-205	-108, 1
11	N	CH	CH	CH ₃	C ₆ H ₅	H	-	45-50	-170, 4
12	CH	N	CH	H	OCH ₃	H	HCl 2:1	188-190	-85, 7
13	CH	N	CH	H	Br	H	fum 1:1	199-202	-81, 8

N°	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)	[α] _D ²⁰ (*)
14	CH	N	CH	H	H	Br	fum 1:1	225-230	-76,5
15	CH	N	CH	H	C ₆ H ₅	H	-	121,5-122	-178,7
16	CH	N	CH	CH ₃	C ₆ H ₅	H	-	86,5-87	-174,1
17	CH	N	CH	CH ₃	H	C ₆ H ₅	ox 2:1	191-192	-83,2
18	CH	N	CH	H	H	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	TFA 2:1	150-151	-68,5
19	CH	N	CH	H	H	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	TFA 2:1	176-177	-61,3
20	CH	N	CH	H	H	3-Cl-C ₆ H ₄	HBr 3:1	280	-70,5
21	CH	N	CH	H	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	TFA 2:1	128-129	-63,0
22	CH	N	CH	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	TFA 2:1	127-128	-69,0
23	CH	N	CH	H	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	TFA 2:1	189-190	-65,0
24	CH	N	CH	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	TFA 2:1	160-161	-71,5
25	CH	N	CH	H	H	3-Cl, 4-F-C ₆ H ₃	TFA 2:1	150	-67,7
26	CH	N	CH	H	H	4-F-C ₆ H ₄	HBr 2:1	>280	-76,2
27	CH	N	CH	H	H	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	HBr 2:1	>280	-79,1
28	CH	N	CH	H	H	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	TFA 2:1	157	-70,8
29	CH	N	CH	H	H	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	TFA 2:1	134	-64,7
30	CH	N	CH	H	H	2-Cl-C ₆ H ₄	TFA 2:1	139-140	-68,9
31	CH	N	CH	H	H	2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃	TFA 2:1	146-147	-66,5
32	CH	N	CH	H	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	TFA 2:1	140	-66,9
33	CH	N	CH	H	H	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	TFA 2:1	126	-70,2

N°	X	Y	Z	R	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)	[α] _D ²⁰ (*)
34	CH	N	CH	H	H	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	HBr 2:1	235	-76,3
35	CH	N	CH	H	H	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄	TFA 2:1	165-166	-63,0
36	CH	N	CH	H	H	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	TFA 2:1	113	-66,7
37	CH	N	CH	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	175-176	-101,6
38	CH	N	CH	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	ox 2:1	193-194	-102,0
39	CH	N	CH	CH ₃	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	ox 2:1	172-173	-68,2
40	CH	N	CH	CH ₃	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	320-321	-94,2
41	CH	N	CH	CH ₃	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	ox 2:1	134-135	-82,2
42	CH	N	CH	CH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	H	ox 2:1	179-180	-86,0
43	CH	N	CH	CH ₃	2,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	H	HBr 2:1	196-197	-65,4
44	CH	N	CH	CH ₃	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	HBr 2:1	255-256	-109,8
45	CH	N	CH	CH ₃	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	H	ox 2:1	163-164	-93,5
46	CH	N	CH	CH ₃	3-F-C ₆ H ₄	H	ox 2:1	140-141	-75,6
47	CH	N	CH	CH ₃	4-CH ₃ CH ₂ -C ₆ H ₄	H	ox 2:1	185-186	-87,6
48	CH	N	CH	CH ₃	4-F,3-Cl-C ₆ H ₃	H	ox 2:1	154-155	-69,4
49	CH	N	CH	CH ₃	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	-	huile	-51,2
50	CH	N	CH	CH ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	-	huile	-62,0
51	CH	N	CH	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	-	huile	-35,6

80

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis
5 des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha_4\beta_2$,
selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric, *Eur. J. Pharmacol* (1994) 253 261, et par Hall et coll., *Brain Res.* (1993) 600 127.

On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et
10 on prélève rapidement la totalité du cerveau, on
l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à
0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min.
On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à
20000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on
15 l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15
volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à
8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge
le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g
pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en
20 suspension dans 15 ml d'eau bidistillée à 4°C et on le
centrifuge encore une fois à 40000 g avant de le conserver
à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et
on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait
25 incuber 150 μ l de cette suspension membranaire à 4°C
pendant 120 min en présence de 100 μ l de [^{3} H]cytisine 1 nM
dans un volume final de 500 μ l de tampon, en présence ou en
absence de composé à tester. On arrête la réaction par
filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement
30 traités avec de la polyéthylèneimine, on rince les filtres
avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la
radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie
liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence
de (-)-nicotine à 10 μ M ; la liaison non spécifique
35 représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le
filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on
détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison
spécifique de [^{3} H]cytisine, puis on calcule la CI_{50} , concen-

tration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique. Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 0,25 μ M.

- 5 Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha 7$, selon les méthodes décrites par Marks et Collins, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (1982) 22 554 et Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) 30 427.
- 10 On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron[™] dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on
- 15 centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron[™] dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy
- 20 coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.
- Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et
- 25 on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μ l de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μ l de
- 30 [³H] α -bungarotoxine 1 nM dans un volume final de 250 μ l de tampon HEPES 20 mM à 0,05% de polyéthylèneimine. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C[™] préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres avec deux
- 35 fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 μ M final ; la liaison non spécifique

81

représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]α-bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀,
5 concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI₅₀ des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,005 et 0,6 μM.

- 10 Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques périphérique de type ganglionnaire selon la méthode décrite par Houghtling et al., *Mol. Pharmacol.* (1995) 48 280-287. La capacité d'un composé à déplacer la [³H]-epibatidine des
15 membranes de glandes surrénales de boeuf mesure son affinité pour ce récepteur.
- On décongèle des glandes surrénales de boeuf conservées à -80°C, et on les homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 20 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à pH 7,4 à 4°C,
20 puis on les centrifuge à 35000 g pendant 10 min. On élimine le surnageant et on remet le culot en suspension dans 30 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à 4°C et on réhomogénéise avant de recentrifuger à 35000 g pendant 10 min. On reprend le dernier culot dans 10 volumes de tampon Tris-HCl à 4°C.
- 25 On fait incuber 100 μl de membrane soit 10 mg de tissu frais à 24°C pendant 3 h en présence de 50 μl de [³H]-epibatidine 0,66 nM final dans un volume final de 250 μl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par dilution des échantillons
30 avec du tampon Tris-HCl 50 μM pH 7,4 à 4°C puis on filtre sur de filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres 2 fois par 5 ml de tampon et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie
35 liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)nicotine 2 mM final ; la liaison non spécifique représente 30 à 40% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on

détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-epibatidine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

- 5 Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,1 et 20 µM.

Les résultats des essais qui précèdent montrent que certains composés de l'invention sont des ligands sélectifs
10 pour les sous-unités α₄β₂, α₇ ou α₃ du récepteur nicotinique et que d'autres sont mixtes α₄β₂ et α₇, α₄β₂ et α₃, ou α₇ et α₃.

Enfin les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais
15 qui ont mis en évidence leurs propriétés analgésiques.

Ainsi ils ont été étudiés dans le modèle de la plaque chauffante, selon la méthode de Eddy et Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1953) 107 385-393 dans le but de rechercher et quantifier un éventuel effet analgésique.

20 Des souris de 20 à 30 g sont soumises à un stimulus thermique par contact des pattes avec une plaque maintenue à la température constante de 57,5°C par un bain-marie thermostaté. On mesure le temps de réaction à la douleur qui se manifeste par un lèchage de pattes ou un saut.

25 Ainsi, après le délai de prétraitement effectué par voie sous-cutanée ou orale (chaque lot étant constitué de huit animaux pour un même prétraitement), les souris sont déposées individuellement sur la plaque et le temps de réaction à la douleur est mesuré. L'animal est retiré de la
30 plaque immédiatement après la manifestation de la douleur. Le temps maximum d'exposition au stimulus est de 30 secondes.

On exprime pour chaque lot le temps moyen de réaction accompagné de l'erreur standard à la moyenne (e.s.m). Une
35 analyse de variance non paramétrique (Kruskal-Wallis), est effectuée sur l'ensemble du lot. Un test de Wilcoxon permet la comparaison de chaque lot traité au lot témoin. Les différences sont considérées comme statistiquement

82

significatives au seuil 5%.

Ce temps de réaction est significativement augmenté par les analgésiques principalement à effets centraux.

Les composés de l'invention montrent une activité dans ce
5 test aux doses comprises entre 0,3 et 30 mg/kg par voie intrapéritonéale ou orale.

Ces résultats suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un
10 dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastro-intestinal.

Au niveau du système nerveux central ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement
15 mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au
20 syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MID) et au déficit de l'attention/hyperactivité (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).

Les composés de l'invention pourraient également être
25 utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un
30 traitement curatif ou symptomatique des accidents et traumatismes crâniens ou médullaires, des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des autres maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques.

35 Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac,

85

à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzo-diazépines.

Enfin ils peuvent être utiles pour le traitement de la
5 douleur aiguë et neuropathique.

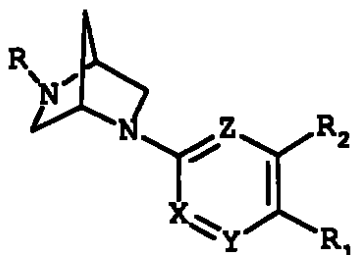
Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utiles dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du
10 côlon irritable et de l'obésité.

A cet effet les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique,
15 telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,01 à
20 20 mg/kg.

Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



(I)

dans laquelle

10 l'un des symboles X, Y et Z représente un atome d'azote, un autre représente un groupe de formule C-R₃ et le troisième représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₄,
 R₃ et R₄ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un
 15 groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy,

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)-
 20 alcoxy, ou phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogènes, par un ou deux groupes trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe nitro, par un groupe hydroxy, par un groupe (C₁-C₆)alkyle, par un ou deux groupes (C₁-C₆)alcoxy, par un groupe méthylènedioxy, par un
 25 groupe acétyle, par un groupe trifluorométhoxy ou par un groupe méthylthio,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
 étant exclus les composés de formule générale (I) dans
 30 laquelle X représente un groupe de formule CH, Y et Z représentent chacun un atome d'azote, et R₁ ou R₂ ne représente pas un groupe phényle éventuellement substitué, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

35 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridin-3-yle.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle contenant X, Y et Z est un groupe pyridazin-3-yle.

5 4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendication 1 à 3.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 3,
10 associé à un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/FR 99/02974

84

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/08 A61K31/44 A61K31/501 //(C07D487/08,209:00, 209:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) cited in the application the whole document	1-5
A	EP 0 400 661 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 5 December 1990 (1990-12-05) cited in the application claims; examples 14-17	1-5

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

☒ Patent family members are listed in 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

"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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2000

Date of mailing of the international search report

24/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6816 Patentes 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 651 651
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Chouly, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/FR 99/02974

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5478939	A	26-12-1995	NONE		
EP 0400661	A	05-12-1990	US	4994460 A	19-02-1991
			CA	2017596 A	01-12-1990
			JP	3047172 A	28-02-1991

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1999)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la Internationale No
PCT/FR 99/02974

85

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D487/08 A61K31/44 A61K31/501 //(C07D487/08,209:00, 209:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) cité dans la demande le document en entier	1-5
A	EP 0 400 661 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 5 décembre 1990 (1990-12-05) cité dans la demande revendications; exemples 14-17	1-5
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jouer un rôle sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'illustrée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent: l'inven son revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent: l'inven son revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 15 février 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 24/02/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 8016 Paterlinen 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-6016		Fonctionnaire autorisé Chouly, J

Formulaire PCT/ISA/210 (cinquième édition) (juillet 1998)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux numéros de familles de brevets

De

de Internationale No

PCT/FR 99/02974

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5478939	A	26-12-1995	AUCUN	
EP 0400661	A	05-12-1990	US 4994460 A	19-02-1991
			CA 2017596 A	01-12-1990
			JP 3047172 A	28-02-1991

Formulaire PCT/ISA/210 (numéros de familles de brevets) (juillet 1998)

86

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

17 de Julio de 2003 (17.07.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/057697 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/08, A61K31/439, A61P

25/00//C07D 471/08, 221:00, 209:00)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/FR03/00004

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Enero de 2003 (03.01.2002)

(25) Idioma de registro:

Francés

(26) Idioma de Publicación:

Francés

(30) Información de Prioridad:

02/00109

7 de Enero de 2002 (07.01.2002)

FR

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 París (FR)

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente):

GALLI, Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson (FR).

LECLERC, Odile [FR/FR]; 11, rue Winston Churchill, F-91300 Mussy

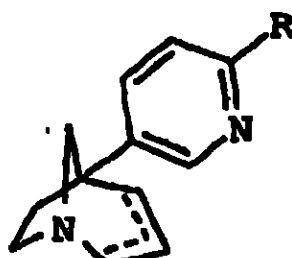
(FR). LOCHHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le

Pont (FR).

(74) Agente: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France,

F-75013 París (FR).

(54) Título: "DERIVADOS DE 5-(PIRIDIN-3-IL)-1-AZABICICLO[3.2.1] OCTANO, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA"



(I)

57) Resumen: Compuestos que responden a la fórmula (I), en la cual R representa o bien un átomo de halógeno o un grupo fenilo sustituido por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitró, amino, trifluorometilo, cloro, hidroxilo, acetilo o metilendioxo, o bien un grupo piridinilo, o bien un grupo tienilo, o bien un grupo indolilo, o un grupo pirimidinilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos alcoxi (C₁-C₆). Por otra parte, entre los dos enlaces carbono-carbono representados por --- , uno es simple y el otro puede ser simple o doble. Los compuestos de la invención son ligandos de los receptores nicotínicos.

10/11/03

da

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 juillet 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/057697 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/08, A61K 31/439, A61P
25/00 // (C07D 471/08, 221:00, 209:00)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00004

(22) Date de dépôt international : 3 janvier 2003 (03.01.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/00109 7 janvier 2002 (07.01.2002) FR

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GALLI,
Frédéric [FR/FR]; 6, avenue de Rustil, F-92420 Vaucres-
son (FR). LECLERC, Odile [FR/FR]; 11, rue Winston
Churchill, F-91300 Massy (FR). LOCHÉAD, Allstair
[GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont
(FR).

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

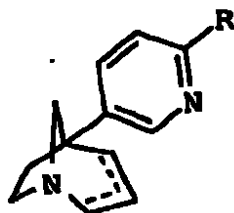
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: DERIVATIVES OF 5-(PYRIDIN-3-YL)-1-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, THE PREPARATION THEREOF AND THE APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 5-(PYRIDIN-3-YL)-1-AZABICYCLO [3.2.1] OCTANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having general formula (I), wherein R denotes a halogen atom, a phenyl group which is substituted by one or more groups selected from among halogen atoms and the (C₁-C₄) alkyl, (C₁-C₄) alkoxy, nitro, amino, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, acetyl or methylenedioxy groups, a pyridinyl group, a thienyl group, a indolyl group, or a pyrimidinyl group which is optionally substituted by one or more (C₁-C₄) alkoxy groups. Moreover, among the two carbon-carbon bonds denoted by —, one is simple and the other can be simple or double. The inventive compounds are nicotinic receptor ligands.

(57) Abrégé : Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle R représente soit un atome d'halogène ou un groupe phényle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, acétyle ou méthylènedioxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe thiényle, soit un groupe indolye, ou un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₄)alkoxy, sachant que, parmi les deux liaisons carbones-carbone représentées par —, l'une est simple et l'autre peut être simple ou double. Les composés de l'invention sont des ligands pour les récepteurs nicotinniques.

WO 03/057697 A1

16

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit :

IPEA/ OEB

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets :
Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets et fait éléction de tous les États éligibles sauf indication contraire.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international
---	---

Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0046/JL	
Demande internationale n° PCT/FR03/00004	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03.01.2003	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 07.01.2002	
Titre de l'invention DERIVÉS DE 5-(PYRIDIN-3-YL)-1-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE			
Cadre n° II DÉPOSANT(S)			
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) SANOFI-SYNTHELABO 174 avenue de France FR - 75013 PARIS		n° de téléphone	
		n° de télécopieur	
		n° de téléimprimeur	
		n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office	
Nationalité (nom de l'État) : FR		Domicile (nom de l'État) : FR	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) GALLI, Frédéric 6, avenue de Rueil FR - 92420 VAUCRESSON			
Nationalité (nom de l'État) : FR		Domicile (nom de l'État) : FR	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) LECLERC, Odile 11, rue Winston Churchill FR - 91300 MASSY			
Nationalité (nom de l'État) : FR		Domicile (nom de l'État) : FR	
☒ D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexe.			

Suite du cadre n° II DÉPOSANT(S) <i>Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la demande d'examen préliminaire international.</i>	
Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)</i> LOCHEAD, Alistair 95, rue de Paris FR - 94220 CHARENTON LE PONT	
Nationalité (nom de l'État) : GB	Domicile (nom de l'État) : FR
Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)</i>	
Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)</i>	
Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)</i>	
Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)</i>	
Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
☐ D'autres déposants sont indiqués sur une autre feuille annexe.	

Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne indiquée ci-dessous est ☒ mandataire ☐ représentant commun

et ☒ a été désignée à une date antérieure; elle représente aussi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.

☐ est désignée par la présente; toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.

☐ est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

LUDWIG Jacques
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
FR - 75013 PARIS

n° de téléphone

+ 33 1 41 24 12 56

n° de télécopieur

+ 33 1 41 24 12 66

n° de télécopieur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**Déclaration concernant les modifications :***

1. Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

☐ la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement

la description ☐ telle qu'elle a été déposée initialement
☐ telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34

les revendications ☐ telles qu'elles ont été déposées initialement

☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)
☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34

les dessins ☐ tels qu'ils ont été déposés initialement

☐ tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2. ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.

3. ☐ Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration d'un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, à moins que l'administration chargée de l'examen préliminaire international ne reçoive une copie des modifications effectuées en vertu de l'article 19 ou une déclaration du déposant, aux termes de laquelle celui-ci ne souhaite pas effectuer de modifications en vertu de l'article 19 (règle 69.1.d). (Ne pas cocher cette case lorsque le délai visé à l'article 19 a expiré.)

* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en **FRANCAIS**, qui est

☒ la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.

☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.

☐ la langue de publication de la demande internationale.

☐ la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS

Le déposant élit tous les États éligibles (c'est-à-dire tous les États qui ont été désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT) à l'exclusion des États ci-après que le déposant souhaite ne pas élire :

Cadre n° VI BORDEREAU

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen :

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. traduction de la demande internationale | : | feuilles |
| 2. modifications selon l'article 34 | : | feuilles |
| 3. copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19 | : | feuilles |
| 4. copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19 | : | feuilles |
| 5. lettre | : | feuilles |
| 6. autres pièces (<i>préciser</i>) | : | feuilles |

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

reçu	non reçu
------	----------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

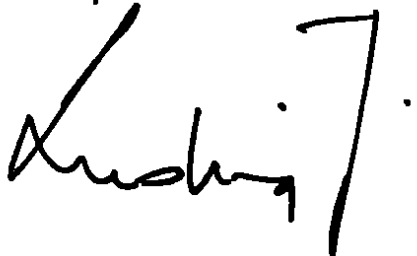
Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international :

- | | |
|---|---|
| 1. ☒ feuille de calcul des taxes | 5. ☐ explication de l'absence d'une signature |
| 2. ☐ pouvoir distinct original | 6. ☐ listages des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur |
| 3. ☐ original du pouvoir général | 7. ☐ tableaux relatifs aux listages des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur |
| 4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence : | 8. ☐ autres éléments (<i>préciser</i>) : |

Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'intéressé signe.

LUDWIG Jacques



Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

1. Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL :

2. Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1.b) :

3. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et les points 4 et 5 ne sont pas applicables. ☐ Le déposant a été informé en conséquence.

4. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue dans le délai de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5.

5. ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSE en vertu de la règle 82.

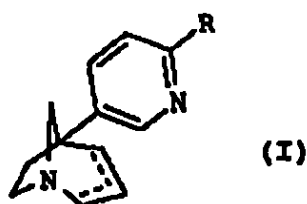
Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le :

**DERIVADOS DE 5-(PIRIDIN-3-IL)-1-AZABICICLO[3.2.1]OCTANO, SU
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.**

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos que responden a la fórmula general (I):

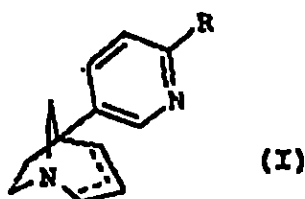


en la cual R representa o bien un átomo de halógeno o un grupo fenilo substituido por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, acetilo o metilendioxi, o bien un grupo piridinilo, o bien un grupo tienilo, o bien un grupo indolilo, o un grupo pirimidinilo eventualmente substituido por uno o varios grupos alcoxi (C₁-C₆). Por otra parte, entre los dos enlaces carbono-carbono representados por ---, uno es simple y el otro puede ser simple o doble. Los compuestos de la invención son ligandos de los receptores nicotínicos.

DERIVADOS DE 5-(PIRIDIN-3-IL)-1-AZABICICLO[3.2.1]OCTANO, SU
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.

La presente invención tiene por objeto compuesto que son ligandos de los receptores nicotínicos, y que son útiles en el tratamiento o la prevención de los desórdenes relacionados con una disfunción de los receptores nicotínicos, en especial al nivel del sistema nervioso central.

Los compuestos de la presente invención responden a la fórmula general (I):



en la cual R representa un átomo de halógeno o un grupo cicloalquilo (C_3-C_6) o un grupo fenilo substituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, amino, dialquilamino (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxí, acetilo o metilendioxi, o un grupo piperidinilo, o morfolin-4-ilo, o pirrolidin-1-ilo, o azetidin-1-ilo, o azepin-1-ilo, o piridinilo, o quinolinilo, o tienilo, o pirazinilo, o furilo, o benzofurilo, o benzotienilo, o indolilo, o pirimidinilo o isoxazolilo, o fenoxazinilo, o fenoxatiinilo, o dibenzotienilo, o dibenzofurilo, o pirrolilo o naftilo, y cada uno de esos grupos puede

eventualmente ser substituido por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, hidroxí, amino, dialquilamino (C_1-C_3) o cicloalquilamino (C_1-C_6).

Entre los dos enlaces carbono-carbono representados por ---, uno es simple y el otro puede ser simple o doble. Por otra parte, el átomo de carbono en posición 5 es asimétrico, de forma que los compuestos pueden existir en forma de dos enantiómeros o de mezclas de esos últimos.

Los compuestos de la invención pueden existir en estado de bases o de sales derivadas de adición con ácidos.

Un subconjunto de compuestos preferidos es el de los compuestos de fórmula general (I) en la cual R representa o bien un átomo de halógeno o un grupo fenilo substituido por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxí, acetilo o metilendioxi, o bien un grupo piridinilo, o bien un grupo tienilo, o bien un grupo indolilo, o bien un grupo pirimidinilo eventualmente substituido por uno o varios grupos alcoxi (C_1-C_6).

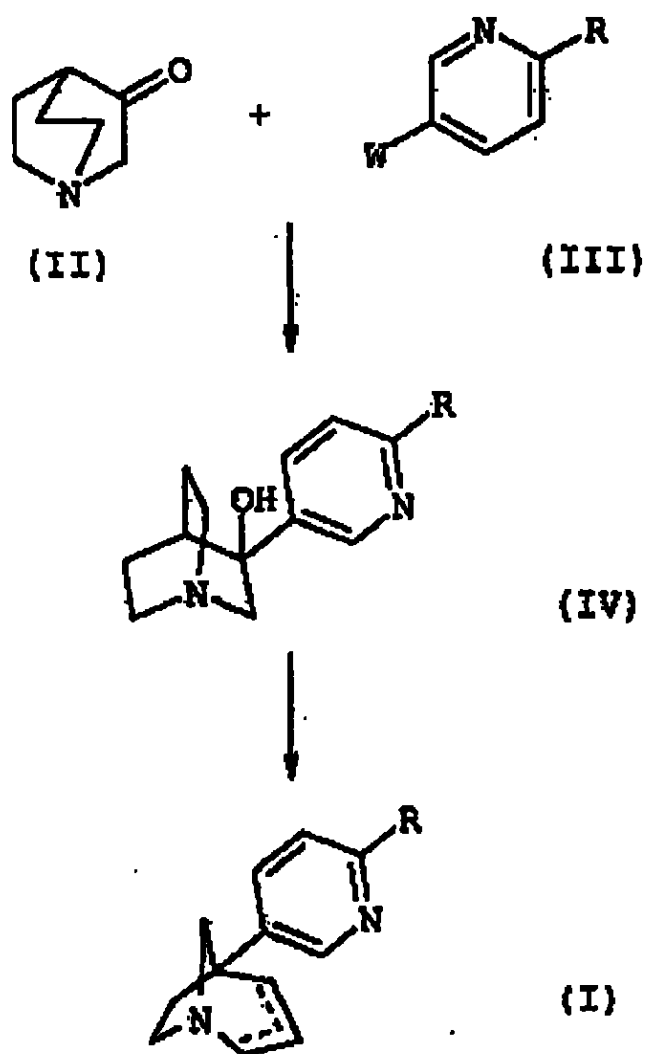
Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por un procedimiento ilustrado por el esquema siguiente. Se hace reaccionar el 3-oxo-1,4-

azabicyclo[2.2.2]octano, de fórmula (II), con un derivado de pirídina de fórmula general (III), en la cual R es tal como se ha definido anteriormente y W representa un átomo de halógeno. De esta forma, se puede efectuar una reacción de condensación entre el 3-oxo-1-azabicyclo[2.2.2]octano y el derivado litiado de los compuestos de fórmula general (III) obtenidos por intercambio halógeno-metal con un derivado alquil litio. Se obtienen compuesto de fórmula general (IV) que, cuando se tratan en medio ácido por calor, conducen a los compuestos de fórmula general (I) en la cual uno de los dos enlaces carbono-carbono representados por --- es doble. La hidrogenación catalítica del doble enlace conduce a los compuestos de fórmula general (I), donde todos los enlaces del ciclo azabicyclooctano son saturados.

El 3-oxo-1-azabicyclo[2.2.2]octano está disponible en el comercio.

Los compuestos de fórmula general (III) están disponibles en el comercio o puede accederse a ellos por métodos descritos en la literatura.

Esquema



Para algunos compuestos, los sustituyentes R no están presentes en el compuesto de partida de fórmula general (III); de acuerdo con su naturaleza, esos sustituyentes pueden introducirse sobre el compuesto final de fórmula

general (I). De esta forma, los compuestos de fórmula general (I) en la cual R representa un grupo arilo, por ejemplo, pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes, en cuya fórmula R representa un átomo de halógeno, de acuerdo con cualquier método conocido, tal como un acoplamiento de tipo Suzuki en presencia de un ácido borónico y de un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis trifenilfosfina paladio, o un acoplamiento de Stille con los reactivos apropiados.

Los ejemplos que siguen a continuación, ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Los microanálisis elementales, y los espectros I.R. y R.M.N. confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a aquellos de la primera columna del cuadro que se presenta más adelante.

En los nombres de los compuestos el guión "-" forma parte de la palabra, y el guión "_" solo sirve para el corte de fin de línea; hay que suprimirlo a falta de corte, y no debe ser reemplazado ni por un guión normal, ni por un espacio.

Ejemplo 1 (Compuesto N°1).

Bromhidrato de 5-(2-fenilpiridin-5-il)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno (2:1).

1.1. 5-Bromo-2-fenil-piridina.

Se introduce sucesivamente en un balón tricol de 500 ml , 30 g (0,127 mol) de 2,5-dibromopiridina en suspensión en 100 ml de tolueno, 15,4 g (0,127 mol) de ácido fenilborónico, 4,4 g (0,0038 mol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio, 90 ml de una solución acuosa 2M de carbonato de sodio y 4 ml de etanol, y se calienta la mezcla a 90°C durante 22 h.

Se la decanta, se lava la fase orgánica con 100 ml de agua, se la seca, se la concentra bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 30/70 de ciclohexano y diclorometano.

Se obtienen 22,4 g de cristales.

Punto de fusión: 69-72°C.

1.2. 3-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano.

Se introduce en un balón tricol de 100 ml 2,5 g (0,0107 mol) de 5-bromo-2-fenil-piridina en solución en 40 ml de éter etílico y se enfría el medio reaccionante a -60°C para agregar, gota a gota en 10 min, 5,6 ml (0,0139 mol) de una solución de n-butil litio de 2,5 M en hexano, y se mantiene a temperatura a -70°C durante 1 h.

Se agrega 1,34 g (0,0107 mol) de 1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-ona en solución en 20 ml de

101

tetrahidrofurano en 10 min, se agita la mezcla durante 30 min a -70°C , luego durante 4 h a temperatura ambiente.

Se hidroliza el medio reaccionante por adición de 100 ml de metanol y se lo concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo por medio de 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae la fase acuosa con cloroformo. Se secan las fases orgánicas, se las concentra bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice, procediendo a la elución con una mezcla 90/10/1 de cloroformo, metanol y amoníaco.

Se obtiene 0,8 g de cristales.

Punto de fusión: 214°C .

1.3. Bromhidrato de 5-(2-fenilpiridin-5-il)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno (2:1).

Se introduce en un balón tricol de 25 ml 0,8 g (2,85 mmoles) de 3-hidroxi-3-(2-fenilpiridin-5-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano, luego 10 ml de ácido metanosulfónico y se calienta la mezcla a 180°C durante 24 h.

Se la vierte sobre hielo, se alcaliniza por adición de una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio, se extrae la fase acuosa por medio de cloroformo, se seca la fase orgánica y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel

100

de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 98/2/0,2 de cloroformo, metanol y amoníaco.

Se obtiene 0,25 g de producto cuyo dibromhidrato se hace por adición de una solución de ácido bromhídrico 5,7 M en ácido acético.

Se obtiene 0,22 g de dibromhidrato.

Punto de fusión: 273-274°C.

Ejemplo 2 (Compuesto N° 2).

Bromhidrato de 5-(2-fenilpiridin-5-il)-1-azabicyclo[3.2.1]octano (2:1).

En un frasco de Parr de 250 ml se introduce 0,14 g (0,33 mmol) de dibromhidrato de 5-(2-fenilpiridin-5-il)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno en solución en 20 ml de metanol y se agrega 0,14 g de paladio al 10% adsorbido sobre carbón. Se somete luego el medio reaccionante a una presión de 0,35 Mpa de hidrógeno bajo agitación durante 5 h.

Se recoge el catalizador por filtración sobre tierra de infusorios y se concentra el solvente bajo presión reducida.

Se obtiene 0,058 g de producto.

Punto de fusión: 272-277°C.

Ejemplo 3 (Compuesto N° 8).

103

Etanodioato de 5-[2-(3-metilfenil)piridin-5-il]-1-azabicyclo[3.2.1]octano (1:1).

3.1. 3-Hidroxi-3-(2-bromopiridin-5-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano.

Se introducen en un balón tricol de 2000 ml 27,6 g (0,116 mol) de 2,5-dibromopiridina en 1000 ml de éter etílico, se enfría el medio reaccionante a -67°C y se agregan 56 ml (0,140 mol) de una solución 2,5 M de butil litio en hexano, gota a gota en 10 min. Se deja agitar el medio a -67°C durante 45 min antes de agregar 14,5 g (0,116 mol) de 1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-ona en solución en 150 ml de éter etílico en 45 min se deja agitar a -67°C durante 3 h.

Se agregan 300 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego 200 ml de una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio, se extrae la fase acuosa con cloroformo, se secan las fases orgánicas y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 95/5/0,5, luego 80/15/1,5 de cloroformo, metanol y amoníaco.

Se obtienen 19,7 g de producto en forma de sólido amorfo.

3.2. 5-(2-bromopiridin-5-il)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno.

En un balón tricol de 100 ml se introducen 9,4 g (0,033 mol) de 3-hidroxi-3-(2-bromopiridin-5-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano y 35 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calienta la mezcla a 190°C durante 1h45.

Se la enfría, se la vierte sobre 400 ml de una solución acuosa helada de hidróxido de sodio, se extrae la fase acuosa con cloroformo, se secan las fases orgánicas y se las evapora bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 90/10/1 de cloroformo, metanol y amoníaco.

Se obtienen 3,9 g de producto en forma de sólido amarillo pálido.

Punto de fusión: 73-75°C.

3.3. Etanodioato de 5-[2-(3-metilfenil)piridin-5-il)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno (1:1).

En un tubo de 10 ml se introduce sucesivamente 0,2 g (0,75 mmol) de 5-(2-bromopiridin-5-il)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno, 3 ml de tolueno, 0,7 ml de una solución acuosa 2M de carbonato de sodio, 0,147 g (1,05 mmol) de ácido 3-metilbencenoborónico, 0,042 g (0,04 mmol) de tetrakis(trifenilfosfino)paladio y 0,7 ml de etanol, y se calienta la mezcla a 100°C durante 15 h.

Se elimina la fase acuosa por decantación y se extrae el bruto sobre columna de resina Dowex® por lavados

sucesivos con metanol, luego cloroformo antes de proceder a la elución por una solución de amoníaco. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se eluciona con una mezcla 90/10/1 de cloroformo, metanol y amoníaco. Se obtiene así 0,167 g de producto en forma de aceite, que se pone en solución en 2 ml de alcohol isopropílico para hacer un etanodioato por adición de 0,051 g (0,057 mmol) de ácido etanodioico en solución en alcohol isopropílico. Se obtiene 0,188 g de producto cristalizado.

Pf: 173-174°C.

Ejemplo 4 (Compuesto N° 26).

Bromhidrato de 5-[2-(3-fluorofenil)piridin-5-il]-1-azabicyclo[3.2.1]octano 2:1.

En un frasco de Parr de 250 ml se introduce 0,18 g (0,51 mmol) de etanodioato de 5-[2-(3-fluorofenil)piridin-5-il]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno en solución en 20 ml de metanol, se agrega 0,36 g de paladio al 10% adsorbido sobre carbón y se somete el medio reaccionante a una presión de 0,42 Mpa de hidrógeno bajo agitación a 45°C durante 6 h. Se recoge el catalizador por filtración sobre tierra de infusorios®, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se retoma el residuo en 10 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio N y se extrae la fase acuosa por cloroformo y se purifica el bruto por cromatografía

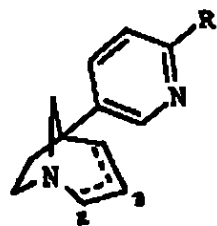
sobre columna de gel de sílice, procediendo a la elución con una mezcla 80/20/2 de cloroformo, metanol y amoníaco. Se obtiene 0,085 g de producto cuyo dibromhidrato se hace por adición de 0,107 ml de una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético.

Se obtiene 0,097 g de cristales.

Punto de fusión: 98-100°C.

El cuadro siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de la invención. En la columna "R", "(+)" designa el enantiómero dextrógiro y "(-)" el enantiómero levógiro; los compuestos sin mención en esta columna son racematos. En la columna "= ", el número indicado corresponde a la posición del doble enlace en el caso de un 1-azabíciclo-octeno, y "-" designa un heterociclo saturado. En la columna "Sal", "-" designa un compuesto en estado de base, "HBr" designa un bromhidrato y "ox." designa un oxalato. Las relaciones molares ácido:base se indican enfrente. En la columna "F(°C)", "(d)" designa un punto de fusión con descomposición.

Cuadro



(I)

N°	R	=	Sal	F (°C)
1	C ₆ H ₅	3	HBr 2:1	273-274
2	C ₆ H ₅	-	HBr 2:1	272-277
3	C ₆ H ₅	2	HBr 2:1	297-305
4	2,4-(OCH ₃) ₂ -5-pirimidinil	2	HBr 2:1	340 (d)
5	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	3	HBr 2:1	261-262
6	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	234-236
7	2-F-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	157-158
8	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	173-174
9	3-F-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	163-164
10	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	183-184
11	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	156-157
12	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	213-215
13	3-Tienil	3	ox. 1:1	189-190
14	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	3	ox. 1:1	201-202
15	4-Cl-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	201-203
16	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	155-156

N°	R	=	Sal	F(°C)
17	3-Piridinil	3	ox. 1:1	183-184
18	5-Indolil	3	ox. 1:1	253-254
19	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	ox. 1:1	205-207
20	3, 5- (CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	3	ox. 1:1	192-193
21	4-Piridinil	3	ox. 1:1	172-174
22	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	246-247
23	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	295-297
24	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	284-287
25	3, 5- (CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	250-254
26	3-F-C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	98-100
27	3-Tienil	-	HBr 2:1	193-196
28	3, 4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	-	HBr 2:1	260-263
29	2-F-C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	266-269
30	3-Piridinil	-	HBr 3:1	256-260
31	4-Piridinil	-	HBr 2:1	249-253
32	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	HBr 3:1	264-267
33	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	-	HBr 2:1	218-221
34	Br	3	HBr 2:1	234-236
35	Br	2	HBr 2:1	>350
36	4-Piperidinil	-	HBr 3:1	289-292
37	3-Piperidinil	-	HBr 3:1	261-265

108

N°	R	=	Sal	F(°C)
38	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ (+)	-	-	125-129
39	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ (-)	-	-	125-129
40	3-F-C ₆ H ₄ (+)	-	-	68-70
41	3-F-C ₆ H ₄ (-)	-	-	68-70
42	2-Tienil	-	HBr 2:1	251 (d)
43	2-Tienil	3	HBr 2:1	246-247
44	5-CH ₃ -2-tienil	3	HBr 2:1	237-238
45	5-CH ₃ -2-tienil	-	HBr 2:1	210-211
46	5-Cl-2-tienil	-	HBr 2:1	248-250
47	5-Cl-2-tienil	3	HBr 2:1	258-259
48	2-Furil	3	HBr 2:1	262-264
49	2-Furil	-	HBr 2:1	182 (d)
50	5-Indolil	-	ox. 1:1	268-269
51	2-Benzofuril	3	-	145-146
52	2-Benzofuril	-	HBr 2:1	303-305
53	2-Pirrolil	3	HBr 2:1	265-266
54	2-Pirrolil	-	ox. 1:1	95-97
55	2-Benzotienil	3	-	165-166
56	2-Benzotienil	-	HBr 2:1	311-313
57	3-Furil	3	HBr 2:1	291-294
58	3-Furil	-	HBr 2:1	313-315

N°	R	=	Sal	F(°C)
59	4-OH-3-piridinil	-	HBr 2:1	268-270
60	3,5-(CH ₃) ₂ -1,2-oxazol-4-il	-	-	116-117
61	3,5-(CH ₃) ₂ -1,2-oxazol-4-il	3	HBr 2:1	250-252
62	2,4-(CH ₃ O) ₂ -pirimidin-5-il	-	ox. 1:1	70-72
63	4-CH ₃ -2-tienil	-	HBr 2:1	336-338
64	4-CH ₃ -2-tienil	3	HBr 2:1	284-285
65	1-Dibenzofuril	-	HBr 2:1	188-189
66	1-Dibenzofuril	3	HBr 2:1	302-304
67	1-Fenoxatiinil	3	HBr 2:1	292-293
68	1-Fenoxatiinil	-	HBr 1:1	200-203
69	8-Quinoleinil	-	HBr 2:1	260-208
70	8-Quinoleinil	3	HBr 2:1	309-310
71	3-Benzotienil	3	HBr 2:1	222-223
72	3-Benzotienil	-	ox. 1:1	80-82

Los compuestos de la presente invención han sido estudiados en lo que hace a su afinidad frente a los receptores nicotínicos que contienen la subunidad $\alpha_4\beta_2$ de acuerdo con los métodos descriptos por Anderson y Arneric en *Eur. J. Pharmacol.* (1994), 253, 261 y por Hall et coll. en *Brain Res.* (1993), 600, 127.

Se decapitan ratas macho Sprague Dawley de 150 a 200 g, se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se lo

homogeneiza en 15 volúmenes de una solución de sacarosa 0,32 M a 4°C, luego se lo centrifuga a 1000 G durante 10 min. Se elimina el culote y se centrifuga el sobrenadante a 2000 G durante 20 min a 4°C. Se recupera el culote y se lo homogeneiza con la ayuda de un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, luego se lo centrifuga a 8000 G durante 20 min. Se elimina el culote y se centrifuga el sobrenadante y la capa de piel ("buffy coat") a 40000 G durante 20 min. Se recupera el culote, se lo vuelve a poner en suspensión en 15 ml de agua bidestilada a 4°C y se lo centrifuga una vez más a 40000 G durante 20 min., antes de conservarlo a -80°C.

El día de la experiencia, se descongela lentamente el tejido y se lo pone en suspensión en 3 volúmenes de tampón. Se incuban 150 µl de esta suspensión membranaria a 4°C durante 120 min en presencia de 100 µl de [³H]-cistisina en 1 nM en un volumen final de 500 µl de tampón, en presencia o en ausencia del compuesto a probar. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/C™ previamente tratados durante 3 horas con polietilenimina se enjuagan los filtros dos veces con 5 ml de tampón a 4°C, y se mide la radioactividad retenida en el filtro por centellografía líquida. Se determina el enlace no específico en presencia de (-)-nicotina 10 µM; el enlace no específico representa 75 a 85% del enlace total recuperado sobre el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado, se determina el porcentaje de inhibición del

enlace específico de [^3H]-cistisina, luego se calcula la CI_{50} , concentración de compuesto que inhibe 50% del enlace específico.

Las CI_{50} de los compuestos de la invención más afines, se sitúan entre 0,01 y 10 μM .

Los compuestos de la invención también han sido estudiados en lo que hace a su afinidad frente a receptores nicotínicos que contiene la subunidad α_7 , de acuerdo con los métodos descriptos por Marks y Collins en *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1982), 22, 564 y por Marks et coll. en *Mol. Pharmacol.* 1986, 30, 427.

Se decapitan ratas macho OFA de 150 a 200 g, se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se lo homogeneiza con la ayuda de un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de una solución de sacarosa de 0,32 M a 4°C, luego se lo centrifuga a 1000 G durante 10 min. Se elimina el culote y se centrifuga el sobrenadante a 8000 G durante 20 min a 4°C. Se recupera el culote y se lo homogeneiza con la ayuda de un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, luego se lo centrifuga a 8000 G durante 20 min. Se elimina el culote y se centrifuga el sobrenadante y la capa de piel ("buffy coat") a 40000 G durante 20 min. Se recupera el culote, se lo vuelve a poner en suspensión en 15 ml de agua bidestilada a 4°C y se lo centrifuga una vez más a 40000 G durante 20 min., antes de conservarlo a -80°C.

El día de la experiencia, se descongela lentamente el tejido y se lo pone en suspensión en 5 volúmenes de tampón. Se preincuba 150 μ l de esta suspensión membranaria a 37°C durante 30 min. a oscuras, en presencia o en ausencia del compuesto a probar. Luego se incuban las membranas durante 60 min. a 37°C, a oscuras, en presencia de 50 μ l de [^{3} H]- α -bungarotoxina 1 nM en un volumen final de 250 μ l de tampón HEPES 20 mM, polietilenimina 0,05%. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/C™ previamente tratados durante 3 horas con polietilenimina al 0,05%. Se enjuagan los filtros dos veces con 5 ml de tampón a 4°C, y se mide la radioactividad retenida sobre cada filtro por centellografía líquida. Se determina el enlace no específico en presencia de α -bungarotoxina 1 μ M final; el enlace no específico representa aproximadamente 60% del enlace total recuperado sobre el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado, se determina el porcentaje de inhibición del enlace específico de [^{3} H]- α -bungarotoxina, luego se calcula la CI_{50} , concentración de compuesto que inhibe 50% del enlace específico.

Las CI_{50} de los compuestos de la invención más afines, se sitúan entre 0,005 y 20 μ M.

Los resultados que preceden muestran que los compuestos de la invención son ligandos para los receptores nicotínicos. Algunos son selectivos para los receptores que contienen las subunidades α_7 y otros son mixtos para los receptores de tipo $\alpha_4\beta_2$ y α_7 .

Los resultados de las pruebas sugieren la utilización de los compuestos en el tratamiento o la prevención de los desórdenes relacionados con una disfunción de los receptores nicotínicos, en especial al nivel del sistema nervioso central.

Esos desórdenes comprenden las alteraciones cognitivas, más específicamente mnésicas, pero también atencionales, relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, el envejecimiento patológico (Age Associated Memory Impairment, AAMI), el síndrome Parkinsoniano, la trisomía 21 (Down's syndrome), el síndrome alcohólico de Korsakoff, las demencias vasculares (multi-infarct dementia, MDI).

Los compuestos de la invención podrían también ser útiles en el tratamiento de los trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson u otras enfermedades neurológicas tales como corea de Huntington, el síndrome de Tourette, la disquinesia tardía y la hiperquinesia.

Los compuestos de la invención pueden también constituir un tratamiento curativo o sintomático de los accidentes cerebrovasculares y de los episodios hipóxicos cerebrales, así como de las patologías neurodegenerativas crónicas tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Pueden ser utilizados en los casos de patologías psiquiátricas: esquizofrenia, depresión,

ansiedad, ataques de pánico, comportamientos compulsivos y obsesivos.

Pueden prevenir los síntomas debidos a la abstinencia de tabaco, de alcohol, de diferentes sustancias que inducen una dependencia, tales como la cocaína, LSD, cannabis, benzodiazepinas.

De esta forma, la presente invención también tiene por objeto composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto conforme a la invención, en estado de base o de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable, y dado el caso, mezclado con excipientes convenientes.

Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

Las composiciones farmacéuticas conformes a la invención, puede entonces destinarse a la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal, intraocular.

Las formas unitarias de administración pueden ser, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de gelatina, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones orales o inyectables, parches transdérmicos ("patch"), supositorios. Para la administración tópica se pueden prever pomadas, lociones y colirios. Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de

principio activo por kg de peso corporal, de acuerdo con la forma galénica.

Para preparar comprimidos se agrega al principio activo, micronizado o no, un vehículo farmacéutico que puede estar compuesto por diluyentes, como por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina, almidón, y adyuvantes de formulación tales como aglutinantes, (polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, etc), agentes de deslizamiento tales como sílice, lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico, tribehenato de glicerol, estearilfumarato de sodio. También pueden agregarse agentes humectantes o tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio.

Las técnicas de realización pueden ser compresión directa, granulación seca, granulación húmeda o la fusión en caliente.

Los comprimidos pueden estar desnudos, grageados, por ejemplo con sacarosa, o recubiertos con diversos polímeros u otras materias apropiadas. Pueden ser concebidos para permitir una liberación rápida, retardada o prolongada del principio activo gracias a matrices polímeras o a polímeros específicos utilizados en el recubrimiento.

Para preparar cápsulas de gelatina, se mezcla el principio activo con vehículos farmacéuticos secos (simple mezcla, granulación seca o húmeda, o fusión en caliente), líquidos o semisólidos. Las cápsulas de gelatina pueden ser duras o blandas, peliculadas o no, para que tengan una

actividad rápida, prolongada o retardada (por ejemplo para una forma entérica).

Una composición en forma de jarabe o de elixir o para la administración en forma de gotas, puede contener el principio activo conjuntamente con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparaben o propilparaben como antiséptico, un agente saborizante y un colorante.

Los polvos y gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes, o agentes dispersantes como polivinilpirrolidona, como así también con edulcorantes y agentes correctores del sabor.

Para la administración rectal, se recurre a supositorios preparados con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

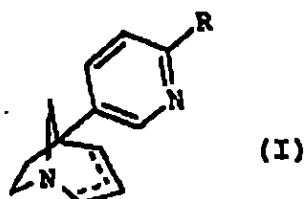
El principio activo también puede ser formulado en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos, o bien con una matriz polímera o con una ciclodextrina (parches transdérmicos, formas de liberación prolongada).

Las composiciones tópicas conformes a la invención, comprenden un medio compatible con la piel. Pueden presentarse principalmente en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas, geles, emulsiones agua en aceite o aceite en agua, que tienen el aspecto de una crema o de un gel, microemulsiones, aerosoles, o también en forma de dispersiones vesiculares que contienen lípidos iónicos y/o no iónicos. Esas formas galénicas se preparan de acuerdo con los métodos usuales de los ámbitos considerados.

Por último, las composiciones farmacéuticas conformes a la invención pueden contener, junto con un compuesto de fórmula general (I), otros principios activos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados precedentemente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, en forma de enantiómero puro o en forma de mezcla de enantiómeros, que responde a la fórmula general (I):



en la cual R representa un átomo de halógeno o un grupo cicloalquilo (C_3-C_6) o un grupo fenilo substituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, amino, dialquilamino (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxí, acetilo o metilendioxi, o un grupo piperidinilo, o morfolin-4-ilo, o pirrolidin-1-ilo, o azetidin-1-ilo, o azepin-1-ilo, o piridinilo, o quinolinilo, o tienilo, o pirazinilo, o furilo, o benzofurilo, o benzotienilo, o indolilo, o pirimidinilo o isoxazolilo, o fenoxazinilo, o fenoxatiinilo, o dibenzotienilo, o dibenzofurilo, o pirrolilo o naftílo, y cada uno de esos grupos puede eventualmente ser substituido por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos

alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), trifluorometoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, hidroxí, amino, dialquilamino (C_1-C_3) o cicloalquilamino (C_1-C_6), y se sabe que entre los dos enlaces carbono-carbono representados por ---, uno es simple y el otro puede ser simple o doble.

en estado de base o de sal derivada de adición con un ácido.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R representa o bien un átomo de halógeno o un grupo fenilo substituido por uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, hidroxí, acetilo o metilendióxí, o bien un grupo piridinilo, o bien un grupo tienilo, o bien un grupo indolilo, o bien un grupo pirimidinilo eventualmente substituido por uno o varios grupos alcoxi(C_1-C_6).
3. Medicamento caracterizado porque consiste en un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
4. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, asociado a un excipiente.

122
119



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 95
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

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** ☐

Firma Responsable

Fecha_ **SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**
Radicación : 04962934 00000000 Folios: 121
Fecha (AMD): 2004-07-01 16:15:37
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

34

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 52bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

EPO - Munich
28

30. Juni 2004

LUDWIG, Jacques
Senoff-Synthesabo
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (année/mois/jour) 15 juin 2004 (16.06.2004)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0046/JL	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR2003/000004	Date du dépôt international (année/mois/jour) 03 janvier 2003 (03.01.2003)

1. Les renseignements suivants doivent être remplis en ce qui concerne:	
☐ le déposant	☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun
Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat) ☐ Domicile (nom de l'Etat) ☐
	no de téléphone
	no de télécopieur
	no de télégramme
2. Le Bureau International informe le déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:	
☒ la personne	☒ le nom ☒ l'adresse ☒ la nationalité ☒ la domicile
Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat) ☐ Domicile (nom de l'Etat) ☐
NEDELEC, Alain 78, rue Lacourbe F-75015 Paris FRANCE	FR ☐ FR ☐
	no de téléphone
	no de télécopieur
	no de télégramme
3. Observations complémentaires, le cas échéant: La personne mentionnée au cadre 2 doit être ajoutée à la demande internationale, comme déposant et inventeur pour les Etats-Unis d'Amérique seulement.	
4. Une copie de cette notification a été envoyée:	
☒ à l'office récepteur	☐ aux offices désignés nationaux
☐ à l'Administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices des correspondants
☒ à l'Administration chargée de l'examen préliminaire international	☐ autre destinataire:

Bureau International du PCT 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé: Fanny AGRATI
no de télécopieur: (41-22) 328.71.40	no de téléphone: (41-22) 328.80.44

Formulaire PCT/IB/588 (mars 1994)

(00304674)

123
120



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
SANOFI-SYNTHELABO

Oficio N° 07167

ASUNTO:	Radicación N°	04-62934
	Solicitud internacional	PCT/FR03/00004
	Fecha inicio fase nacional	07/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

Ⓜ 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. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 30 JUL. 2004

202059

