



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-22398

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO AZA-BICICLO-AL JIL-ETÉRES Y SU USO COMO AGONISTAS DE ALFA7-NACHR.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK 31/43
AGIP 25/3

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-04-2005

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. /
Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

folio 3

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/009772 Fecha 3 de septiembre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/022556 A1 Fecha 18 de marzo de 2004

6 TÍTULO (54) AZA-BICICLO-ALQUIL-ÉTERES Y SU USO COMO AGONISTAS DE ALFA7-NACHR.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 453/02

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
REINO UNIDO

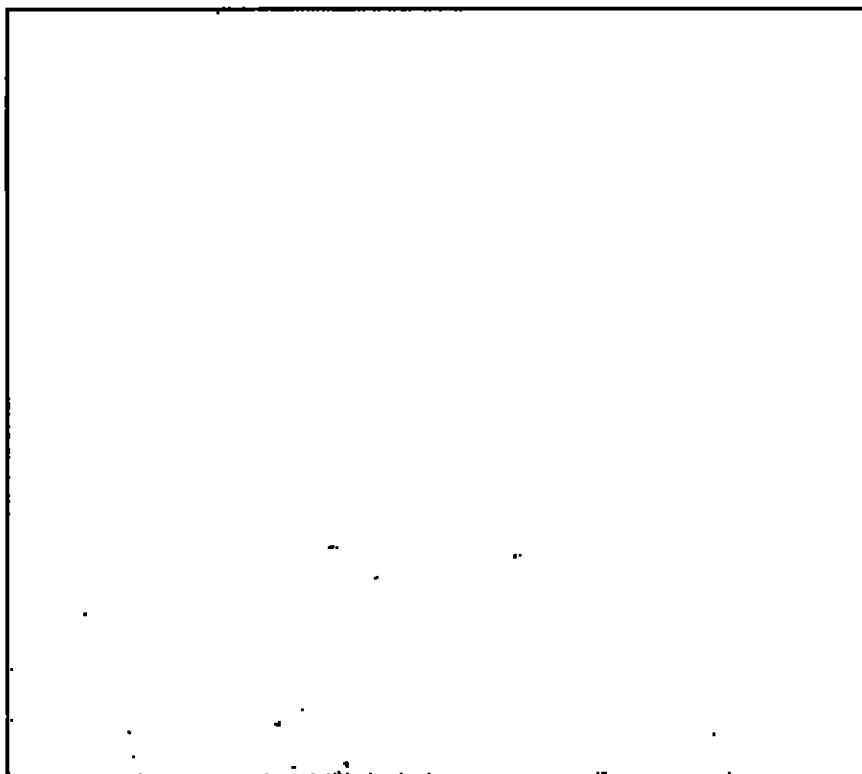
(32) Fecha
4 de septiembre de 2002

(31) Número de Solicitud
0220581.3

9 Comprobante de pago No. 05 - 11.284

Fecha 14 de febrero de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros " Notificación de un cambio "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2794/PCT

2794

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05022398 00000000 Folios: 02
Fecha (AMB): 2005-03-10 16:41:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 11,284
FECHA : FEBRERO 14 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37884256	14/02/2005	11,714,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

FEUERBACH, Dominik

(Wehrgasse 3, 79379 Müllheim, Alemania);

2.)

HURTH, Konstanze

(4, rue de l'Ancien Golf, F-68300 Saint Louis, Francia);

3.)

RITCHIE, Timothy, John

(The Novartis Institute for Medical Sciences, University College, Kathleen Lonsdale Building, 5 Gower Place, Londres WC1E 6BS, Reino Unido).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"AZA-BICICLO-ALQUIL-ÉTERES Y SU USO COMO AGONISTAS DE ALFA7-NACHR"**.

Clase: C07D 453/02


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

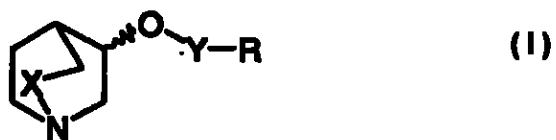
Extracto de publicación
Folio 5

5 6

RESUMEN

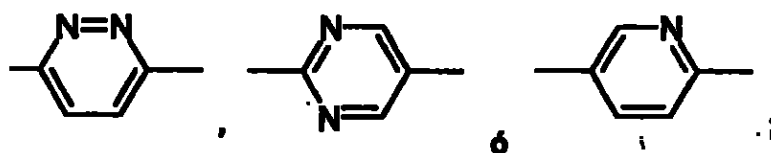
La presente invención se refiere a derivados de 1-
aza-bicicloalquilo de la fórmula I:

5



en donde X es CH₂ o un enlace individual; Y es un
grupo de la fórmula:

10



y en donde R tiene los significados definidos en la
memoria descriptiva, cuyos compuestos son agonistas del
receptor de acetilcolina nicotínico alfa-7 (nAChR);

a procesos para su producción, a su uso como
productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas
que los comprenden.

20

* * * * *

25

AZA-BICICLO-ALQUIL-ÉTERES Y SU USO COMO AGONISTAS DE
ALFA7-NACHR

La presente invención se refiere a novedosos
 5 derivados de 1-aza-biciclo-alquilo, a procesos para su
 producción, a su uso como productos farmacéuticos, y a
 composiciones farmacéuticas que los comprenden.

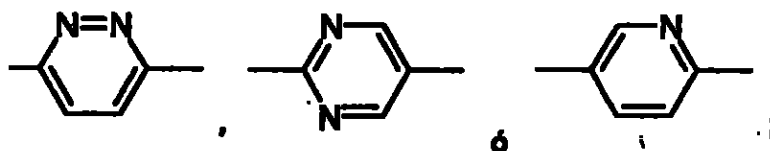
De una manera más particular, la presente
 invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto
 10 de la fórmula I:



en donde:

15 X es CH₂ o un enlace individual;

Y es un grupo de la fórmula:



20

R es arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o
 insustituido, o hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono
 sustituido o insustituido, N(R¹)(R⁴), ó N(R²)(CHR³R⁴);

25 cada uno de R¹, R², y R³ es independientemente H,
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó CF₃;

R^4 es un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido;

5 en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Arilo de 5 a 10 átomos de carbono y hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono, como se utilizan en la presente, significan en especial residuos parcial o totalmente insaturados, por ejemplo aromáticos, opcionalmente
10 sustituidos por uno o más sustituyentes, de preferencia hasta 3 sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, por ejemplo F, Cl, Br, I; CN; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, o propilo; alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, tal como vinilo; alquinilo de 2 a 4 átomos de
15 carbono, cuyos radicales mismos pueden estar insustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo; alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cuyo radical mismo puede estar insustituido o sustituido por halógeno, por ejemplo trifluoro-metóxilo; formilo, acetilo;
20 alcóxilo de 1 a 3 átomos de carbono-carbonilo; N,N-di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-carbamoilo; fenilo, fenóxilo; o cuyos sustituyentes pueden estar condensados, por ejemplo a un benzo-[1,3-]-dioxol ó 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina y/o a un anillo heterocíclico adicional. Hetero-
25 arilo de 5 a 10 átomos de carbono es un sistema

heterocíclico aromático que comprende de 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, por ejemplo un residuo heterocíclico aromático de 5 ó 7 miembros opcionalmente condensado, por ejemplo a 1 ó 2 anillos de fenilo, y/o a un anillo heterocíclico adicional. Los ejemplos de los residuos de arilo de 5 a 10 átomos de carbono ó hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono como se mencionan anteriormente, incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo tal como tetralinilo, indanilo, tienilo, benzotienilo, furanilo, benzofuranilo e isobenzofuranilo.

De preferencia, arilo de 5 a 10 átomos de carbono y hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono, como se utilizan en la presente, significan residuos parcial o totalmente insaturados, por ejemplo aromáticos, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, de preferencia hasta tres sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, por ejemplo F, Cl, Br, I; CN; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, o propilo, cuyo radical mismo puede estar insustituido o sustituido por halógeno, por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo; alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cuyo radical mismo puede estar insustituido o sustituido por halógeno, por ejemplo trifluorometóxilo; o cuyos sustituyentes pueden estar condensados, por ejemplo a un benzo-[1,3-]-dioxol ó 2,3-dihidrobzeno-[1,4]-dioxina, y/o a un anillo heterocíclico adicional. Hetero-arilo de 5 a 10

átomos de carbono es un sistema heterocíclico aromático que comprende uno, dos, ó tres heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, por ejemplo un residuo heterocíclico aromático de 5 ó 7 miembros opcionalmente condensado, por ejemplo a uno o dos anillos de fenilo, y/o a un anillo heterocíclico adicional. Los ejemplos de los residuos de arilo de 5 a 10 átomos de carbono ó hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente incluyen fenilo, naftilo, indanilo, tetralinilo, tienilo, benzotienilo, furanilo, benzofuranilo, e isobenzofuranilo.

Las sales de adición de ácido son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I. Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos.. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (cuando sea aplicable, en la forma de formulaciones farmacéuticas), y por consiguiente, éstos son los preferidos.

Tomando en cuenta los átomos de carbono asimétricos presentes en los compuestos de la fórmula I y sus sales, los compuestos pueden existir en una forma ópticamente activa, o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo en forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas

racémicas, son parte de la presente invención.

En la fórmula I, se prefieren los siguientes significados de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación o sub-combinación, si es aplicable.

5 (a) X es CH₂;



10



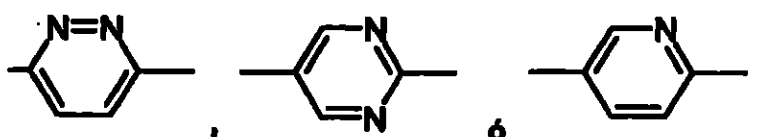
(d) R es 1-isobenzofuranilo o fenilo sustituido o insustituido, por ejemplo monosustituido por un cloro o flúor en la posición 2, 3, ó 4; CF₃ en la posición 2 ó 3; metoxilo en la posición 2; trifluorometoxilo en la posición 3; benzo-[1,3]-dioxol; 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxina; ciano; o disustituido, por ejemplo por un flúor en la posición 2 y 5, 3 y 5, o cloro en la posición 2 y flúor en la posición 6.

Se prefieren los derivados de aza-bicicloalquilo de la fórmula I, en donde:

X es CH₂ ó un enlace individual;

Y es un grupo de la fórmula:

25



y

R es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, tienilo, benzotienilo, furanilo, benzofuranilo e isobenzofuranilo, que en cada caso pueden estar insustituídos ó
5 mono-, di-, ó tri-sustituídos por:

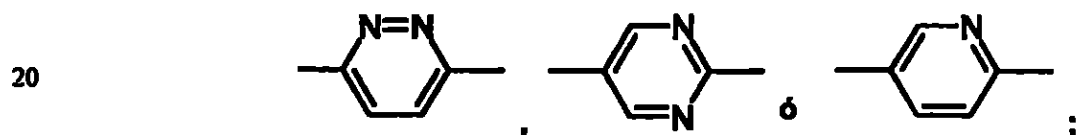
halógeno, ciano, formilo, acetilo, alcóxido de 1 a 3 átomos de carbono-carbonilo, N,N-di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-carbamoilo, fenilo, fenóxido, metilendioxido, etilendioxido; ó

10 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquénido de 2 a 4 átomos de carbono, alquínido de 2 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, cuyos radicales mismos pueden estar insustituídos ó mono-, di-, ó tri-sustituídos por halógeno.

15 Se prefieren más los derivados de azabícicloalquilo de la fórmula I, en donde:

X es CH₂ o un enlace individual;

Y es un grupo de la fórmula:



y

R es:

(a) fenilo que está insustituído o mono-, di-, ó tri-
25 sustituido por halógeno, ciano, metilendioxido,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno, o

alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno,

5 (b) naftilo, indanilo, tetralinilo, ó

(c) furanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, o tienilo,

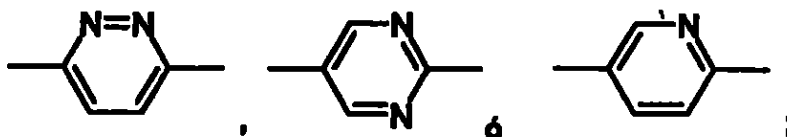
en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

10 Se prefieren todavía más los derivados de azabicycloalquilo de la fórmula I, en donde:

X es CH_2 o un enlace individual;

Y es un grupo de la fórmula:

15



y

R es:

20 (a) fenilo que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno, ciano, metilendioxi-

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno, o

25 alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno,

14
B

(b) naftilo, o

(c) furanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, o
tienilo,

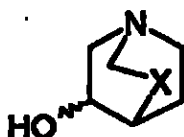
5 en forma de base libre o de sal de adición de
ácido.

En adición a lo anterior, la presente invención
también proporciona un proceso para la producción de un
compuesto de la fórmula II, cuyo proceso comprende el paso
de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

10 $z-Y-R$ (II);

en donde Y y R son como se definen anteriormente,
y z es un grupo saliente, por ejemplo F, Cl, Br, I, u OSO_2CF_3 ,
con un compuesto de la fórmula III:

15



(III)

en donde X es como se define anteriormente para
un compuesto de la fórmula I,

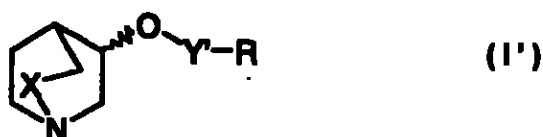
20 y recuperar el compuesto así obtenido de la
fórmula I en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con
los procedimientos convencionales, por ejemplo, como se
ilustra en los Ejemplos.

25 Los compuestos de la fórmula II son conocidos o se

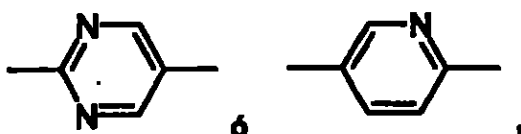
pueden preparar a partir de los compuestos conocidos correspondientes, por ejemplo como se describe en los Ejemplos, por ejemplo en analogía a Coates WJ, McKillop A (1992), *Synthesis* 334-342. Los compuestos de la fórmula III son conocidos.

De una manera alternativa, se pueden producir los compuestos de la fórmula I':

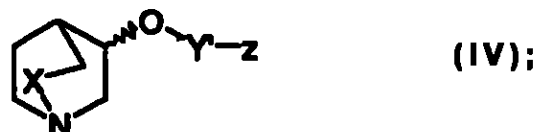


en donde:

X y R son como se definen anteriormente, e Y' es:



mediante un proceso que comprende el paso de:
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



en donde Y', z y X son como se definen anteriormente,

con un compuesto de la fórmula V:



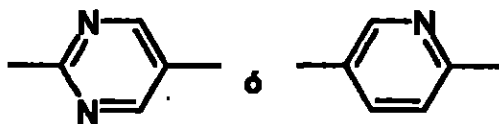
en donde R es como se define anteriormente para
5 un compuesto de la fórmula I,

y recuperar el compuesto así obtenido de la
fórmula I' en forma de base libre o de sal de adición de
ácido.

Los compuestos de la fórmula IV son conocidos o
10 se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos
correspondientes, por ejemplo como se describe en el
Ejemplo 17, por ejemplo mediante la reacción de los
compuestos de la fórmula III con los compuestos de la
fórmula II':

15 $z\text{-Y}'\text{-OH} \quad (\text{II}')$;

en donde Y' es:



20 y z es como se describe anteriormente.

Los compuestos de la fórmula V (por ejemplo
ácidos fenil-borónicos insustituídos o sustituidos) son
conocidos o se pueden preparar a partir de los compuestos
conocidos correspondientes. Por ejemplo, un compuesto de la
25 fórmula VI:

R-Br (VI)

en donde R tiene el significado proporcionado para un compuesto de la fórmula I, se puede hacer reaccionar con un borato de trialquilo en un solvente inerte tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos, mediante la adición de butil-litio, a una temperatura de entre aproximadamente -78°C y -25°C, por ejemplo de aproximadamente -40°C, durante un período de aproximadamente 1 hora a 6 horas, proporcionando un compuesto de la fórmula V.

El procesamiento de las mezclas de reacción de acuerdo con los procesos anteriores, y la purificación de los compuestos así obtenidos, se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y viceversa. Las sales de adición de ácido adecuadas para utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, el clorhidrato y el formato.

Los compuestos de la fórmula I en una forma ópticamente pura, se pueden obtener a partir de los racematos correspondientes de acuerdo con los procedimientos bien conocidos, por ejemplo cromatografía de líquidos de alto rendimiento con una matriz quiral. De una manera alternativa, se pueden utilizar materiales de partida

ópticamente puros.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diaestereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por sí misma, por medio de métodos de separación adecuados. Por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución con solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o bien en un compuesto de la fórmula I mismo. Los enantiómeros se pueden separar mediante la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo mediante la formación de sal con un ácido quiral puro de enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

En los pasos adicionales del proceso, llevados a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deban tomar parte en la reacción pueden estar presentes en una forma desprotegida, o se pueden proteger, por ejemplo, mediante uno o más de los grupos protectores mencionados más adelante. Luego se remueven total o parcialmente los grupos protectores de acuerdo con uno de los métodos descritos allí mismo.

Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores, y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, normalmente mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

La protección de estos grupos funcionales mediante grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J.F.W. McOmie, "Protective Groups In Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973, en T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York, 1981, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York, 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H.

Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Todos los pasos de proceso descritos en la presente, se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, de preferencia bajo aquéllas específicamente mencionadas, en ausencia, o usualmente en la presencia, de solventes o diluyentes, de preferencia tales como sean inertes para los reactivos utilizados y capaces de disolverlos, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación, o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, normalmente intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma de H^+ , dependiendo del tipo de reacción y/o de reactivos, a una temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en el intervalo de $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, de preferencia de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo de $-80^{\circ}C$ a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$, o en el punto de ebullición del solvente utilizado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, referidos posteriormente en la presente como agentes de la invención, exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban *in vitro* y en animales, y por consiguiente, son útiles como productos farmacéuticos.

En particular los agentes de la invención son agonistas del receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ (nAChR).

En los ensayos funcionales, los agentes de la invención exhiben una alta afinidad en el $\alpha 7$ nAChR, como se muestra en las siguientes pruebas.

a) Se lleva a cabo un ensayo funcional para determinar la afinidad en el $\alpha 7$ nAChR con una línea celular de pituitaria de rata que expresa establemente el $\alpha 7$ nAChR. Como una lectura, se utiliza el influjo de calcio sobre el estímulo del receptor. En este ensayo, los agentes de la invención exhiben valores pEC_{50} de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

b) Para evaluar la actividad de los agentes de la invención sobre el nAChR $\alpha 4\alpha 2$ neuronal humano, se lleva a cabo un ensayo funcional similar utilizando una línea celular epitelial humana estable que expresa el subtipo humano $\alpha 4\alpha 2$. En este ensayo, los agentes de la invención muestran selectividad para los subtipos $\alpha 7$ nAChR.

c) Para evaluar la actividad de los compuestos

22
21

de la invención sobre el "subtipo gangliónico", y el tipo muscular de receptor nicotínico, se llevan a cabo ensayos funcionales similares a los descritos en a), con una línea celular epitelial humana que expresa establemente el subtipo gangliónico humano, o una línea celular que expresa endógenamente el tipo muscular humano de los receptores nicotínicos. En estos ensayos, los agentes de la invención no exhiben actividad o exhiben poca actividad sobre el tipo gangliónico y muscular de los subtipos de receptores nicotínicos.

En el modelo de ratones que muestra el déficit de compuerta sensorial (ratones DBA/2) descrito por S. Leonard y colaboradores en *Schizophrenia Bulletin* 22, 431-455 (1996), los agentes de la invención inducen una compuerta sensorial significativa en concentraciones de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 μ M.

Los agentes de la invención, por consiguiente, son útiles para la prevención y el tratamiento de desórdenes psicóticos tales como esquizofrenia, manías, depresión, y ansiedad, y para la prevención y el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos, tales como demencia senil, enfermedad de Alzheimer, y otros desórdenes de deterioro intelectual, tales como desórdenes de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis

múltiple, epilepsia, convulsiones, síndrome de Tourette, OCD (desórdenes obsesivo-compulsivo), dolor neuropático, post-operativo, e inflamatorio, dolor de miembro fantasma, cognición, dejar de fumar, déficit y disfunción de memoria, 5 déficit de aprendizaje, desórdenes de pánico, narcolepsia, nocicepción, demencia por SIDA, demencia senil, autismo, disquinesia tardía, fobia social, pseudo-demencia. La utilidad de los agonistas de $\alpha 7$ nAChR en la neurodegeneración está documentada en la literatura, por ejemplo en Wang y 10 colaboradores, *J. Biol. Chem.* 275, 5626-5632 (2000).

Para las indicaciones anteriores, las dosificaciones apropiadas de los agentes de la invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, del huésped, de modo de administración, y de la naturaleza y severidad de la 15 condición que se esté tratando, así como de la potencia relativa del agente particular de la invención empleado. Por ejemplo, la cantidad de agente activo requerida se puede determinar con base en las técnicas *in vitro* e *in vivo* conocidas, determinando cuánto tiempo una concentración 20 particular del agente activo permanece en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con dosificaciones diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20.0 miligramos/ 25 kilogramo oralmente. En los seres humanos, una dosificación

24
23

diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1,400 miligramos/día oralmente, por ejemplo de aproximadamente 50 a 200 miligramos (un hombre de 70 kilogramos), convenientemente administrados una vez o
5 en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida. De conformidad con lo anterior, las formas de dosificación oral adecuadamente comprenden de aproximadamente 1.75 ó 2.0 a aproximadamente 700 ó 1,400 miligramos de un agente de la invención mezclado con un
10 diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado para el mismo.

Los ejemplos para las composiciones que comprenden un agente de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo que
15 contenga un agente solubilizante, una microemulsión, y una suspensión, por ejemplo, de una sal de clorhidrato de un compuesto de la fórmula I en el intervalo del 0.1 al 1 por ciento, por ejemplo del 0.5 por ciento. La composición se puede regular hasta un pH en el intervalo, por ejemplo, de
20 3.5 a 9.5, por ejemplo hasta un pH de 4.5, mediante un regulador adecuado.

Los agentes de la invención también son útiles como productos químicos de investigación.

Para utilizarse de acuerdo con la invención, el
25 agente de la invención se puede administrar como un agente

activo individual, o en combinación con otros agentes activos comúnmente empleados para el tratamiento de los desórdenes mencionados en la presente, de cualquier manera usual, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones para inyección.

Las composiciones farmacéuticas para la administración separada de los componentes de la combinación y para la administración de una combinación fija, es decir, una composición galénica individual que comprenda cuando menos dos componentes de combinación, de acuerdo con la invención, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un componente de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para la aplicación enteral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 99.9 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones

26
25

farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral, por ejemplo, son aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además ampollitas. Si no se indica de otra manera, se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita él mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los componentes de la combinación de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de demora de progreso o de tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención, puede comprender: (i) la administración de componente de combinación (a) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (i) la administración de un componente de combinación (b) en forma libre o de sal farmacéuticamente

aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los componentes de combinación individuales se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término "administrar" también abarca el uso de un pro-fármaco de un componente de combinación que se convierta *in vivo* en el componente de combinación como tal. Por consiguiente, se debe entender que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administrar" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

La dosificación efectiva de cada uno de los componentes de combinación empleados puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la condición que se esté tratando, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o

2x 28

veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes individuales requeridos para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptica para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro de intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos.

10 De conformidad con lo anterior, la presente invención también proporciona:

(1) Un agente de la invención para utilizarse como un agonista del receptor de alfa-7, por ejemplo para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente.

(2) Una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como ingrediente activo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

20 (2') Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor de alfa-7, la cual comprende un agente de la invención y un vehículo.

25 (3) Un método para el tratamiento de cualquier

indicación particular estipulado anteriormente en la presente en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un agente de la invención.

(3') Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación de receptor de alfa-7, el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención.

(4) El uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación de receptor de alfa-7.

(5) Un método como se define anteriormente, el cual comprende a co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de alfa-7, por ejemplo un agente de la invención, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente.

(6) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de alfa-7, por ejemplo un agente de la invención, y una segunda sustancia del fármaco, siendo esta segunda sustancia del

30
29

fármaco, por ejemplo para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente.

5 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas utilizadas en los Ejemplos:

	AcOEt:	acetato de etilo
	ac.:	acuoso
10	DEAD:	azodicarboxilato de dietilo
	DMF:	dimetilformamida
	EtOH:	etanol
	FC:	cromatografía por evaporación
	h:	hora
15	HV:	alto vacío
	MeOH:	MeOH
	RP-HPLC:	cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa.
	ta:	temperatura ambiente
20	rac.:	racemato
	soln.:	solución
	TFA:	ácido trifluoroacético
	THF:	tetrahidrofurano

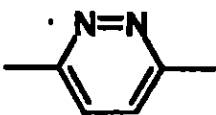
25

Ejemplo 1: Preparación de (rac.)-3-[6-(4-fluorofenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

Una solución de (rac.)-3-quinuclidinol (0.007 moles) en tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno, se trata con hidruro de sodio (80 por ciento en aceite mineral; 1.1 equivalentes). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agrega una solución de 3-cloro-6-(4-fluoro-fenil)-piridazina (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (30 mililitros), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora el tetrahidrofurano, y el residuo se disuelve en acetato de etilo (100 mililitros), y luego se lava con agua (20 mililitros, 3 veces), seguida por una solución de cloruro de sodio (20 mililitros). El acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora a sequedad, y el aceite residual se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol-trietilamina (50:10:2), para proporcionar el (rac.)-3-[6-(4-fluorofenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]-octano como un sólido incoloro. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 5H), 2.32 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 2H), 146 (m, 1H).

Los siguientes compuestos de la fórmula I, en donde Y es:

32
31



se pueden preparar en analogía al Ejemplo 1:

5

10

15

20

25

Ejemplo	Estereo- química	X	R	HPLC ta (min)	[α] _D ¹⁸	p.f.°C (sal)	M+H ⁺
2	(3R,4S)	enlace	fenilo	5.7	-23.5° (0.1% MeOH)	143-145 (no sal)	268
3	(3S,4R)	enlace	fenilo	5.7	-26.5° (0.1% MeOH)	145-147 (no sal)	268
4	(S)	CH ₂	fenilo	5.2	-32.5°	128-130	282.2
5	(R)	CH ₂	4-cloro- fenilo	6.2	+29.0° (0.1% MeOH)	175-177 (no sal)	316.2
6	(R)	CH ₂	3-cloro- fenilo	6.2	+38.5°C (0.1% MeOH)	98-100 (no sal)	316.2
7	rac.	CH ₂	2- metoxi- fenilo	5.5	N/A	125-128 (no sal)	312.4

5

10

15

20

25

8	(R)	CH ₂	4- trifluo- rometil- fenilo	7.0	+28 (0.1% MeOH)	172-175 (no sal)	350.5
9	(R)	CH ₂	2- fluoro- fenilo	5.6	+23.5° (0.1% MeOH)	110-113 (no sal)	300.2
10	(R)	CH ₂	2-cloro- fenilo	5.7	+29.5°C (0.1% MeOH)	85-87 (no sal)	316.2
11	(R)	CH ₂	4- fluoro- fenilo	5.7	+39.5° (0.1% MeOH)	146-149 (no sal)	300.2
12	(R)	CH ₂	3- fluoro- fenilo	5.5	+31.5° (0.1% MeOH)	118-121 (no sal)	300.2
13	(R)	CH ₂	3,4- dicloro- fenilo	7.3	+29.5° (0.1% MeOH)	173-175 (no sal)	350.2
14	(R)	CH ₂	3- trifluor ometil- fenilo	6.9	+23.0° (0.1% MeOH)	112-115 (no sal)	350.3

34
33

5

15	(R)	CH ₂	3,5- dicloro- fenilo	7.3	+31.0° (0.1% MeOH)	127-130 (no sal)	350.2
16	(R)	CH ₂	1- isoben- zofura- nilo	6.8	+29.0 (0.1% MeOH)	193-195° (no sal)	321.38

10

Ejemplo 17: Preparación de (rac.)-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]-octano

Se disuelven 5-bromo-2-hidroxi-pirimidina (400 miligramos, 2.29 milimoles), (rac.)-quinuclidinol (432 miligramos, 3.36 milimoles), y trifenilfosfina (890 miligramos, 3.40 milimoles) en tetrahidrofurano (25 mililitros). Después de agitar durante 10 minutos a -10°C, se agrega una solución de azodicarboxilato de dietilo (522 microlitros, 3.36 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) por goteo. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora para dar un semi-sólido naranja (2.50 gramos), el cual se tritura con AcOEt, y se filtra para dar (rac.)-3-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]-octano como un sólido blanco. El filtrado se

15

20

25

35
34

purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, eluyentes: AcOEt/MeOH 9:1, luego AcOEt/MeOH/NEt₃ 70:27:3). Se disuelven (*rac.*)-3-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]-octano (150 miligramos, 0.53 milimoles),
5 ácido fenilborónico (66 miligramos, 0.54 milimoles), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio en tolueno:EtOH 9:1 (15 mililitros). Se disuelve Na₂CO₃ (225 miligramos, 2.12 milimoles) en agua (1.5 mililitros), y se agrega a la mezcla de reacción, la cual se calienta a 90°C durante 20 horas.
10 Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra sobre Celite; la capa de tolueno se separa y se lava con salmuera. Las capas acuosas se vuelven a extraer con AcOEt, los extractos orgánicos combinados se secan con MgSO₄, se filtran, y el filtrado se evapora para dar una goma amarilla
15 clara (195 miligramos), la cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, eluyentes: AcOEt/MeOH 9:1, luego AcOEt/MeOH/NEt₃ 70:27:3), para dar un sólido blanco, el cual todavía contiene material de partida. Se hace una segunda purificación mediante
20 cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa (columna Phenomenex RP18, gradiente del 0.08% de HCOOH acuoso/CH₃CN 95:5 → CH₃CN en 20 minutos), para dar el (*rac.*)-3-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]-octano como su sal de formato; HPLC, temperatura ambiente
25 (minutos): 5.4; p.f., °C: 108-114; M+H⁺ 282.2.

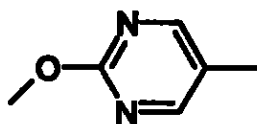
26
35

Ejemplo 18: Preparación de (R)-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]-octano

Se disuelven 5-bromo-2-cloro-pirimidina (400 miligramos, 2.03 milimoles), ácido fenilborónico (253 miligramos, 2.07 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (118 miligramos, 0.102 milimoles) en tolueno/EtOH, 9:1 (50 mililitros). Se disuelve Na_2CO_3 (861 miligramos, 8.12 milimoles) en agua (4 mililitros), y se agrega a la mezcla de reacción. La mezcla se agita a 90°C durante 19 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se filtra sobre Celite. La capa de tolueno se separa y se lava con salmuera. Las capas acuosas se vuelven a extraer con AcOEt; los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y se filtran. El filtrado se evapora para dar un sólido amarillo (503 miligramos), el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, eluyentes de ciclohexano y AcOEt/ciclohexano, 1:9), para dar 2-cloro-5-fenil-pirimidina. Se agrega (R)-3-quinuclidinol (478 miligramos, 3.76 milimoles) a una suspensión de NaH (164 miligramos de una dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 4.09 milimoles) en dimetilformamida (10 mililitros). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agrega 2-cloro-5-fenil-pirimidina (177 miligramos, 0.93 milimoles), y la mezcla se calienta durante 3.5 horas a 90°C. La mezcla de reacción se diluye con tolueno y se lava con una solución acuosa de

NaOH 1M y salmuera. Las capas acuosas se vuelven a extraer con tolueno (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y se filtran. El filtrado se evapora para dar un sólido amarillo (310 miligramos), el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, eluyentes: AcOEt, luego AcOEt/MeOH/NEt, 80:18:2). Se hace una segunda purificación mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa (Columna Phenomenex RP18, gradiente del 0.08 por ciento de HCOOH acuoso $\square$ 0.08 por ciento de HCOOH/ CH_2CN , 80:20 en 10 minutos, $\square$ CH_2CN en 15 minutos), para dar el (R)-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]-octano como su sal de formato; HPLC, temperatura ambiente (minutos): 5.4; p.f. $^\circ\text{C}$: 108-110; $[\alpha]_D^{25} +8.6$ (1.03, MeOH), $\text{M}+\text{H}^+$ 282.2.

Los siguientes compuestos de la fórmula I, en donde -O-Y- es:



se pueden preparar en analogía al Ejemplo 17 ó 18:

38
57

5

10

15

20

25

Ejemplo	Estereo- química	X	R	HPLC ta (min)	$[\alpha]_D^{25}$	p.f.°C (sal)	M+H ⁺
19	(S)	CH ₂	fenilo	5.6	-31.0° (0.95% MeOH)	126-129 (no sal)	282.2
20	rac.	CH ₂	2- fluoro- fenilo	5.9	N/A	87-93 (no sal)	300.2
21	rac.	CH ₂	3-cloro- fenilo	6.6	N/A	163-165 (no sal)	316.2
22	rac.	CH ₂	3,4- dicloro- fenilo	3.6	N/A	182-184 (no sal)	350.1
23	rac.	CH ₂	2,4- dicloro- fenilo	3.6	N/A	N/A (aceite) (sal de HCl)	350.1
24	rac.	CH ₂	3,5- dicloro- fenilo	3.7	N/A	183-184 (no sal)	350.1
25	rac.	CH ₂	3- ciano- fenilo	3.5	N/A	189 (no sal)	307.2

5	26	<i>rac.</i>	CH ₂	3- trifluo- rometil- fenilo	3.5	N/A	158-159 (no sal)	350.2
	27	<i>rac.</i>	CH ₂	benzo- [1,3]- dioxol- 5-ilo	5.9	N/A	nd	326.2
10	28	(<i>R</i>)	CH ₂	2- fluoro- fenilo	5.7	nd	nd (no sal)	300.2
15	29	<i>rac.</i>	CH ₂	3,5-bis- trifluor o-metil- fenilo	7.6	N/A	nd (no sal)	418.2
	30	(<i>R</i>)	CH ₂	2-cloro- fenilo	3.4	+29.6° (0.50% EtOH)	nd (no sal)	316.2
20	31	(<i>R</i>)	CH ₂	3-cloro- fenilo	3.4	nd	160-163 (no sal)	316.2
25	32	(<i>R</i>)	CH ₂	tiofen- 2-ilo	5.2	nd	nd (no sal)	288.1
	33	(<i>R</i>)	CH ₂	naftale n-1-ilo	6.8	nd	nd (no sal)	332.2

5

10

15

20

25

34	<i>rac.</i>	CH ₂	4-cloro-fenilo	3.5	N/A	170-173 (no sal)	316.2
35	(<i>R</i>)	CH ₂	benzofuran-2-ilo	6.9	+33.8° (0.97% MeOH)	183-186 (no sal)	322.2
36	(<i>R</i>)	CH ₂	tiofen-3-ilo	5.3	+26.2° (0.99% MeOH)	167-174 (no sal)	288.1
37	(<i>R</i>)	CH ₂	naftalen-2-ilo	7.0	+27.0° (0.1% MeOH)	170-190 (no sal)	332.2
38	(<i>R</i>)	CH ₂	2,3-dicloro-fenilo	6.9	nd	nd (no sal)	350.1
39	(<i>R</i>)	CH ₂	2,3-difluoro-fenilo	3.3	+33.7° (0.5% MeOH)	135-136 (no sal)	318.2
40	<i>rac.</i>	CH ₂	2-metoxi-fenilo	3.4	N/A	160-163 (no sal)	312.2
41	(<i>R</i>)	CH ₂	2,6-dicloro-fenilo	nd	nd	nd (no sal)	350

47
40

5

10

15

20

25

42	(R)	CH ₂	3- fluoro- fenilo	nd	nd	nd (no sal)	300
43	(R)	CH ₂	furan- 3-ilo	nd	nd	nd (no sal)	272
44	(R)	CH ₂	furan- 2-ilo	3.2	nd	nd (no sal)	272.2
45	(R)	CH ₂	2,5- difluoro -fenilo	4.1	+24.7° (0.525 % MeOH)	nd (no sal)	318.3
46	(R)	CH ₂	2,5- dicloro- fenilo	5.3	+19.9° (0.525 % MeOH)	nd (no sal)	350.2
47	(R)	CH ₂	2- trifluor o-metil- fenilo	3.5	nd	187-207 (no sal)	350.2
48	(R)	CH ₂	o-tollilo	4.4	nd	85-94 (no sal)	296.2
49	(R)	CH ₂	m-tollilo	3.4	+33.1° (0.52% MeOH)	139-140 (no sal)	296.2

42
41

5

10

15

20

25

50	(R)	CH ₂	p-tollilo	4.7	+28.6° (0.54% MeOH)	158-164 (no sal)	296.2
51	(R)	CH ₂	5- fluoro- 2- metoxi- fenilo	4.5	+25.5° (0.55% MeOH)	115-118 (no sal)	330.2
52	(R)	CH ₂	2- fluoro- 4-metil- fenilo	4.9	+30.2° (0.54% MeOH)	130-132 (no sal)	314.2
53	(R)	CH ₂	2- fluoro- 5-metil- fenilo	4.8	+30.3° (0.53% MeOH)	135-145 (no sal)	314.2
54	(R)	CH ₂	3,4- dimetil- fenilo	3.5	+31.5° (0.50% MeOH)	154-156 (no sal)	310.2
55	(R)	CH ₂	2-cloro- 4-metil- fenilo	3.5	+29.8° (0.52% MeOH)	114-116 (no sal)	330.0

56	(R)	enlace indivi- dual	2- fluoro- 4-metil- fenilo	3.4	nd	126-130 (no enlace)	300.2
57	(R)	CH ₂	2-cloro- 5-metil- fenilo	3.5	nd	nd (no sal)	330.3

**Ejemplo 58: Preparación de (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-
iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**

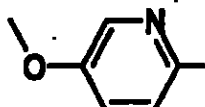
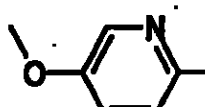
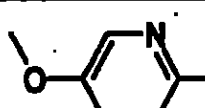
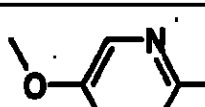
Se agrega lentamente bromo (18.0 mililitros, 353.7 milimoles) a una solución de 2-amino-5-cloropiridina (15.0 gramos, 116.7 milimoles) en HBr acuoso al 47 por ciento (75.0 mililitros) a -10°C. Se agrega lentamente una solución acuosa de NaNO₂ (28.1 gramos, 407.3 milimoles). La mezcla se agita durante 1 hora de -10°C a -5°C, luego durante 1 hora a 5°C. La mezcla se neutraliza con una solución acuosa de NaOH 5M, manteniendo la temperatura debajo de 25°C. El precipitado se filtra y se recristaliza a partir de pentano, para dar la 2-bromo-5-cloro-piridina. Se disuelven 2-bromo-5-cloro-piridina (5.0 gramos, 26.0 milimoles), ácido p-tolilborónico (4.0 gramos, 29.4 milimoles), y tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (1.44 gramos, 1.2 milimoles) en tolueno:EtOH, 9:1 (1,375 mililitros). A la mezcla de reacción

se le agrega una solución acuosa de Na_2CO_3 acuoso 2M (62.5 mililitros). La mezcla se agita a 90°C durante 24 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se filtra sobre Celite. La capa de tolueno se separa y se lava con salmuera. Las capas
5 acuosas se extraen con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y se filtran. El filtrado se evapora para dar un sólido castaño, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, eluyente de tolueno), para dar la 5-cloro-2-p-tolil-piridina. Se
10 agrega (R)-3-quinuclidinol (2.97 gramos, 23.4 milimoles) a una suspensión de NaH (0.96 gramos de una dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 22.8 milimoles) en dimetilformamida (90 mililitros). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agrega 5-cloro-2-p-tolil-
15 piridina (4.00 gramos, 19.6 milimoles), y la mezcla se calienta durante 135 horas a 135°C . La mezcla de reacción se diluye con tolueno y se lava con una solución acuosa de NaOH 1M, y salmuera. Las capas acuosas se vuelven a extraer con tolueno (3 veces). Los extractos orgánicos
20 combinados se secan sobre MgSO_4 y se filtran. El filtrado se evapora para dar un aceite castaño, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, eluyentes: AcOEt, luego AcOEt/MeOH/ NEt_3 , 87:10:3). y se recristaliza a partir de CH_3CN , para dar el (R)-3-(6-p-tolil-
25 piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano; p.f. $^\circ\text{C}$: 110-112;

47
46

5

10

71	(R)	CH ₂		p-tolillo	3.0	nd	125-127 (no sal)	281.0
72	(R)	CH ₂		1- naftilo	3.4	nd	146-151 (no sal)	331.0
73	(R)	CH ₂		2- naftilo	3.5	nd	nd (no sal)	331.0
74	(R)	CH ₂		2- cloro- 5- metil- fenilo	3.4	nd	nd (no sal)	329.3

Condiciones de HPLC:

Para los Ejemplos 1-21, 27-29, 32, 33, 35-38, 41-
15 46, 48-53: Columna Phenomenex Luna ó Kingsorb C18, 30x4.6 milímetros, 3 µM. Gradiente (A {H₂O+0.08% HCOOH} B CH₃CN): 0 a 5 minutos: A:B 100:0 a 80:20, 5 a 10 minutos; 80:20 a 0:100, flujo de 3.0 mililitros/minuto.

Para los Ejemplos 22-26: Columna Waters Xterra
20 MS C18, 50x2.1 milímetros, 2.5 µM. Gradiente (A:{H₂O+0.02% TFA}, B:{CH₃CN+0.02%TFA}): 0 a 2 minutos: A:B 90:10 a 5:95; 2 a 4 minutos; 5:95, 4 a 5.5 minutos, 5:95 a 10:90, 5.5 a 6 minutos: 10:90 a 90:10, 6 a 7 minutos: 90:10, flujo 0.35 mililitros/minuto.

25 Para los Ejemplos 30, 31, 34, 39, 40, 47, 54-74:

Columna Waters Xterra MS C18, 150x2.1 milímetros, 3.5 μ M.
Gradiente (A:{H₂O+0.02% TFA}, B:{CH₃CN+0.02% TFA}): 0 a 3
minutos: A:B 90:10 a 10:90; 3 a 8 minutos: 10:90, 8 a 9
minutos: 10:90 a 90:10, 9 a 15 minutos: 90:10, flujo de 0.35
5 mililitros/minuto.

**Ejemplo 75: Preparación de R-3-(6-(2-fluoro-4-metil-
fenil)-piridazln-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**

Una solución de (R)-(-)-3-quinuclidinol (0.742
gramos, 5.84 milimoles) en dimetilformamida seca (5
10 mililitros) se agrega lentamente a una suspensión de hidruro
de sodio (40 por ciento en aceite mineral, 0.234 gramos, 5.84
milimoles) en dimetilformamida (5 mililitros), y se agita a
50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a
temperatura ambiente, y se agrega una solución de 3-cloro-6-
15 (2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazina (1.05 gramos, 449
milimoles) en dimetilformamida (10 mililitros). La mezcla de
reacción resultante se agita durante 24 horas, se apaga
mediante la adición de H₂O, y se evapora en un alto vacío
para dar un residuo naranja. Al residuo se le agrega H₂O
20 (100 mililitros), y se extrae con EtOAc (50 mililitros, 3
veces). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con
H₂O (100 mililitros), se secan sobre MgSO₄ (anhidro), y se
evaporan bajo presión reducida para dar un sólido amarillo,
el cual se purifica mediante cromatografía, proporcionando el
25 producto del título, HPLC, *t_r* (minutos): 4.7; p.f. °C: 128-130;

47
48

$[\alpha]_D^{18} = 37^\circ$ (0.1%, MeOH).

Paso 75.1: Preparación del ácido 2-fluoro-4-metilbencenborónico.

A una mezcla de tolueno (160 mililitros) y
5 tetrahidrofurano (40 mililitros), se le agregan borato de triisopropilo (13.56 mililitros, 58.42 milimoles) y 3-fluoro-4-bromotolueno (10.0 gramos, 48.69 milimoles). La mezcla se enfría a -40°C , y se agrega lentamente N-butil-litio (2.5M en hexano) (23.4 mililitros, 58.42 milimoles) durante 1 hora, y la
10 mezcla se agita durante 1 hora adicional mientras que se mantiene la temperatura a -40°C . Se remueve el baño de acetona/hielo seco, y la mezcla de reacción se deja calentar a -20°C antes de agregar una solución de HCl 2.5M (20 mililitros). Cuando la mezcla alcanza la temperatura
15 ambiente, se extrae la capa acuosa con EtOAc (50 mililitros, 3 veces); los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre MgSO_4 (anhidro), y se evaporan bajo presión reducida para dar un sólido amarillo, el cual se recrystaliza a partir de acetonitrilo, proporcionando el compuesto del título.

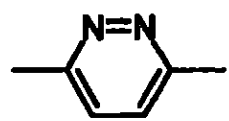
20 **Paso 75.2: Preparación de 3-cloro-6-(2-fluoro-4-metilfenil)-piridazina.**

A una solución de 3,6-dicloropiridazina (2.0 gramos, 13.42 milimoles) en 1,4-dioxano (20 mililitros), se le agregan $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.21 gramos, 0.2 milimoles), $\text{P}(\text{tBu})_3$
25 (0.122 gramos, 0.6 milimoles) en 1,4-dioxano (1 mililitro), KF

50
49

(2.57 gramos, 44.3 milimoles), y ácido 2-fluoro-4-metilbencenborónico (paso 31.1, 2.68 gramos, 17.45 milimoles). La mezcla resultante se calienta a 120°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, y se lava en un cojín con EtOAc. El filtrado se lava con H₂O, se seca con MgSO₄ (anhidro), y se evapora bajo presión reducida para dar un sólido castaño, el cual se purifica mediante cromatografía, proporcionando el producto del título.

Los siguientes compuestos de la fórmula I, en donde Y es:



se pueden preparar en analogía al Ejemplo 75:

Ej.	Estereo química	X	R	HPLC ^{ts} (min)	[α] _D ^{ts}	p.f. °C	M+H ⁺
76	(R)	CH ₂	4,5-dimetil-2-fluoro-fenilo	5.5	+36° (0.1% MeOH)	108- 110	328.3
77	(R)	CH ₂	4-etilfenilo	5.7	+25° (0.1% MeOH)	148- 150	310.2
78	(R)	CH ₂	2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	6.9	+37°C (0.5% MeOH)	138- 140	368.2

51
50

5

10

15

20

Ej.	Estereo química	X	R	HPLC ^{1a} (min)	[α] _D ^{1a}	p.f. °C	M+H ⁺
79	(R)	CH ₂	3,4- OCH ₂ O- fenilo	5.6	+49° (0.1% MeOH)	180- 182	326.2
80	(R)	CH ₂	3-metoxi- fenilo	5.8	+36° (0.1% MeOH)	142- 144	312.2
81	(R)	CH ₂	2-fluoro- 4-metoxi- fenilo	4.4	+28° (0.1% MeOH)	118- 120	330.3
82	(R)	CH ₂	4- difluoro- metoxi- fenilo	4.8	+27° (0.1% MeOH)	153- 155	348.3
83	(R)	CH ₂	4-metoxi- fenilo	5.8	+58° (0.1% MeOH)	154- 156	312.2
84	(R)	CH ₂	4- isopropil- fenilo	5.7	+53° (0.1% MeOH)	164- 166	324.29

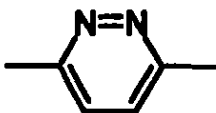
Ejemplo 85:

25

Los siguientes compuestos de la fórmula I, en

52
5

donde Y es:



se pueden preparar en analogía al Ejemplo 75:

5

10

15

20

25

Ejemplo	Estereoquímica	X	R
85a	(R)	CH ₂	3,4-dimetil-fenilo
85b	(R)	CH ₂	4-metil-fenilo
85c	(R)	CH ₂	3-metil-fenilo
85d	(R)	CH ₂	2,5-difluoro-4-metil-fenilo
85e	(R)	CH ₂	2-fluoro-5-metil-fenilo
85f	(R)	CH ₂	3-trifluorometoxi-fenilo
85g	(3R,4S)	enlace	2-fluoro-4-metil-fenilo
85h	(3S,4R)	enlace	2-fluoro-4-metil-fenilo
85i	(R)	CH ₂	2,5-difluoro-fenilo
85j	(R)	CH ₂	4-n-propil-fenilo
85k	(R)	CH ₂	2-cloro-4-metil-fenilo
85l	(R)	CH ₂	indan-5-ilo
85m	(R)	CH ₂	2-tienilo
85n	(R)	CH ₂	6-tetralinilo
85o	(R)	CH ₂	2-naftilo
85p	(R)	CH ₂	2-benzotienilo
85q	(R)	CH ₂	3-tienilo
85r	(R)	CH ₂	1-naftilo

Ejemplo 86: Cápsulas Blandas

Se preparan 5,000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprendiendo como ingrediente activo, 0.05 gramos de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos anteriores, como sigue:

Composición

Ingrediente activo	250 gramos
Lauroglicol	2 litros

Proceso de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglicol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia), y se muele en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partículas de aproximadamente 1 a 3 micras. Luego se introducen porciones de 0.419 gramos de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda, utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I:

5

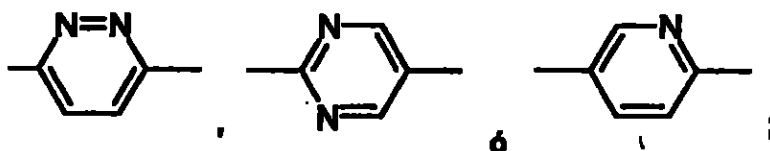


en donde:

X es CH₂ o un enlace individual;

10

Y es un grupo de la fórmula:



15

R es arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, N(R¹)(R⁴), ó N(R²)(CHR³R⁴);

20

cada uno de R¹, R², y R³ es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó CF₃; y

R⁴ es un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido;

25

en forma de base libre o de sal de adición de

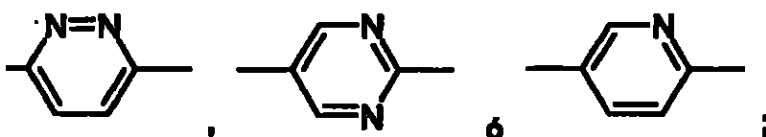
ácido.

2. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es CH₂ ó un enlace individual;

5

Y es un grupo de la fórmula:



y

10

R es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, tienilo, benzotienilo, furanilo, benzofuranilo e isobenzofuranilo, que en cada caso pueden estar insustituídos ó mono-, di-, ó tri-sustituídos por:

15

halógeno, ciano, formilo, acetilo, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-carbonilo, N,N-di-(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-carbamoilo, fenilo, fenoxilo, metilendioxilo, etilendioxilo; ó

20

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cuyos radicales mismos pueden estar insustituídos ó mono-, di-, ó tri-sustituídos por halógeno;

en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

25

3. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la

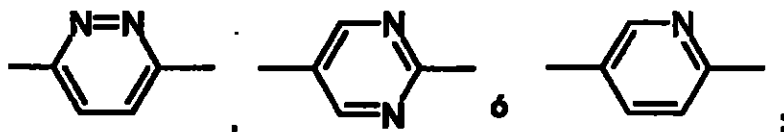
50
55

fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es CH₂ o un enlace individual;

Y es un grupo de la fórmula:

5



y

R es:

(a) fenilo que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno, ciano, metilendioxi-
10 sustituido por halógeno, ciano, metilendioxi-

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno, o

alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno,

15 (b) naftilo, indanilo, tetralinilo, ó

(c) furanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, o tienilo,

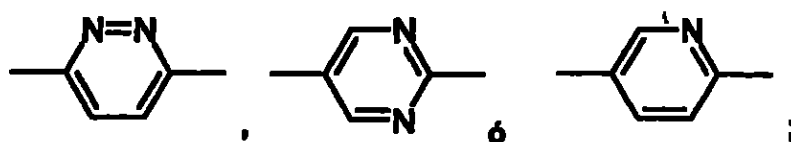
en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

20 4. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es CH₂ o un enlace individual;

Y es un grupo de la fórmula:

25

57
60

y

5

R es:

(a) fenilo que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno, ciano, metilendiooxilo,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno, o

10

alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, que está insustituido o mono-, di-, ó tri-sustituido por halógeno,

(b) naftilo, o

(c) furanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, o tienilo,

15

en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

20

5. Un proceso para la preparación de un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I, como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo, el cual comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde Y y R son como se definen en la reivindicación 1, y z es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula III:

25

58
57

5 en donde X es como se define en la
reivindicación 1,

 y recuperar el compuesto así obtenido de la
fórmula I en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

6. El derivado de aza-bicicloalquilo de acuerdo
10 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de
base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente
aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico.

7. El derivado de aza-bicicloalquilo de acuerdo
con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de
15 base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente
aceptable, para utilizarse en la prevención y el tratamiento
de desórdenes psicóticos y neurodegenerativos.

8. Una composición farmacéutica, la cual
comprende un derivado de aza-bicicloalquilo de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base
libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente
aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente
farmacéutico.

9. El derivado de aza-bicicloalquilo de acuerdo
25 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de

base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico para la prevención y el tratamiento de desórdenes psicóticos y neurodegenerativos.

5 10. El derivado de aza-bicicloalquilo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de desórdenes psicóticos y
10 neurodegenerativos.

 11. Un método para la prevención y el tratamiento de desórdenes psicóticos y neurodegenerativos, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente
15 efectiva de un derivado de aza-bicicloalquilo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

 12. Un derivado de aza-bicicloalquilo de acuerdo
20 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en el tratamiento la prevención de una enfermedad o condición en la que tenga un papel o esté implicada la activación de $\alpha 7$ nAChR.

25 13. El uso de un derivado de aza-bicicloalquilo de

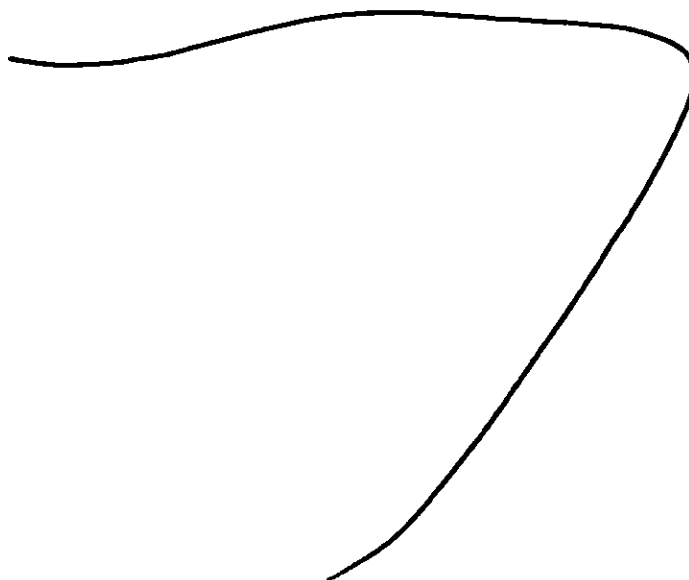
acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en la que tenga un papel o esté implicada la activación de $\alpha 7$ nAChR.

14. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en la que tenga un papel o esté implicada la activación de $\alpha 7$ nAChR, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de aza-bicicloalquilo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

15

20

25



PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 09772	
International Application No.	
03 SEP 2003	(03.09.03)
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4-32634A	

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Aza-bicycloalkyl ethers	
Box No. II APPLICANT	
☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	Facsimile No. +41 61 322 75 32
Teleprinter No.	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	Facsimile No. +41 61 322 75 32
Teleprinter No. S.	Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

FEUERBACH, Dominik
Wehrgasse 3
79379 Müllheim
DE

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

HURTH, Konstanze
4 Rue de l'Ancien Golf
68300 Saint Louis
FR

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

FR

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

RITCHIE, Timothy John
The Novartis Institute for Medical Sciences
5 Gower Place
London, WC1E 6BN
GB

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

GB

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AL Albania | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LR Liberia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LS Lesotho | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☐ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EE Estonia | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☐ MZ Mozambique | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ FI Finland | ☒ NI Nicaragua | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NZ New Zealand | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |
| ☐ GM Gambia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ EG Egypt ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

(i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

(ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

65
64**Box No. VI PRIORITY CLAIM**

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office*	international application: receiving Office
item (1) 04 September 2002 (04.09.02)	0220581.3	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / .EP.....

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

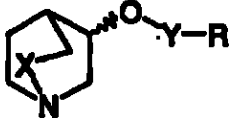
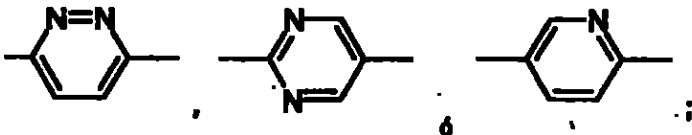
Ro/EP

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																				
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 8 ✓ description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 26 ✓ claims : 4 ✓ abstract : 1 ✓ drawings : 1 ✓ Sub-total number of sheets : 37 ✓ sequence listings : 1 ✓ tables related thereto : 1 ✓ (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) Total number of sheets : 37 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table border="0"> <tr> <td>1. ☒ fee calculation sheet</td> <td>: 1</td> </tr> <tr> <td>2. ☒ original separate power of attorney</td> <td>: 1</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38871 + 48171</td> <td>: 2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) (1)</td> <td>: 1</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>11. ☐ other (specify):</td> <td>:</td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	: 1	2. ☒ original separate power of attorney	: 1	3. ☐ original general power of attorney	:	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38871 + 48171	: 2	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) (1)	: 1	7. ☐ translation of international application into (language):	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	:	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:	10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application)	:	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter)	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	11. ☐ other (specify):	:
1. ☒ fee calculation sheet	: 1																																			
2. ☒ original separate power of attorney	: 1																																			
3. ☐ original general power of attorney	:																																			
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38871 + 48171	: 2																																			
5. ☐ statement explaining lack of signature	:																																			
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) (1)	: 1																																			
7. ☐ translation of international application into (language):	:																																			
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:																																			
9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:																																			
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	:																																			
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:																																			
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:																																			
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:																																			
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application)	:																																			
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter)	:																																			
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:																																			
11. ☐ other (specify):	:																																			
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																			
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request). In the name of the applicants The representative P. J. Grub GRUBB, Philip AV 38871 + 48171 25.08.2003																																				

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	03 SEP 2003 (03.09.03)
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:	
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI**

67
66

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional (43) Fecha de la Publicación Internacional: 18 de marzo de 2004 (18.03.2004)	TCP	(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2004/022556 A1
(51) Clasificación de Patente Internacional¹: C07D 453/02, A61K 31/439, A61P 25/28, C07D 487/08 // (C07D 487/08, 209:00, 209:00) (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/009772 (22) Fecha de Presentación Internacional: 3 de septiembre de 2003 (03.09.2003) (25) Idioma de Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Información de Prioridad: 0220581.3 4 de septiembre de 2002 (04.09.2002) GB (71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basilea (CH). (71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Wien (AT). (72) Inventores: e (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): FEUERBACH, Domitilk [DE/DE]; Wehrgasse 3, 79379 Müllheim (DE).	HURTH, Konstanze [DE/FR]; 4, rue de l'Ancien Golf, F- 68300 Saint Louis (FR). RITCHIE, Timothy, John [GB/GB]; The Novartis Institute for Medical Sciences, 5 Gower Place, London WC1E 6BN (GB). (74) Agente: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basilea (CH). (81) Estados (Países) Designados (nacionales): 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW. (84) Estados (Países) Designados (regionales): Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). Publicada: - con reporte de búsqueda internacional. Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a las "Notas de Lineamiento sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.	
(54) Título: AZA-BICICLO-ALQUIL-ÉTERES Y SU USO COMO AGONISTAS DE ALFA7-NACHR.  (I)  (II) (57) Resumen: La presente invención se refiere a derivados de 1-aza-bicicloalquilo de la fórmula (I), en donde X es CH₂ o un enlace individual; Y es un grupo de la fórmula (II, III, IV), y en donde R tiene los significados definidos en la memoria descriptiva, cuyos compuestos son agonistas del receptor de acetilcolina nicotínico alfa-7 (nAChR); a procesos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.		

WO 2004/022556 A1

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 March 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/022556 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 453/02,
A61K 31/439, A61P 25/28, C07D 487/08 // (C07D
487/08, 209:00, 209:00)

HURTH, Konstanze (DE/FR); 4, rue de l'Ancien Golf,
F-68300 Saint Louis (FR). RITCHIE, Timothy, John
(GB/GB); The Novartis Institute for Medical Sciences, 5
Gower Place, London WC1E 6BN (GB).

(21) International Application Number:

PCT/EP2003/009772

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellec-
tual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date:

3 September 2003 (03.09.2003)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0220581.3

4 September 2002 (04.09.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(81) Designated States (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,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Wien (AT).

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(72) Inventors; and

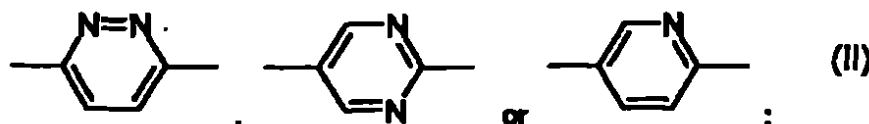
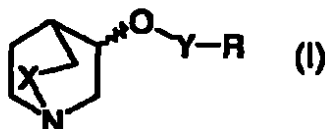
(75) Inventors/Applicants (for US only): FEUERBACH,
Dominik [DE/DE]; Wehrgasse 3, 79379 Müllheim (DE).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: AZA-BICYCLOALKYL ETHERS AND THEIR USE AS ALPHA7-NACHR AGONIST



(57) Abstract: The present invention relates to 1-aza-bicycloalkyl derivatives of formula (I), wherein X is CH₂ or a single bond; Y is a group of formula (II, III, IV) and wherein R has the meanings as defined in the specification, which compounds are alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonists; to processes for their production, their use as pharmaceuticals and to pharmaceutical compositions comprising them.

PA 15.02.2004
4-32634A
Peter Roth

OFFACT
PCT
EP03/09772

69
68

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To: NOVARTIS AG Attn. Grubb, Philip Corporate Intellectual Property CH-4002 Basel SWITZERLAND				
Corporate Intellectual Property				
15. Dez. 2003				
APPL.	M/D	F/L	PS	Copy:

Date of mailing (day/month/year)	15/12/2003
Applicant's or agent's file reference 4-32634A	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP 03/09772	International filing date (day/month/year) 03/09/2003
Applicant NOVARTIS AG	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.
- Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):
- When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.
- Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35
- For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:
- Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.
- Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).
- Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018	Authorized officer Chloe Pasturel
---	--------------------------------------

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 25 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32634A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/09772	International filing date (day/month/year) 03/09/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/09/2002
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

AZA-BICYCLOALKYL ETHERS AND THEIR USE AS ALPHA7-NACHR AGONISTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/28 C07D487/08
//(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 A61P

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

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

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 60821 A (ASTRAZENECA AB) 23 August 2001 (2001-08-23) page 31, line 24 - line 32; claims	1, 8, 12

☐ 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 understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2003

Date of mailing of the international search report

15/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6516 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/09772

24
73

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9, 11, 13 and 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09772

75
74

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160821	A	23-08-2001	AT 252099 T 15-11-2003
		AU 3259401 A	27-08-2001
		BG 106977 A	30-05-2003
		BR 0108456 A	01-04-2003
		CA 2397233 A1	23-08-2001
		CN 1400973 T	05-03-2003
		CZ 20022787 A3	12-02-2003
		DE 60100996 D1	20-11-2003
		EP 1259508 A1	27-11-2002
		HU 0301069 A2	28-08-2003
		JP 2003523342 T	05-08-2003
		NO 20023917 A	16-09-2002
		WO 0160821 A1	23-08-2001
		SK 11792002 A3	01-04-2003
		US 2003008867 A1	09-01-2003

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 4 -32634A	
International application No. PCT/EP 03/09772	International filing date (day/month/year) 03 September 2003 (03.09.03)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 04 September 2002 (04.09.02)	
Title of invention AZA-BICYCLOALKYL ETHERS AND THEIR USE AS ALPHA 7-NACHR AGONISTS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) FEUERBACH, Dominik Wehrgasse 3 79379 Müllheim DE	
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HURTH, Konstanze
4 Rue de l'Ancien Golf
68300 Saint Louis
FR

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
FR

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

RITCHIE, Timothy John
The Novartis Institute for Medical Sciences
5 Gower Place
London, EC1E 6BN
GB

State (that is, country) of nationality:
GB

State (that is, country) of residence:
GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(e).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only	
			received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other (specify)	:	sheets	☐	☐

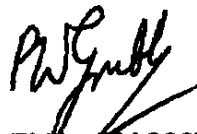
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants, the representative



31.03.2004

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:	
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):	
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.	6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.	7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.	8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

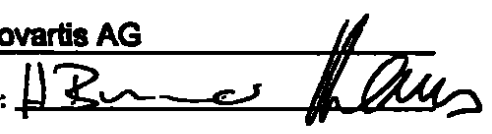
80
79

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/09772	For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4 -32634A	Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.		
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES		
1. Preliminary examination fee	EUR 1530.-	P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 129.-	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1659.-	
TOTAL		
MODE OF PAYMENT		
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	
☐ cheque	☐ revenue stamps	
☐ postal money order	☐ coupons	
☐ bank draft	☐ other (specify):	
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (<i>This mode of payment may not be available at all IPEAs</i>)		
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/EP	
☒ (<i>This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No.: 2811 0031	
	Date: 31.03.04	
	Name: Novartis AG	
	Signature: 	

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property				
26. April 2004				
UR	M/D	F/L	PS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

30

To:

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 20/04/2004

Applicant's or agent's file reference
4-32634A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/EP03/09772	International filing date (day/month/year) 03/09/2003	Priority date (day/month/year) 04/09/2002
---	--	--

Applicant

NOVARTIS AG

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

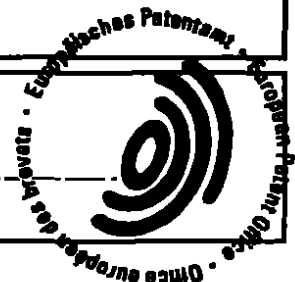
Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0; TX: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

CHURCHER G
Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 4-32634A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/09772	International filing date (day/month/year) 03/09/2003	Priority date (day/month/year) 04/09/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D453/02		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02/04/2004	Date of completion of this report 15/04/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP03/09772

43
32

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

January 20, 2005

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: 4-32634/A
International Application No. PCT/EP 03/09772

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: RITCHIE, Timothy John
Novartis Institute for Medical Sciences
University College
Kathleen Lonsdale Building
5 Gower Place
London, WC1E 6BS

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GRUBB, Philip GA 36671

Corporate Intellectual Property

- 8 Feb. 2005

PATENT COOPERATION TREATY

F/F M/D F/L PS Copy

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GRUBB, Phillip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

03 February 2005 (03.02.2005)

Applicant's or agent's file reference

4-32634A

International application No.

PCT/EP2003/009772

International filing date (day/month/year)

03 September 2003 (03.09.2003)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

RITCHIE, Timothy, John
The Novartis Institute for Medical
Sciences
5 Gower Place
London WC1E 6BN
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

RITCHIE, Timothy, John
Novartis Institute for Medical
Sciences
University College
Kathleen Lonsdale Building
5 Gower Place
London, WC1E 6BS
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

S. Dlot

Telephone No. (41-22) 338 9808

folios 86 y 87
- tarjetas
a

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de serios pertinentes.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. | () | () |
| - Representación gráfica o 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 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 de trazado | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas. | () | () |

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

Firma Responsable:



Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 22398

Fecha: 27 de abril de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el poder
N° 17.398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)
domiciliado(a) en Basilea - Suiza
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio N° 12743

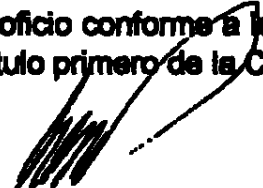
ASUNTO:	Radicación N°	05-22398
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/009772
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- Debe presentar 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 486/00.

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 06 MAYO 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Division of Motor Vehicle
REVENUE
10/18/02
REVENUE