

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

"Aza-Biciclo-alkyl-éteres y su uso como agonistas"

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

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

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Dominik Feuerbach

Dominik FEUERBACH
domiciled at
Wehrgasse 3, 79379 Müllheim
Germany

Dominik Feuerbach

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Konstanze HURTH

Konstanze HURTH
domiciled at
4 Rue de l'Ancien Golf, 68300 Saint Louis
France

Konstanze HURTH

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Timothy John RITCHIE
domiciled at
Novartis Institute for Medical Sciences,
University College. Kathleen Lonsdale
Building, 5 Gower Place, London, WC1E
6BS, Great Britain

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

"Aza-bi-ciclo-alkyl-éteros y su uso como
agonistas del $\alpha 7$ - Nachr"

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a **NOVARTIS AG**, una compañía suiza constituida y existente bajo las
leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de
Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

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

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **NOVARTIS
AG**, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland,
domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Dominik FEUERBACH
domiciled at
Wehrgasse 3, 79379 Müllheim
Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Konstanze HURTH
domiciled at
4 Rue de l'Ancien Golf, 68300 Saint Louis
France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Timothy John FITCHIE
domiciled at
Novartis Institute for Medical Sciences,
University College. Kathleen Lonsdale
Building, 5 Gower Place, London, WC1E
6BS, Great Britain

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

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 particular del agente activo permanece en el plasma 20 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

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 ampolletas. 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

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 Na₂CO₂ (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.

458

- (racemico)-3-[6-(2-metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
5 (R)-3-[6-(2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(2-cloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
10 biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3,4-dichloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
15 (R)-3-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3,5-dicloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(1-isobenzofuranil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
20 biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4,5-dimetil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
25 (R)-3-[6-(4-etil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-
aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3,4-OCH₂O-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
30 biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3-metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
35 (R)-3-[6-(4-difluorometoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-isopropil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
40 biciclo[2.2.2]octano,

59
61

- (racemico)-3-(5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
5 (R)-3-(5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-tiofen-2-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-naftalen-1-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
10 (racemico)-3-(5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-benzofuran-2-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
15 (R)-3-(5-tiofen-3-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-naftalen-2-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-(2,3-dicloro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
20 (R)-3-(5-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(racemico)-3-(5-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
25 (R)-3-(5-(2,6-dicloro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-furan-3-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
30 (R)-3-(5-furan-2-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-(2,5-dicloro-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
35 (R)-3-(5-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-o-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
40 (R)-3-(5-m-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-p-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,

78

62

- (R)-3-(5-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
5 (R)-3-(5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-(3,4-dimetil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-(5-(2-cloro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
10 (R)-3-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano; y
(R)-3-(5-(2-cloro-5-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
15 en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

4. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque dicho derivado es (R)-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

5. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque dicho derivado es (R)-3-(5-p-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

6. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque dicho derivado es (R)-3-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

7. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque dicho derivado es (R)-3-(5-(3,4-dimetil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

79

61
63

8. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo de

- (racemico)-3-[6-(4-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
5 biciclo[2.2.2]octano,
(3R,4S)-3-[6-fenil-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.1]heptano,
(3S,4R)-3-[6-fenil-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.1
]heptano,
10 (R)-3-[6-(4-cloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3-cloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(racemico)-3-[6-(2-metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
15 biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
20 (R)-3-[6-(2-cloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
25 biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3,4-dicloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
30 (R)-3-[6-(3,5-dicloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(1-isobenzofuranil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
35 biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4,5-dimetil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-etil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,

62
64

- (R)-3-[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3,4-OCH₂O-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
5 (R)-3-[6-(3-metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-difluorometoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
10 (R)-3-[6-(4-metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-isopropil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
15 (R)-3-[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(3-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
20 (R)-3-[6-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
25 (R)-3-[6-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(3R,4S)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano,
(3S,4R)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano,
30 (R)-3-[6-(2,5-difluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(4-n-propil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
35 (R)-3-[6-(2-cloro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(indan-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
(R)-3-[6-(6-tetralinil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
40

65
65

(R)-3-[6-(2-naftil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,

(R)-3-[6-(2-benzotienil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano y

5 (R)-3-[6-(1-naftil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano; en forma de base libre o de sal de
adición de ácido.

10 9. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula
I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque
dicho derivado es (R)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-
3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma de base libre o
de sal de adición de ácido.

15 10. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula
I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque
dicho derivado es (R)-3-[6-(4,5-dimetil-2-fluoro-fenil)-
piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma de
base libre o de sal de adición de ácido.

20 11. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula
I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque
dicho derivado es (R)-3-[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridazin-3-
iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma de base libre o de
sal de adición de ácido.

25 12. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula
I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque
dicho derivado es (R)-3-[6-(4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-
aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma de base libre o de sal de
30 adición de ácido.

13. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula
I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque
dicho derivado es (R)-3-[6-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-
35 piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma de
base libre o de sal de adición de ácido.

14. Una composición farmacéutica caracterizada
porque comprende un derivado de aza-bicicloalquilo de
40 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en
forma de base libre o en forma de la sal de adición de ácido

82

68

2042860

- 2 -

and all racemic and tautomeric forms, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof and acid addition salts thereof and additionally the quaternary salts thereof; with the proviso that i) for a compound of
5 formula I wherein the bicyclic ring system is quinuclidine, R may not represent an unsubstituted alkyl, alkenyl or alkynyl group; ii) for a compound of formula I wherein the bicyclic ring system is 1-
10 azabicyclo[3,2,1]octane, the group $-(CH_2)_n-X-R$ may not represent a propoxy group; and iii) for a compound of formula I wherein the bicyclic ring system is 1-
azabicyclo[2,2,2]octane, the group $-(CH_2)_n-X-R$ may not represent a 3-(2-pyridinyloxy)- group.

15 Examples of alkyl groups for the purposes of this invention are branched or unbranched C_{1-6} -alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl and hexyl groups as well as the branched isomers thereof such as
20 isopropyl, isobutyl, tert.-butyl, sec.-butyl etc.; the C_{3-6} -alkenyl groups are branched or unbranched C_{3-6} -alkenyl groups - such as propenyl, butenyl, pentenyl and hexenyl groups - having a single double bond; C_{3-6} -alkynyl groups are branched or unbranched C_{3-6} -alkynyl groups - such as
25 propynyl, butynyl and pentynyl - having a single triple bond. Alkenyl or alkynyl groups in which a double or triple bond respectively is in a terminal position are preferred.

The term "substituted phenyl" indicates, unless otherwise stated, phenyl groups which are mono-, di- or
30 trisubstituted by a halogen atom, or by a hydroxy, a branched or unbranched C_{1-5} -alkyl, a substituted or unsubstituted C_{3-6} -cycloalkyl, a C_{1-5} -hydroxyalkyl, an amino or a mono- or disubstituted- C_{1-4} -alkylamino group. The terms "substituted cycloalkyl" and "substituted
35 biphenyl" indicate cycloalkyl and biphenyl groups in which the cycloalkyl ring and either of the phenyl rings in a biphenyl group may be substituted as specified

above for a substituted phenyl group. Examples of substituted phenyl groups include:

5 2-chlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-bromophenyl,
3-fluorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 4-hydroxyphenyl,
2-methylphenyl, 4-methylphenyl, 3-ethylphenyl,
4-propylphenyl, 4-isopropylphenyl, 4-butylphenyl,
4-tert.-butylphenyl, 4-pentylphenyl, 2,4-dimethylphenyl,
2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl,
10 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl,
2-propoxyphenyl, 4-butoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl,
3,4,5-trimethoxyphenyl.

15 The term "heterocyclic group" indicates a 5- to 7-
membered ring which contains one or more heteroatoms
selected from oxygen, sulphur and nitrogen and onto
which another aromatic ring, preferably a phenyl group,
may optionally be fused.

20 Examples of saturated heterocyclic 6-membered rings
include: 1,4- and 1,3-dioxan, morpholine,
thiomorpholine, piperidine, piperazine, 4-C₁₋₄-
alkylpiperazine, N-hydroxy-C₁₋₄-alkylpiperazine, 2,5-
diketopiperazine and tetrahydropyran. Examples of
saturated heterocyclic 5-membered rings include:
25 tetrahydropyrrole, tetrahydrofuran, proline,
tetrahydropyrazole, imidazolidine, hydroxyproline,
pyrrolidine, pyrazolidine, pyrrolidone, thiolan,
butyrolactone and 1,2-oxathiolan.

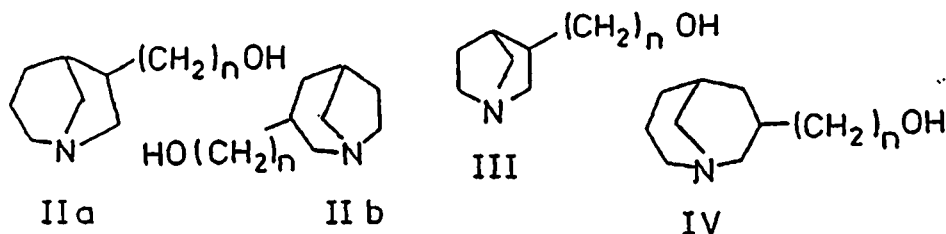
30 Examples of 5-, 6- and 7-membered mono- and
polyunsaturated heterocyclic rings include:
pyrrole, imidazole, imidazoline, 1,2,4- and 1,2,3-
triazole, tetrazole, isothiazole, furan, dihydrofuran,
thiophene, pyridine, pyrimidine, pyran, 2,5-
dihydropyrrole, thiazole, thiadiazine, azepine, 1,2-
35 oxathiepan, pyrazoline, dimethylpyrrole, 2-acylfuran and
dihydrothiophene. Examples of other heteroaryl groups
include pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl,

is cleaved and the compounds are optionally converted into their acid addition salts or quaternary compounds using known reaction conditions; the preferred quaternary compounds are the methiodides and methobromides.

Preferred reagents for the deprotonation step are sodium hydride, sodium amide and alkali metal alkoxides such as potassium tert.-butoxide.

Preferred acid addition salts are physiologically acceptable acid addition salts and include, for example salts with hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, methanesulphonic, ethanesulphonic, toluenesulphonic, benzenesulphonic, lactic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, citric and benzoic acid.

The starting compounds required for the synthesis, namely the corresponding hydroxyazabicycloalkanes, are known from the prior art, being of formula



Thus, for example, for those wherein n represents 0 from JACS 74, 2215 (1952) (IIa), J. Org. Chem. 33, 4376 (1968) (IIb), European Patent Application 307 140 (III) and J. Pharm. Science 52, 331 (1954) (IV). Starting compounds (R = H) wherein n represents 1 or 2 can be obtained by reduction of the corresponding alkylesters (X-R = COOalkyl). Starting from the corresponding ketones the thiols of general formulae II and III may be prepared analogously to the method described in J. Chem. 43, 1965.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
23 August 2001 (23.08.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/60821 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 453/02,
453/06, 487/08, A61K 31/439, A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/SE01/00329

(22) International Filing Date: 15 February 2001 (15.02.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0000540-5 18 February 2000 (18.02.2000) SE

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PHILLIPS, Eifion [GB/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). SCHMIESING, Richard [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

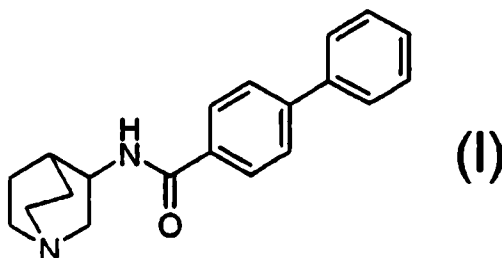
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

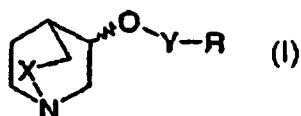
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL BIARYLCARBOXAMIDES



(57) Abstract: A compound of formula (I), wherein A represents (II), (III), (IV) or (V), D represents oxygen or sulfur; E represents a single bond, oxygen, sulfur, or NR¹⁰; R represents hydrogen or methyl; Ar¹ represents a 5- or 6-membered aromatic or heteroaromatic ring containing zero to three nitrogen atoms, zero or one oxygen atom, and zero or one sulfur atom; Ar² represents a 5- or 6-membered aromatic or heteroaromatic ring containing zero to three nitrogen atoms, zero or one oxygen atom, and zero or one sulfur atom or; an 8-, 9- or 10-membered fused aromatic or heteroaromatic ring system containing zero to three nitrogen atoms, zero to one oxygen atom, and zero to one sulfur atom; the aromatic rings Ar¹ and Ar² are optionally substituted with one or three substituents selected from:

halogen, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, CN, NO₂, NR¹R², CH₂NR¹R², OR³, CH₂OR³, CO₂R⁴, CF₃; R¹, R² and R³ are independently C₁₋₄alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)R⁵, C(O)NHR⁶, C(O)R⁷, SO₂R⁸ or R¹ and R² may together be (CH₂)_jG(CH₂)_k where G is oxygen, sulfur, NR⁹, or a bond; j is 2 to 4; k is 0 to 2; R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, and R¹⁰ are independently C₁₋₄alkyl, aryl, or heteroaryl; or an enantiomer thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof; with the provisos that: (1) if D represents oxygen, E represents a single bond, and A represents (II) and either Ar¹ or Ar² represents a pyrazole ring, then all optional substituents on the pyrazole ring shall be hydrogen; and (2) if Ar¹ represents a pyridine ring, Ar² represents an aryl ring, and A represents (II), then all optional substituents on the pyridine ring shall be hydrogen; and (3) formula (I) does not represent (a); processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, especially in the treatment or prophylaxis of psychotic and intellectual impairment disorders.



El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos útiles como agonistas de los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ (nAChRs).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I, sus composiciones farmacéuticas y su proceso de preparación.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K31/501; A61K31/506

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

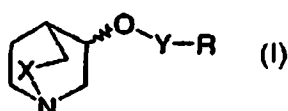
- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 04 de Septiembre de 2002
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: **04/09/2002** se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	CA 2042860	Bicyclic 1-Aza-cycloalkanes	20/11/1991
D2	WO 01/60821	Novel biarylcarboxamides	23/08/2001

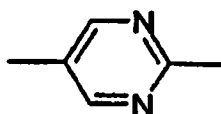
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 se refiere a un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula I:

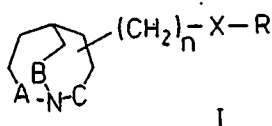


En particular cuando se realizan los reemplazos cuando X es CH₂ o un enlace sencillo, Y es un grupo de la fórmula

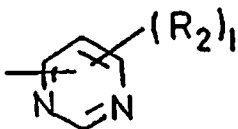


R es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo (entre otros) el cual se encuentra insustituido o mono-, di- o tri-sustituido por halógeno, ciano (entre otros)

El estado de la técnica más cercano es D1 pues da a conocer compuestos de fórmula I:



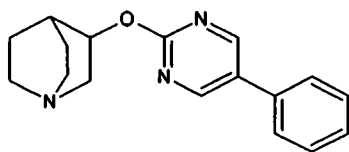
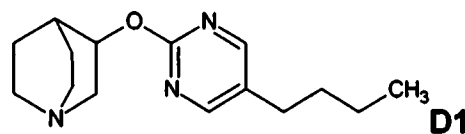
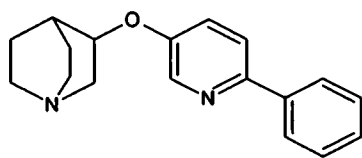
donde al realizar los reemplazos en **D1** cuando A, B, C independientemente cada uno representan CH₂ o un enlace sencillo (Ver página 38, líneas 31-32), n representa cero (Ver página 38, línea 34), X representa oxígeno (Ver página 38, línea 34), R representa un grupo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no (Ver página 38, líneas 21-22) (Ver página 40, línea 19, 2ª columna) y R² es un grupo hidrógeno, alquilo entre otros. (Ver página 41, líneas 28)



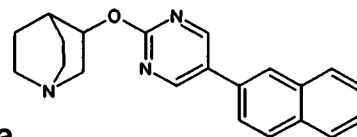
Los compuestos objeto de la presente solicitud se diferencian de los compuestos de **D1**, en que incluye un anillo fenilo en R₂, además de otros análogos aromáticos como naftilo, tetrahidronaftilo entre otros y el anillo de pirimidina además puede ser reemplazado por piridazina. Sin embargo en **D1**, ya enseñaban compuestos como el anillo de piridina sustituido con un fenilo:



De acuerdo con lo anterior al realizar los reemplazos enseñados, las siguientes estructuras químicas son obtenidas:



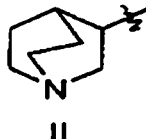
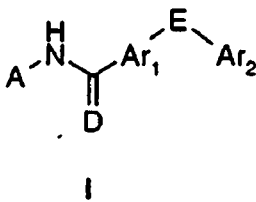
Solicitud presentada



El hecho de incluir anillos análogos a la piridina en las estructuras en los compuestos de **D1** y/o reemplazar el anillo fenilo por otro aromático, causa que los compuestos tengan actividad sobre los receptores de acetilcolina nicotínicos α7 de forma selectiva.

El Problema Técnico Objetivo era obtener compuestos "agonistas de los receptores de acetilcolina nicotínicos α7(nAChRs)".

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante compuestos como potentes ligandos de los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChRs), pues enseña las sustituciones anteriormente planteadas en el anillo fenilo (Ver página 61, líneas 21-25) (Ver resumen)



(A)

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de “obtener compuestos aza biciclo alquil éteres”, incluiría “anillos aromáticos análogos de la piridina como piridazina y pirimidina en Y y emplearía anillos aromáticos análogos del fenilo en R” como se revela en D2, en las estructuras químicas de las compuestos que se enseñan en D1, logrando de esta forma agentes selectivos sobre los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ (nAchRs), compuestos objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2-14 no mencionan alguna característica que haga inventiva a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CA 2042860	1-14	Nivel Inventivo
D2	WO 01/60821	1-14	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 CÉSPEDES DE VERGEL
 Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
22 ENE. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 04235	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---