



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

06-68281

54. **TÍTULO**

DERIVADOS DE LA 1,4-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTANOCARBOXAMIDA,

SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO**

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-068281- -00000-0000
Fec 2006-07-13 17:23.16 Dep. 2020 NUECREACIONES acción
Tid 11 PATENTEIYII
Cve. 378 FASENACIONALI

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

16-08-06

SOLICITUD DE.

- 1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre SANOFI-AVENTIS sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia Dirección avenue de France Pars 75013 Francia Domicilio Pars Francia	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--------------------------	--	--

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 Fax 211 86 50 E-mail clientes@camyp.com Domicilio Bogotá, Colombia	IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438 019 T P 31 929
-----------------------------------	--	--

4 INVENTOR (ES) (72)	1. Frédéric GALLI 6, Avenue de Rueil Vaucresson 92420 Francia 3. Alistair LOCHEAD 95, rue de Pars Charenton le Pont 94220 Francia	2. Odile LECLERC 11, rue Winston Churchill Massy 91300 Francia
----------------------------	--	--

5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/000027 Fecha: 7 de enero de 2005 Publicación Internacional No. WO 2005/077955 A1 Fecha: 25 de agosto de 2005
---------------	--

6 Título (54)	DERIVADOS DE LA 1,4-DIAZABICICLO[3.2.L]OCTANOCARBOXAMIDA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA
------------------	--

7 Clasificación Internacional (51)	C07D 487/08
---------------------------------------	--------------------

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FR	16 de enero de 2004	0400390

9 Comprobante de pago No.: 06-50.188 Fecha: 4 de Julio de 2006

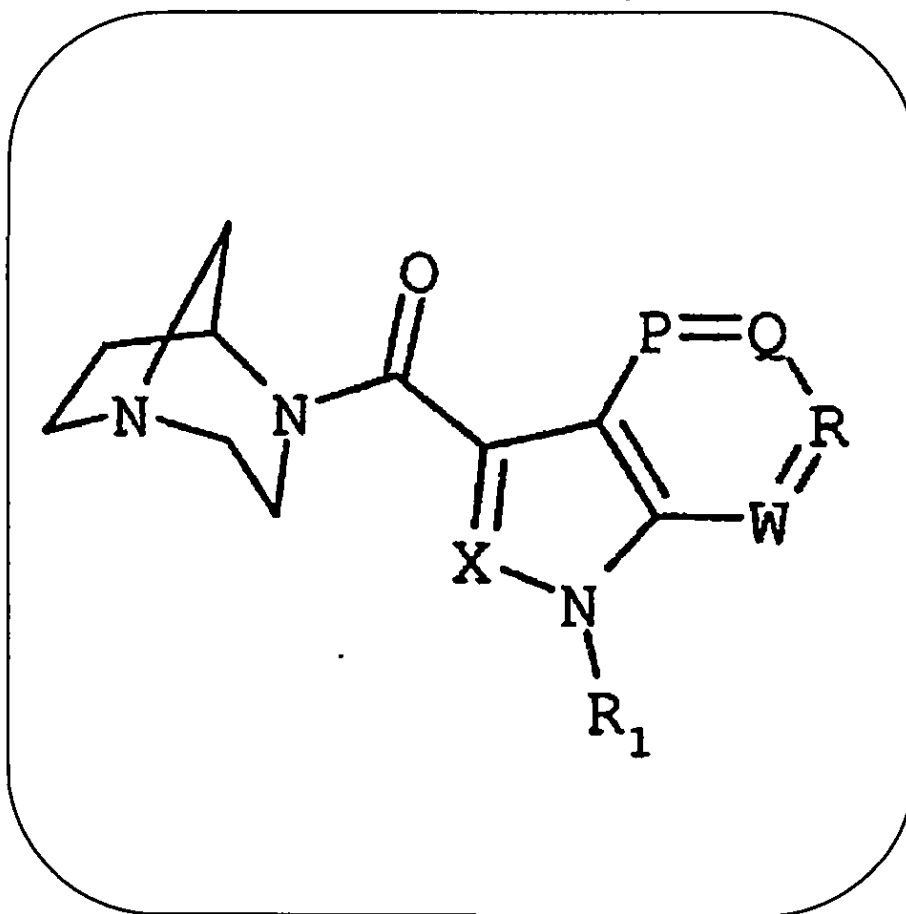
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/073197 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 43 N. 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s) I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS

1475
7804

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

P-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO tpa. 31929 GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mas (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, o representará principal, o el primero o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consúl de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929 GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state clearly and distinctly before a Notary or another Public Officer of the Republic of Colombia, or before a Notary or another Public Officer of the Foreign Country, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following shall take his place. When the absence, or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again by the principal, or the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos. b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights, b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations administrative or judicial, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for nullity, mandamus the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise, conciliate, defend

5

promue an Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admetir los hechos del
proceso desistir, cancelar, recibir renunciar, y ratificar los actos de
agentes officiosos

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify act. done by
representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/ta

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
maténielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par M. Koenig

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Cour

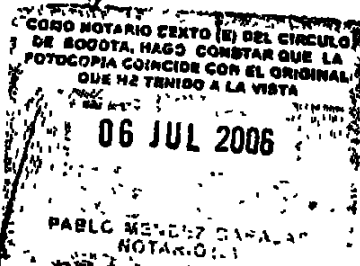
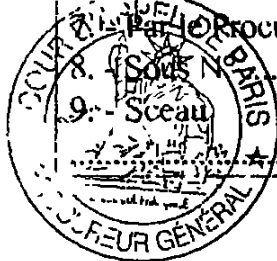
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

7. - Sous le n° 81902/2005

9. - Sceau Le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

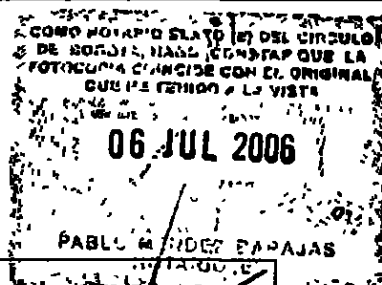
Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)

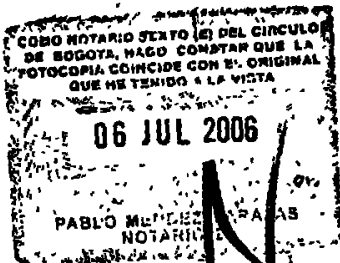


APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

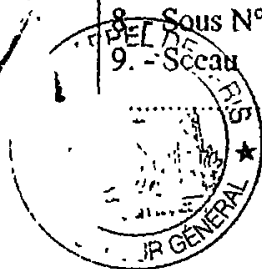
1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à
6. Attesté le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
 2. - a été signé par *M^r KORNIG*
 3. - agissant en qualité de *notaire*
 4. - est revêtu du sceau de *Acad. ETUDE*
- ATTESTE** **21 JUIN 2005**
5. - à Paris le
 7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
 8. - Sous N° *81903*
 9. - Sceau Le. *[Signature]*



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia

LEGALIZACIONES

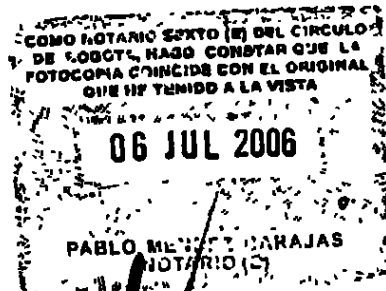
Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO 05 057 645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

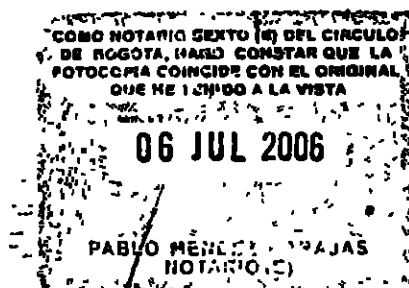
1 País República Francesa

El presente Documento Público

2 Fue firmado por el Abogado Koenig

3 Quien actúa en calidad de NOTARIO

4 Lleva el sello de SU DESPACHO



Certifica

5 En París

6 El 21 de junio de 2005

7 Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8 Bajo el Número 81903

9 Sello/Estampilla

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París

10- Firma (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora · Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
REGLAMENTO DE OFICINAS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 10 DEL
DE SE 30
MINISTERIO DE Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES FIRMAS PUEDE(AN) POR

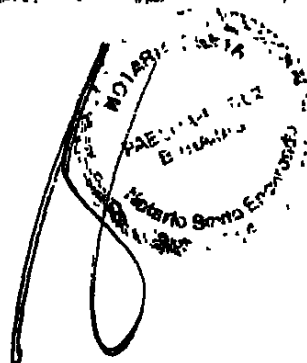
Maria Eugenia Sanin

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

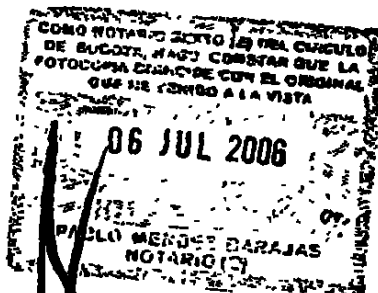
uco
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Maria Eugenia Sanin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 août 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/077955 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 487/08, 519/00,
A61K 31/416, 31/551, A61P 25/00, 9/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000027

(22) Date de dépôt international : 7 janvier 2005 (07 01 2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0400390 16 janvier 2004 (16 01 2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR], 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR)

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GALLI,
Frédéric [FR/FR], 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucres-
son (FR). LECLERC, Odile [FR/FR], 11, rue Winston
Churchill, F-91300 Massy (FR) LOCHHEAD, Alistair,
[GB/FR], 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont
(FR).

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques, Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, 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, MY, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

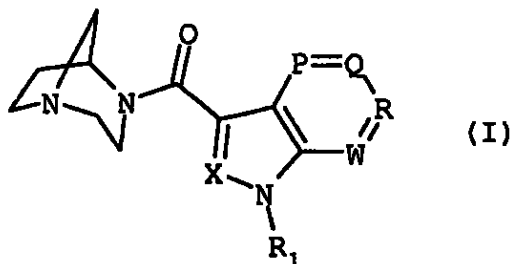
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT

(54) Title: DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.1]OCTANECARBOXAMIDE, PREPARATION METHOD THEREOF
AND USE OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.1]OCTANECARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLI-
CATION EN THERAPEUTIQUE



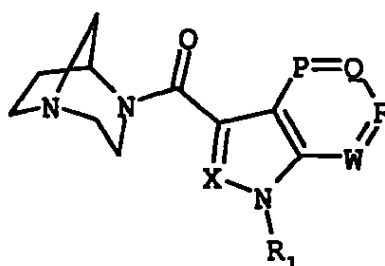
cycloalkenyl, or heterocycloalkyl or aryl. The invention also relates to the use of same in therapeutics

(57) Abstract: The invention relates to compounds having general
formula (I), wherein X represents N or a group having formula C-R₂,
P, Q, R and W each represent N or a group having formula C-R₃, R₁
represents H or an alkyl; R₂ represents an alkyl, R₃ represents H or
a halogen, or an alkyl, alkoxy, nitro, amino, trifluoromethyl, cyano
group, or having general formula -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)
(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, -NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₄, -OC
(=O)R₄, -OC(=O)OR₄, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₄, -C
(=O)OR₄, -C(=O)R₄, -C(=O)NR₄R₅, -SR₄, -S(=O)R₄, -S
(=O)₂R₄, -S(=O)₂NR₄R₅, or a heterocycle, and R₄, R₅, and R₆ each
represent H or an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl,

(57) Abrégé : Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle X représente N ou un groupe de formule
C-R₂, P, Q, R et W représentent chacun N ou un groupe de formule C-R₃, R₁ représente H ou un alkyle, R₂ représente un alkyle, R₃
représente H ou un halogène, ou un groupe alkyle, alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅,
-NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, -NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₄, -OC(=O)R₄, -OC(=O)OR₄, -OC(=O)
ONR₄R₅, -OC(=O)SR₄, -C(=O)OR₄, -C(=O)R₄, -C(=O)NR₄R₅, -SR₄, -S(=O)R₄, -S(=O)₂R₄, -S(=O)₂NR₄R₅, ou un
hétérocycle, R₄, R₅, et R₆ représentent chacun H ou un alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalcényle, ou
hétérocycloalkyle ou aryle. Application en thérapeutique

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octanecarboxamide, leur
préparation et leur application en thérapeutique

La présente invention a pour objet des composés, ligands
des récepteurs nicotiniques. Ils sont utiles dans le
traitement ou la prévention des désordres liés à un
dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques.
Les composés de l'invention répondent à la formule générale
(I)



(I)

dans laquelle

X représente un atome d'azote ou un groupe de formule
générale C-R₂,

P, Q, R et W représentent chacun, indépendamment l'un de

l'autre, un atome d'azote ou un groupe de formule générale
C-R₃,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe
(C₁-C₆)alkyle,

R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un
groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino,
trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅,

-NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆,
-OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅,

-C(=O)OR₅, C(=O)R₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅,
-S(=O)₂NR₄R₆, ou un groupe phényle éventuellement substitué

par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes
d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy,
nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule

générale -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅,
NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅,

-OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅,
-S(=O)₂NR₄R₆,

- ou R₃ représente un groupe choisi parmi les cycles
imidazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazole,
pyrazine, triazole, quinoléine, isoquinoléine, tétrazole,
furane, thiophène, thiazole, isothiazole, oxazole,
5 isoxazole, pyrrole, tétrahydroquinoléine,
tétrahydroisoquinoléine, indole, benzimidazole,
benzofurane, dihydrobenzofurane, cinnoline, indazole,
phthalazine, triazine, isoindole, oxadiazole, thiadiazole,
furazane, benzofurazane, benzothiophène,
10 dihydrobenzothiophène, benzotriazole, benzothiazole,
benzisothiazole, benzoxazole, benzisoxazole, quinazoline,
quinoxaline, naphthyridine, dihydroquinoléine,
dihydroisoquinoléine, furopyridine, dihydrofuropyridine,
pyrrolopyridine, thiénopyridine, dihydrothiénopyridine,
15 imidazopyridine, pyrazolopyridine, oxazolopyridine,
isoxazolopyridine, isoxazolopyridine, thiazolopyridine,
isothiazolopyridine, pyrrolopyrimidine, fuopyrimidine,
dihydrofuopyrimidine, thiénopyrimidine,
dihydrothiénopyrimidine, imidazopyrimidine,
20 pyrazolopyrimidine, oxazolopyrimidine, isoxazolopyrimidine,
thiazolopyrimidine, isothiazolopyrimidine, fuopyrazine,
dihydrofuopyrazine, pyrrolopyrazine, thiénopyrazine,
dihydrothiénopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine,
oxazolopyrazine, isoxazolopyrazine, thiazolopyrazine,
25 isothiazolopyrazine, fuopyridazine, dihydrofuopyridazine,
pyrrolopyridazine, thiénopyridazine, dihydrothiénopyri-
dazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine,
oxazolopyridazine, isoxazolopyridazine, thiazolopyridazine
ou isothiazolopyridazine,
30 R₄, R₅ et R₆ représentent chacun, indépendamment l'un de
l'autre, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle
linéaire ou ramifié, (C₂-C₆)alcényle linéaire ou ramifié ou
(C₂-C₆)alcynyle linéaire ou ramifié, ou un groupe
(C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle,
35 (C₄-C₈)cycloalcényle, ou phényle,
les groupes de formules générales NR₄R₅ et NR₅R₆ pouvant
former, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe
choisi les groupes aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle,

U.
pipéridinyle, azépinyle, pipérazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pyrrolinyle, indolinyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, imidazolinyle, 3H-indolyle, quinuclidinyle et quinolizinyle.

5

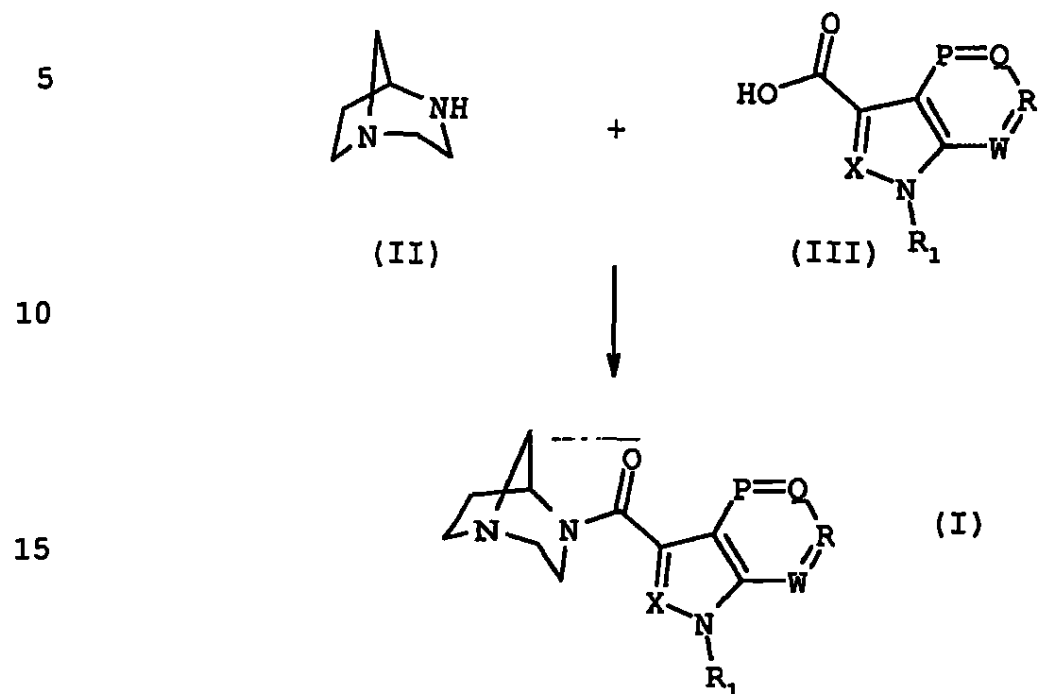
Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides, d'hydrates ou de solvats.

- 10 Les cycles de diazabicyclooctane comportant un atome de carbone asymétrique, les composés de l'invention peuvent exister à l'état d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères. Les énantiomères peuvent être séparés par des méthodes connues de l'homme du métier, telles que
- 15 séparation par cristallisation fractionnée de sels diastéréoisomères d'acides chiraux, ou séparation par chromatographie sur support chiral.

- Conformément à l'invention, on peut préparer les composés
- 20 de formule générale (I) par un procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

- On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane de formule (II) avec un composé de formule générale (III) dans laquelle X, P, Q, R, W et R₁ sont tels que définis ci-
- 25 dessus, en présence d'un agent de couplage tel que, par exemple, le N,N'-carbonyldiimidazole, dans un solvant tel que le diméthylformamide. La fonction acide carboxylique présente sur le composé de formule générale (III) peut aussi, dans une étape préalable, être transformée en
- 30 fonction chlorure d'acide, pour réagir avec le 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane dans un solvant tel que le dichloroéthane.

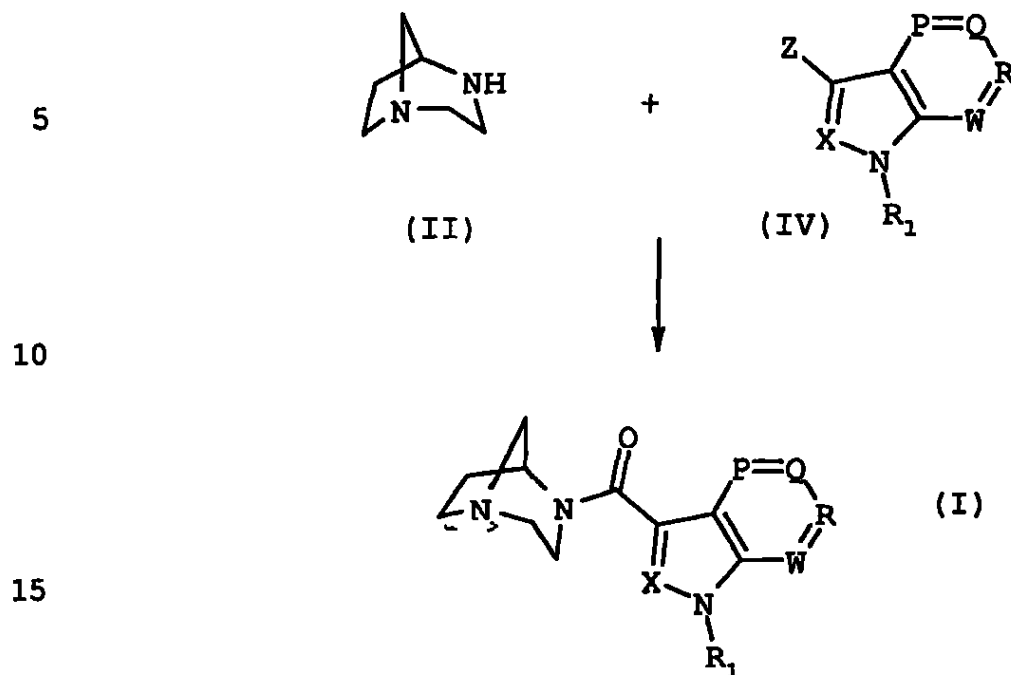
Schéma 1



20 Alternativement, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 2 qui suit.

On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane de formule (II) avec un composé de formule générale (IV), dans
25 laquelle X, P, Q, R, W et R₁ sont tels que définis ci-dessus et Z représente un atome de brome ou d'iode, en présence de monoxyde de carbone et d'un catalyseur au palladium tel que, par exemple, le bis(triphénylphosphino)-dichloropalladium, et d'une base telle que, par exemple, la
30 triéthylamine, dans un solvant tel que, par exemple, le diméthylformamide.

Schéma 2



20 Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou accessibles par des méthodes décrites dans la littérature, comme par exemple dans *Can. J. Chem.* 1988, 66, 420-8.

25 Les composés de formule générale (IV) sont disponibles dans le commerce ou accessibles par des méthodes décrites dans la littérature, comme par exemple dans *J. Het. Chem.* 1983, 475.

La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane est décrite dans *J. Med. Chem.* 1977, 20, 1333.

30 Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus. Les numéros des composés indiqués entre parenthèses dans les titres correspondent à ceux du tableau donné plus loin. Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit pas être rem-

placé par un tiret normal ou par un espace.

Exemple 1 (Composé N°2).

Chlorhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ylcarbonyl)-1H-indazole 1:1.

Dans un réacteur de 50 ml on introduit 0,165 g (1,02 mmoles) d'acide 1-H-indazole-3-carboxylique et 1 ml de chlorure de thionyle, on chauffe le mélange au reflux pendant 1 h 30 et on le concentre sous pression réduite. On ajoute alors 1,2 ml de pyridine et 0,30 g (2,67 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 h 30.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu dans 1 ml de chloroforme et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 70/30/3 d'acétate d'éthyle, méthanol et ammoniac.

On obtient 0,16 g de produit que l'on dissout dans 10 ml d'acétone avant d'ajouter 0,47 ml d'une solution 5N d'acide chlorhydrique dans l'alcool isopropylique. On collecte les cristaux obtenus (0,17g) par filtration et on les sèche sous pression réduite.

Point de fusion : 286-287°C.

25

Exemple 2 (composé N°3).

Bromhydrate de 6-chloro-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ylcarbonyl)-1H-indazole 1:1

30 Dans un réacteur de 10 ml on introduit successivement 0,25 g (0,9 mmole) de 3-iodo-6-chloro-1H-indazole, 0,09 g (0,13 mmole) de bis(triphénylphosphino)dichloropalladium, 0,25 g (2,24 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane et 0,31 ml (2,24 mmoles) de triéthylamine en solution dans 1 ml de diméthylformamide. On purge ensuite le mélange avec du monoxyde de carbone et on chauffe à 70°C pendant 8 h. On verse le milieu réactionnel dans 10 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et on extrait la

- phase aqueuse par du chloroforme. On sèche les phases organiques, on les filtre et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange
- 5 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniacque. On obtient ainsi 0,2 g de produit que l'on met en solution dans 1 ml d'alcool isopropylique pour ajouter 0,13 ml d'une solution 5N d'acide chlorhydrique dans l'alcool isopropylique.
- 10 On collecte les cristaux obtenus (0,076g) par filtration et on les sèche sous pression réduite.
Point de fusion : 285-286°C.

Exemple 3 (Composé N°1).

- 15 Bromhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ylcarbonyl)-6-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 2:1.

- Par analogie avec l'exemple 2 on fait réagir 0,7 g (3,3 mmol) de 3-bromo-6-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine avec
- 20 1,1 g (9,9 mmol) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane en présence de 0,35 g (0,5 mmol) de bis(triphénylphosphino)dichloropalladium et 2,3 ml de triéthylamine dans 10 ml de diméthylformamide dans les conditions décrites pour l'exemple 1, et on obtient 0,21 g de produit, que l'on
- 25 dissout dans 20 ml d'acétone pour ajouter 0,27 ml d'une solution 5,7N d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. On collecte les cristaux de dibromhydrate par filtration et on les sèche sous vide.
Point de fusion : 290-291°C.

Exemple 4 (composé N°4).

Bromhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ylcarbonyl)-5-fluoro-1H-indazole 2:1.

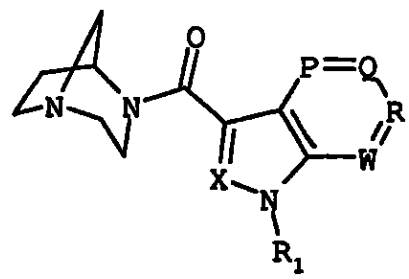
- 5 Par analogie avec l'exemple 2 on fait réagir 0,23 g (0,88 mmol) de 3-iodo-5-fluoro-1H-indazole avec 0,25 g (2,19 mmol) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane en présence de 0,092 g (0,13 mmol) de bis(triphénylphosphino)dichloro palladium et 0,3 ml de triéthylamine dans 1 ml de
- 10 diméthylformamide dans les conditions décrites pour l'exemple 2. On obtient 0,136 g de produit que l'on dissout dans 20 ml d'acétone, et on ajoute 0,18 ml d'une solution 5,7N d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. On
- 15 collecte les cristaux de dibromhydrate par filtration et on les sèche sous vide.
- Point de fusion : 283-284°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de

20 l'invention.

- Dans la colonne "Q", "Me" désigne un groupe méthyle et "Ms" désigne un groupe méthanesulfonyle.
- Dans la colonne "St.", "(+/-)" désigne un racémate, "(+)" et "(-)" désignent les énantiomères dextrogyre et lévogyre,
- 25 respectivement.
- Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate, "HCl" désigne un chlorhydrate et "ox." désigne un oxalate, ou éthanedioate.

Tableau



(I)

N°	X	P	Q	R	W	R ₁	St.	Sel	F (°C)
1	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	(+/-)	HBr	290-291
2	N	CH	CH	CH	CH	H	(+/-)	HCl	286-287
3	N	CH	CH	C-Cl	CH	H	(+/-)	HBr	285-286
4	N	CH	C-F	CH	CH	H	(+/-)	HBr	283-284
5	N	CH	CH	C-CH ₃	CH	H	(+/-)	HBr	299-300
6	N	CH	C-OMs	CH	CH	H	(+/-)	ox.	272-273
7	N	CH	C-Cl	CH	CH	H	(+/-)	-	240-241
8	N	CH	C-OMe	CH	CH	H	(+/-)	-	168-170
9	N	CH	CH	CH	N	H	(+/-)	Ox.	210-211
10	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	[α] _D ²⁰ = -73, 9 (c=0, 8 MeOH)	HCl	327-329
11	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	[α] _D ²⁰ = +70, 2 (c=1 MeOH)	HCl	328-330

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives de médicaments.

- 5 Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 253, 261 et par Hall et coll. dans *Brain Res.* 1993, 600, 127.
- 10 On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et centrifuge le surnageant à 20000 G
- 15 pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron TM dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau (buffy coat) à 40000 G
- 20 pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en suspension dans 15 ml d'eau bidistillée et on le centrifuge encore une fois à 40000 G avant de le conserver à -80°C. Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait
- 25 incuber 150 μ l de cette suspension membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 μ l de [³H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 μ l de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/B TM préalable-
- 30 ment traités avec de la polyéthylènimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 μ M ; la liaison non spécifique
- 35 représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-cytisine, puis on calcule la CI₅₀,

concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 1 et 10 μM .

5

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, 22, 564
10 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, 30, 427. On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4 °C, puis on le centrifuge
15 à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4 °C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot
20 et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.
25 Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant
30 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μl de [^3H]- α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 μl de tampon HEPES 20 mM, polyéthylèneimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 h avec de la polyéthylène-
35 imine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à

- 1 μM finale ; la liaison non spécifique représente environ 60 % de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de
- 5 $[^3\text{H}]\text{-}\alpha\text{-bungarotoxine}$, puis on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique. Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,010 et 0,10 μM .
- 10 Les CI_{50} de quelques composés spécifiques sont indiqués dans le tableau suivant.

Composé N°	$\text{CI}_{50} \alpha_7 \mu\text{M}$	$\text{CI}_{50} \alpha_4\beta_2$
1	0,056	>10
4	0,055	-
7	0,224	-

- 15 Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour les sous unités α_7 du récepteur nicotinique.

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

- 25 Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences
- 30 vasculaires (multi-infarct dementia, MDI). Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés

dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un
5 traitement curatif ou symptomatique des accidents
vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux.
Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies
psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété,
attaques de panique, comportements compulsifs et
10 obsessionnels.
Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac,
à l'alcool, aux différentes substances induisant une
dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis,
benzodiazépines.

15 Par ailleurs les composés de l'invention peuvent aussi être
utilisés pour le traitement de l'ischémie des membres
inférieurs, de l'artérite oblitérante des membres
inférieurs (PAD : peripheral arterial disease); de
20 l'ischémie cardiaque (angor stable), de l'infarctus du
myocarde, de l'insuffisance cardiaque, du déficit de
cicatrisation cutanée des patients diabétiques, des ulcères
variqueux de l'insuffisance veineuse.

25 Pour chacune des pathologies précitées, le traitement peut
se faire avec l'agent nicotinique seul et/ou en association
avec les médicaments de référence indiqués dans la
pathologie.

30 C'est pourquoi la présente invention a également pour objet
des compositions pharmaceutiques contenant une dose
efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état
de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement
acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des
35 excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme
pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique,
5 intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des
10 poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.

15 Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif,
20 micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement
25 comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehénate de glycerol, le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

30 Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par
35 du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères

spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange,
5 granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

10

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence
15 acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents
20 dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de mêmes qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la
25 température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des
30 solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

35 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération

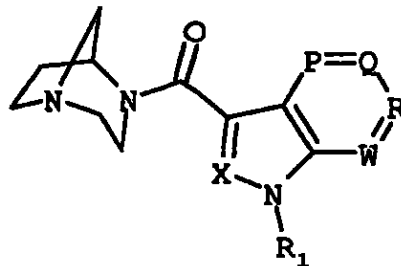
prolongée).

Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter
5 notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de
dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques
10 et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale
15 (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé, à l'état d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle

X représente un atome d'azote ou un groupe de formule générale C-R₂,

P, Q, R et W représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe de formule générale C-R₃,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle,

R₂ représente un groupe (C₁-C₆) alkyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅,

-NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, C(=O)R₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆, ou un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes

d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆,

ou bien R₃ représente un groupe choisi parmi les cycles imidazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazole, pyrazine, triazole, quinoléine, isoquinoléine, tétrazole,

- furane, thiophène, thiazole, isothiazole, oxazole, isoxazole, pyrrole, tétrahydroquinoléine, tétrahydroisoquinoléine, indole, benzimidazole, benzofurane, dihydrobenzofurane, cinnoline, indazole, 5 phtalazine, triazine, isoindole, oxadiazole, thiadiazole, furazane, benzofurazane, benzothiophène, dihydrobenzothiophène, benzotriazole, benzothiazole, benzisothiazole, benzoxazole, benzisoxazole, quinazoline, quinoxaline, naphtyridine, dihydroquinoléine, 10 dihydroisoquinoléine, furopyridine, dihydrofuropyridine, pyrrolopyridine, thiénopyridine, dihydrothiénopyridine, imidazopyridine, pyrazolopyridine, oxazolopyridine, isoxazolopyridine, isoxazolopyridine, thiazolopyridine, isothiazolopyridine, pyrrolopyrimidine, furopyrimidine, 15 dihydrofuropyrimidine, thiénopyrimidine, dihydrothiénopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, oxazolopyrimidine, isoxazolopyrimidine, thiazolopyrimidine, isothiazolopyrimidine, furopyrazine, dihydrofuropyrazine, pyrrolopyrazine, thiénopyrazine, 20 dihydrothiénopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, oxazolopyrazine, isoxazolopyrazine, thiazolopyrazine, isothiazolopyrazine, furopyridazine, dihydrofuropyridazine, pyrrolopyridazine, thiénopyridazine, dihydrothiénopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, 25 oxazolopyridazine, isoxazolopyridazine, thiazolopyridazine ou isothiazolopyridazine,
- R_4 , R_5 et R_6 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle linéaire ou ramifié, (C_2-C_6) alcényle linéaire ou ramifié ou 30 (C_2-C_6) alcynyle linéaire ou ramifié, ou un groupe (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_3-C_8) cycloalkyl (C_1-C_3) alkyle, (C_4-C_8) cycloalcényle, ou phényle,
- les groupes de formules générales NR_4R_5 et NR_5R_6 pouvant former, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe 35 choisi les groupes aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, pipérazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pyrrolinyle, indolinyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, imidazolinyle, 3H-indolyle, quinuclidinyle

et quinolizinyne,
à l'état de base, de solvat ou de sel d'addition à un
acide.

5 2. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un
composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle
contient un composé selon la revendication 1, associé à un
10 excipient.

4. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour
la préparation d'un médicament destiné au traitement des
troubles dus aux altérations cognitives et attentionnelles
15 ou des troubles moteurs, des troubles neurologiques,
psychiatriques ou destiné à la prévention des symptômes dus
au sevrage aux substances induisant une dépendance ou
destiné au traitement des pathologies cardiaques,
vasculaires, artérielles et veineuses.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
25 Agosto 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2005/077955 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷.
C07D 487/08, 519/00,
A61K 31/416, 31/551, A61P 25/00, 9/00

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2005/000027

(22) Fecha de presentación internacional
7 Enero 2005 (07 01 2005)

(25) Idioma de la presentación
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad
0400390 16 Enero 2004 (16 01 2004) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE UU) SANOFI-AVENTIS [FR/FR], 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE UU) GALLI,
Frédéric [FR/FR], 6, avenue de Rueil, F-92420 Vaucresson
(FR) LECLERC, Odile [FR/FR], 11, rue Winston Churchill,
F-91300 Massy (FR) LOCHEAD, Alistair [GB/FR], 95, rue
de Paris, F-94220 Charenton le Pont (FR)

(74) Agentes. LUDWIG, Jacques; Sanofi-Aventis, 174, avenue de
France, FR-75013 Paris (FR)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible) AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

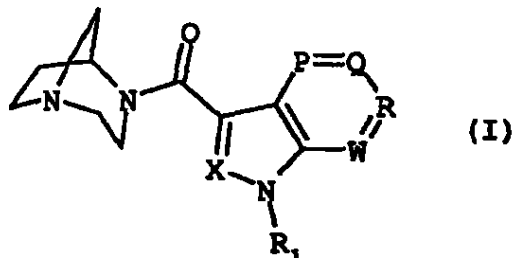
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible) ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada.

— Con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparecen al comienzo de cada Índice regular del Boletín PCT

(54) Título: DERIVADOS DE 1,4-DIAZABICICLO(3 2 1)OCTANOCARBOXAMIDA, SU PREPARACIÓN Y SU
APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(57) Resumen:

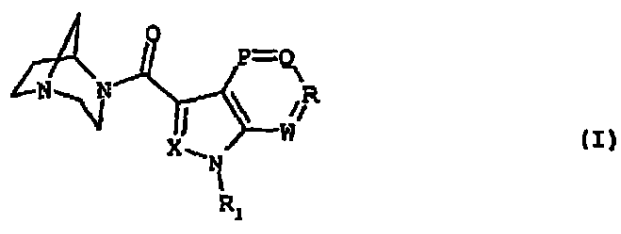
Compuestos que responden a la fórmula general (I) en la que X
representa N o un grupo de fórmula C-R₂, P, Q, R y W
representan cada uno N o un grupo de fórmula C-R₃, R₁
representa H o un alquilo, R₂ representa un alquilo, R₃
representa un H o un halógeno o un grupo alquilo, alcoxi, nitro,
amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR₄R₅, -
NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅,
NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₄, -OC(=O)R₄, -OC(=O)OR₄, -OC
(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₄, -C(=O)OR₄, C(=O)R₄, -C(=O)
NR₄R₅, SR₄, -S(=O)R₄, -S(=O)₂R₄, -S(=O)₂NR₄R₅, o un
heterociclo, R₄, R₅ y R₆ representan cada uno un H o un alquilo,
alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo
o heterocicloalquilo o anillo Aplicación en terapéutica

WO 2005/077955 A1

Derivados de la 1,4-diazabícciclo[3.2.1]octanocarboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

La presente invención tiene como objetivo compuestos, ligandos
5 de los receptores nicotínicos. Son útiles en el tratamiento o la prevención de los trastornos ligados a una disfunción de los receptores nicotínicos.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):



10

en la que:

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R₂,

15 P, Q, R y W representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R₃,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆),

R₂ representa un grupo alquilo (C₁-C₆),

R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, amino, trifluorometilo,

20 ciano, o de fórmula general -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, C(=O)R₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de

25 halógeno y los grupos alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆,
30 o R₃ representa un grupo elegido entre los ciclos imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazol, pirazina, triazol, quinoleina, isoquinoleina, tetrazol, furano, tiofeno, tiazol,

isotiazol, oxazol, isoxazol, pirrol, tetrahydroquinoleina,
 tetrahydroisoquinoleina, indol, bencimidazol, benzofurano,
 dihidrobenzofurano, quinolina, indazol, ftalazina, triazina,
 isoindol, oxadiazol, tiadiazol, furazano, benzofurazano,
 5 benzotiofeno, dihidrobenzotiofeno, benzotriazol, benzotiazol,
 benzoisotiazol, benzoxazol, benzoisoxazol, quinazolina,
 quinoxalina, naftiridina, dihidroquinoleina,
 dihidroisoquinoleina, furopiridina, dihidrofuropiridina;
 pirrolopiridina, tienopiridina, dihidrotienopiridina,
 10 imidazopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina,
 isoxazolopiridina, tiazolopiridina, isotiazolopiridina,
 pirrolopirimidina, furopirimidina, dihidrofuropirimidina,
 tienopirimidina, dihidrotienopirimidina, imidazopirimidina,
 pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, isoxazolopirimidina,
 15 tiazolopirimidina, isotiazolopirimidina, fuopirazina,
 dihidrofuopirazina, pirrolopirazina, tienopirazina,
 dihidrotienopirazina, imidazopirazina, pirazolopirazina,
 oxazolopirazina, isoxazolopirazina, tiazolopirazina,
 isotiazolopirazina, fuopiridazina, dihidrofuopiridazina,
 20 pirrolopiridazina, tienopiridazina, dihidrotienopiridazina,
 imidazopiridazina, pirazolopiridazina, oxazolopiridazina,
 isoxazolopiridazina, tiazolopiridazina o isotiazolopiridazina,

R_4 , R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente el uno del
 25 otro, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o
 ramificado, alquenilo (C_2-C_6) lineal o ramificado o alquililo (C_2-
 C_6) lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo (C_3-C_8),
 cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_3), cicloalquenilo (C_4-C_8), o
 fenilo,

30 pudiendo los grupos de fórmulas generales NR_4R_5 y NR_5R_6 formar con
 el átomo de nitrógeno que les soporta, un grupo elegido entre
 los grupos aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo,
 piperidinilo, azepínilo, piperazinilo, morfolínilo,
 35 tiomorfolínilo, pirrolínilo, indolinilo, pirazolinilo,

pirazolidinilo, imidazolinilo, 3H-indolilo, quinuclidinilo y quinolizininilo.

Los compuestos de la invención pueden existir en el estado de bases o de sales de adición a ácidos, de hidratos o de solvatos.

Como los ciclos de diazabicyclooctano comprenden un átomo de carbono asimétrico, los compuestos de la invención pueden existir en el estado de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros. Los enantiómeros se pueden separar por métodos conocidos por el profesional, tales como separación por cristalización fraccionada de sales diastereoisómeras de ácidos quirales o separación por cromatografía sobre soporte quiral.

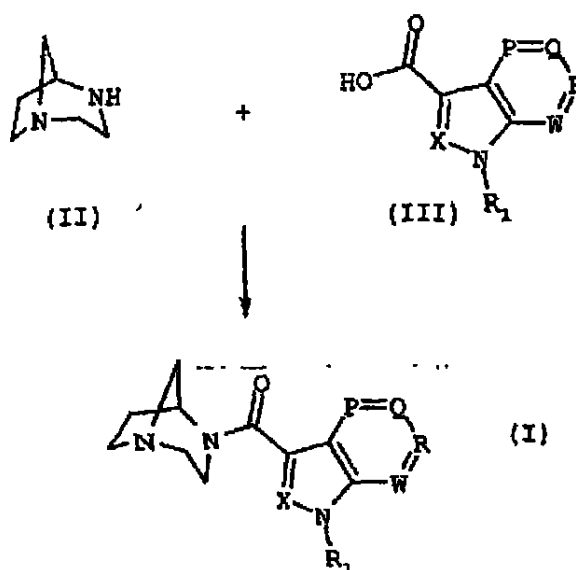
Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por un procedimiento ilustrado por el siguiente esquema 1.

Se hace reaccionar el 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano de fórmula (II) con un compuesto de fórmula general (III) en la que X, P, Q, R, W y R₁ son tales como se han definido anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, el N,N'-carbonyldi-imidazol, en un disolvente tal como la dimetilformamida. La función ácido carboxílico presente en el compuesto de fórmula general (III) también se puede transformar, en una etapa previa, en una función cloruro de ácido, para reaccionar con el 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano en un disolvente tal como el dicloroetano.

30

35

Esquema 1



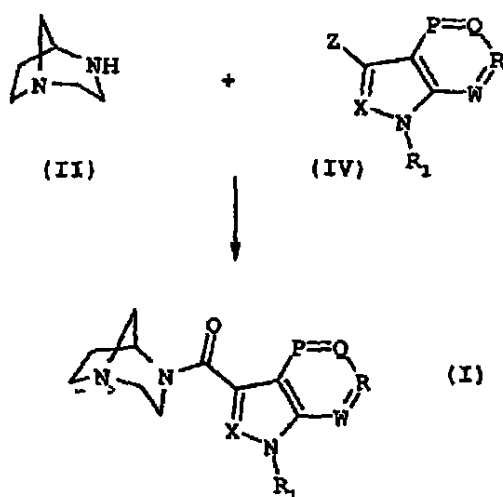
Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I) se
 5 pueden preparar por un procedimiento ilustrado en el siguiente
 esquema 2.

Se hace reaccionar el 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano de fórmula
 (II) con un compuesto de fórmula general (IV), en la que X , P ,
 Q , R , W y R_1 , son tales como se han definido anteriormente y Z
 10 representa un átomo de bromo o de yodo, en presencia de monóxido
 de carbono y un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, el
 bis(trifenilfosfino)-dicloropaladio, y de una base tal como, por
 ejemplo, la trietilamina, en un disolvente tal como, por
 ejemplo, la dimetilformamida.

15

20

Esquema 2



Los compuestos de fórmula general (III) están disponibles en el
 5 comercio o son accesibles por métodos descritos en la
 bibliografía, como por ejemplo en *Can. J. Chem.* 1988, **66**, 420-8.

Los compuestos de fórmula general (IV) están disponibles en el
 comercio o son accesibles por métodos descritos en la
 10 bibliografía, como por ejemplo en *J. Het. Chem* 1983, 475. La
 preparación del 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano está descrito en
J. Med. Chem. 1977, **20**, 1333.

Los siguiente ejemplos ilustran con detalle la preparación de
 15 algunos compuestos según la invención. Los microanálisis
 elementales y los espectros IR y RMN confirman las estructuras
 de los compuestos obtenidos. Los números de los compuestos
 indicados entre paréntesis en los títulos corresponden a los de
 la tabla dada más adelante. En los nombres de los compuestos,
 20 el guión "-" forma parte de la palabra, y el guión "-" no sirve
 más que para el corte al final de la línea; se debe suprimir en
 ausencia de corte, y no se debe reemplazar por un guión normal o
 por un espacio.

Ejemplo 1 (Compuesto N° 2)

Hidrocloreto de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ilcarbonil)-1H-indazol 1:1.

- 5 En un reactor de 50 ml se introducen 0,165 g (1,02 mmoles) de ácido 1-H-indazol-3-carboxílico y 1 ml de cloruro de tionilo, se calienta la mezcla a reflujo durante 1 h 30 min. y se concentra a presión reducida. Se añaden entonces 1,2 ml de piridina y 0,30 g (2,67 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano y se
10 calienta la mezcla a reflujo durante 1 h 30 min.

Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en 1 ml de cloroformo y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una
15 mezcla 70/30/3 de acetato de etilo, metanol y amoníaco.

Se obtienen 0,16 g de producto que se disuelven en 10 ml de acetona antes de añadir 0,47 ml de una disolución 5N de ácido clorhídrico en alcohol isopropílico. Se recogen los cristales
20 obtenidos (0,17 g) por filtración y se secan a presión reducida. Punto de fusión: 286-287°C.

Ejemplo 2 (Compuesto N° 3)

Hidrobromuro de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ilcarbonil)-1H-indazol 1:1.
25

En un reactor de 10 ml se introducen sucesivamente 0,25 g (0,9 mmoles) de 3-yodo-6-cloro-1H-indazol, 0,09 g (0,13 mmoles) de bis (trifenilfosfino)dicloropaladio, 0,25 g (2,24 mmoles) de
30 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano y 0,31 ml (2,24 mmoles) de trietilamina en disolución en 1 ml de dimetilformamida. Se purga a continuación la mezcla con monóxido de carbono y se calienta a 70°C durante 8 h. Se vierte el medio de reacción en 10 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae la
35 fase acuosa con cloroformo. Se secan las fases orgánicas, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el

residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10/1 de cloroformo, metanol y amoníaco. Se obtienen así 0,2 g de producto que se disuelven en 1 ml de alcohol isopropílico para añadir después 0,13 ml de una
5 disolución 5N de ácido clorhídrico en alcohol isopropílico. Se recogen los cristales obtenidos (0,076 g) por filtración y se secan a presión reducida.
Punto de fusión: 285-286°C.

10 Ejemplo 3 (Compuesto N.º 1)

Hidrobromuro de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ilcarbonil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 2:1.

Por analogía con el ejemplo 2 se hacen reaccionar 0,7 g (3,3
15 mmoles) de 3-bromo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina con 1,1 g (9,9 moles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano en presencia de 0,35 g (0,5 mmoles) de bis(trifenilfosfino)dicloro-paladio y 2,3 ml de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida en las condiciones descritas para el ejemplo 1, y se obtienen 0,21 g de
20 producto, que se disuelven en 20 ml de acetona para añadir después 0,27 ml de una disolución 5,7N de ácido bromhídrico en ácido acético. Se recogen los cristales de dihidrobromuro por filtración y se secan a vacío.
Punto de fusión: 290-291°C.

25

Ejemplo 4 (Compuesto N.º 4)

Hidrobromuro de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ilcarbonil)-5-fluoro-1-H-indazol 2:1.

30 Por analogía con el ejemplo 2 se hacen reaccionar 0,23 g (0,88 mmoles) de 3-yodo-5-fluoro-1H-indazol con 0,25 g (2,19 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano en presencia de 0,092 g (0,13 mmoles) de bis (trifenilfosfino)dicloro paladio y 0,3 ml de trietilamina en 1 ml de dimetilformamida en las condiciones
35 descritas para el ejemplo 2. Se obtienen 0,136 g de producto que se disuelve en 20 ml de acetona, y se añaden 0,18 ml de una

disolución 5,7N de ácido bromhídrico en ácido acético. Se
recogen los cristales de dihidrobromuro por filtración y se
secan a vacío.

Punto de fusión: 283-284°C.

5

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las
propiedades físicas de algunos compuestos de la invención.
En la columna "Q", "Me" designa un grupo metilo y "Ms" designa
un grupo metanosulfonilo.

10 En la columna "Est.", "(+/-)" designa un racemato, "(+)" y "(-)"
designan los enantiómeros dextrógiro y levógiro,
respectivamente.

En la columna "Sal", "-" designa un compuesto en el estado de
base, "HBr" designa un hidrobromuro, "HCl" designa un

15 hidrocioruro y "ox." designa un oxalato, o etanodioato.

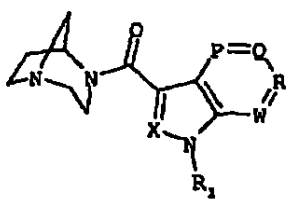
20

25

30

35

Tabla



(I)

N°	X	P	Q	R	W	R ₁	Est.	Sal	F (°C)
1	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	(+/-)	HBr	290-291
2	N	CH	CH	CH	CH	H	(+/-)	HCl	286-287
3	N	CH	CH	C-Cl	CH	H	(+/-)	HBr	285-286
4	N	CH	C-F	CH	CH		(+/-)	HBr	283-284
5	N	CH	CH	C-CH ₃	CH	H	(+/-)	HBr	299-300
6	N	CH	C-OMs	CH	CH	H	(+/-)	ox.	272-273
7	N	CH	C-Cl	CH	CH	H	(+/-)	-	240-241
8	N	CH	C-OMe	CH	CH	H	(+/-)	-	168-170
9	N	CH	CH	CH	N	H	(+/-)	ox.	210-211
10	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	[α] _D ²⁰ = -73,9 (c=0,8 MeOH)	HCl	327-329
11	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	[α] _D ²⁰ = +70,2 (c=1 MeOH)	HCl	328-330

5 Los compuestos de la invención han sido objetivo de ensayos farmacológicos que han demostrado su interés como sustancias activas de medicamentos.

10 Así se ha estudiado en relación con su afinidad por los receptores nicotínicos que contienen la subunidad α₄β₂ según los métodos descritos por Anderson y Arneric en *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 253, 261 y por Hall et coll. en *Brain Res.* 1993, 600, 127. Se decapitan ratas macho Sprague Dawley de 150 a 200 g y se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se homogeneiza en

15 volúmenes de una disolución de sacarosa 0,32M a 4°C, y luego se centrifuga a 1.000 G durante 10 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante a 20.000 G durante 20 min a 4°C. Se recupera el precipitado y se homogeneiza
5 mediante un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, y luego se centrifuga a 8.000 G durante 20 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante y el concentrado leucoplaquetario "buffy coat" a 40.000 G durante 20 min, se recupera el precipitado, se vuelve a poner en
10 suspensión en 15 ml de agua bidestilada y se centrifuga una vez más a 40.000 G antes de conservarlo a -80°C. El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se pone en suspensión en 3 volúmenes de tampón. Se incuban 150 µl de esta suspensión de membrana a 4°C durante 120 min en presencia de 100
15 µl de [³H]-citisina 1 nM en un volumen final de 500 µl de tampón, en presencia o en ausencia de compuesto que se va a ensayar. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/B™ previamente tratados con polietilenimina, se lavan los filtros con dos veces 5 ml de tampón a 4°C, y se mide la radioactividad
20 retenida en el filtro por gammagrafía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de (-)-nicotina a 10µM; la unión no específica representa 75 a 85% de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición de la unión
25 específica de [³H]-citisina, y luego se calcula la CI₅₀, concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión específica.

Las CI₅₀ de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 1 y 10 µM.

30

Los compuestos de la invención se han estudiado también en relación con su afinidad por los receptores nicotínicos que contienen la subunidad α₇, según los métodos descritos por Mark y Collins en *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, 22, 564 y por Marks et
35 coll. en *Mol. Pharmacol.* 1986, 30, 427. Se decapitan ratas macho OFA de 150 a 200 g, se extrae rápidamente la totalidad del

cerebro, se homogeneiza mediante un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de una disolución de sacarosa 0,32M a 4 °C, y luego se centrifuga a 1.000 G durante 10 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante a 8.000 G durante 20 min a 4°C. Se recupera el precipitado y se homogeneiza mediante un triturador Polytron TM en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, y luego se centrifuga a 8.000 G durante 20 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante y el concentrado leucoplaquetario "buffy coat" a 40.000 G durante 20 min. Se recupera el precipitado, se vuelve a poner en suspensión con 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C y se centrifuga una vez más a 40.000 G durante 20 min antes de conservarlo a -80°C.

El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se pone en suspensión en 5 volúmenes de tampón. Se preincuban 150 µl de esta suspensión de membrana a 37°C durante 30 min, en oscuridad, en presencia o ausencia del compuesto que se va a ensayar. Luego las membranas se incuban durante 60 min a 37°C, en oscuridad, en presencia de 50 µl de [³H]-α-bungarotoxina 1nM en un volumen final de 250 µl de tampón HEPES 20mM, polietilenimina 0,05%. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/C™ previamente tratados durante 3 h con polietilenimina al 0,05%. Se lavan los filtros con dos veces 5 ml de tampón a 4°C y se mide la radioactividad retenida en cada filtro por gammagrafía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de α-bungarotoxina 1µM final; la unión no específica representa aproximadamente el 60% de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición de la unión específica de [³H] -α-bungarotoxina, y luego se calcula la CI₅₀, concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión específica. Las CI₅₀ de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 0,010 y 0,10 µM.

Las CI₅₀ de algunos compuestos específicos se indican en la siguiente tabla.

Compuesto N°	CI ₅₀ α ₇ μM	CI ₅₀ α ₄ β ₂
1	0,056	>10
4	0,055	-
7	0,224	-

5 Los resultados anteriores muestran que los compuestos de la invención son ligandos selectivos para las subunidades α₇ del receptor nicotínico.

10 Los resultados de los diferentes ensayos sugieren la utilización de los compuestos en el tratamiento o la prevención de los trastornos ligados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente a nivel del sistema nervioso central.

15 Estos trastornos comprenden alteraciones cognitivas, más específicamente mnésicas, pero también de atención, ligadas a la enfermedad de Alzheimer, al envejecimiento patológico (*Age Associated Memory Impairment*, AAMI), al síndrome Parkinsoniano, a la trisomia 21 (Síndrome de Down), al síndrome alcohólico de
20 Korsakoff, a las demencias vasculares (*multi-infarct dementia*, MDI). Los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de los trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson o en otras enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette,
25 la disquinesia tardía y la hiperquinesia. Los compuestos de la invención también pueden constituir un tratamiento curativo o sintomático de los accidentes vasculares cerebrales y de los episodios hipóxicos cerebrales. También se pueden utilizar en las patologías psiquiátricas: esquizofrenia, depresión,
30 ansiedad, ataques de pánico, comportamientos compulsivos y obsesivos.

También pueden prevenir los síntomas debidos a la abstinencia del tabaco, del alcohol y de las diferentes sustancias que inducen una dependencia, tales como la cocaína, LSD, cannabis o benzodiazepinas.

5

Por otra parte los compuestos de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de la isquemia de los miembros inferiores, arteritis obliterante de los miembros inferiores (PAD: *peripheral arterial disease*), isquemia cardiaca (angor
10 stable), infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, déficit de cicatrización cutánea de los pacientes diabéticos o úlceras varicosas por insuficiencia venosa.

Para cada una de las patologías anteriormente citadas, el
15 tratamiento se puede hacer con el agente nicotínico solo y/o en asociación con los medicamentos de referencia indicados en la patología.

Por eso, la presente invención también tiene como objetivo
20 composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, en el estado de base o de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable, y en mezcla, eventualmente, con excipientes convenientes.

25 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden
30 destinar, por lo tanto, a la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal o intraocular.

Las formas unitarias de administración pueden ser, por ejemplo,
35 comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones o suspensiones orales o inyectables, parches transdérmicos

(«patch») o supositorios. Para la administración tópica se pueden considerar pomadas, lociones y colirios.

5 Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

10 Para preparar comprimidos se añade al principio activo, micronizado o no, un vehículo farmacéutico que puede estar compuesto por diluyentes, como por ejemplo la lactosa, la celulosa microcristalina o el almidón, y adyuvantes de formulación como los aglomerantes, (polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), agentes de fluidez como la sílice, lubricantes como el estearato de magnesio, ácido
15 esteárico, tribehenato de glicerol o estearilfumarato de sodio. Se pueden añadir también agentes humectantes o tensioactivos tal como laurilsulfato de sodio.

20 Las técnicas de realización pueden ser la compresión directa, la granulación seca, la granulación húmeda o la fusión en caliente. Los comprimidos pueden estar al descubierto, recubiertos como grageas, por ejemplo con sacarosa, o recubiertos con diferentes polímeros u otras materias apropiadas. Se pueden concebir para permitir una liberación rápida, retardada o prolongada del
25 principio activo gracias a matrices poliméricas o a polímeros específicos utilizados en el recubrimiento.

30 Para preparar cápsulas se mezcla el principio activo con vehículos farmacéuticos secos (mezcla sencilla, granulación seca o húmeda, o fusión en caliente), líquidos o semi-sólidos. Las cápsulas pueden ser duras o blandas, recubiertas, de manera que tengan una actividad rápida, prolongada o retardada (por ejemplo para una forma entérica).

35 Una composición en forma de jarabe o de elixir o para la administración en forma de gotas puede contener el principio

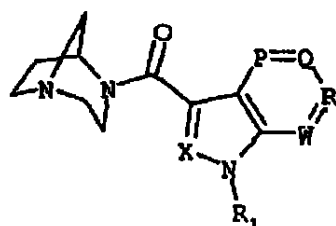
activo conjuntamente con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparabén o propilparabén como antiséptico, un agente de sabor y un colorante.

- 5 Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes, o agentes dispersantes como la polivinilpirrolidona, lo mismo que con edulcorantes y agentes correctores del gusto.
- 10 Para la administración rectal, se recurre a supositorios preparados con aglomerantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo mantequilla de cacao o polietilenglicoles.
- 15 Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas o disoluciones estériles inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.
- 20 El principio activo puede formularse igualmente en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o varios soportes o aditivos, o bien con una matriz polímera o con una ciclodextrina (parches transdérmicos, formas de liberación prolongada).
- 25 Las composiciones tópicas según la invención comprenden un medio compatible con la piel. Pueden presentarse principalmente en forma de disoluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas, geles, emulsiones agua-en-aceite o aceite-en-agua que tienen el
- 30 aspecto de una crema o de un gel, microemulsiones, aerosoles, o también en forma de dispersiones vesiculares que contienen lípidos iónicos y/o no iónicos. Estas formas galénicas se preparan según los métodos habituales de los campos considerados.
- 35

Finalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener, además de un compuesto de fórmula general (I), otros principios activos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicadas anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, en el estado de enantiómero puro o de mezcla de enantiómeros, que responde a la fórmula general (I)



(I)

5

en la que:

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R₂,

10 P, Q, R y W representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R₃,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆),

R₂ representa un grupo alquilo (C₁-C₆),

R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -

15 NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, C(=O)R₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de

20 halógeno y los grupos alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆,

25 o bien R₃ representa un grupo elegido entre los ciclos imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazol, pirazina, triazol, quinoleína, isoquinoleína, tetrazol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirrol, tetrahydroquinoleína, tetrahydroisoquinoleína, indol, bencimidazol, benzofurano,

30 dihydrobenzofurano, quinolina, indazol, ftalazina, triazina, isoindol, oxadiazol, tiadiazol, furazano, benzofurazano,

- benzotiofeno, dihidrobenzotiofeno, benzotriazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzoxazol, benzoisoxazol, quinazolina, quinoxalina, naftiridina, dihidroquinoleina, dihidroisoquinoleina, fuopiridina, dihidrofuopiridina,
- 5 pirrolopiridina, tienopiridina, dihidrotienopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, isoxazolopiridina, isoxazolopiridina, tiazolopiridina, isotiazolopiridina, pirrolopirimidina, fuopirimidina, dihidrofuopirimidina, tienopirimidina, dihidrotienopirimidina,
- 10 imidazopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, isoxazolopirimidina, tiazolopirimidina, isotiazolopirimidina, fuopirazina, dihidrofuopirazina, pirrolopirazina, tienopirazina, dihidrotienopirazina, imidazopirazina, pirazolopirazina, oxazolopirazina, isoxazolopirazina,
- 15 tiazolopirazina, isotiazolopirazina, fuopiridazina, dihidrofuopiridazina, pirrolopiridazina, tienopiridazina, dihidrotienopiridazina, imidazopiridazina, pirazolopiridazina, oxazolopiridazina, isoxazolopiridazina, tiazolopiridazina o isotiazolopiridazina,
- 20 R_4 , R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6) lineal o ramificado o alquínilo (C_2-C_6) lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_3), cicloalquenilo (C_4-C_8) o
- 25 fenilo,
- puediendo los grupos de fórmulas generales NR_4R_5 y NR_5R_6 formar con el átomo de nitrógeno que les soporta, un grupo elegido entre los grupos aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, morfolinilo,
- 30 tiomorfolinilo, pirrolinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, 3H-indolilo, quinuclidinilo y quinolizininilo,
- en el estado de base, solvato o sal de adición a un ácido.

- 35 2. Medicamento, caracterizado porque consiste en un compuesto según la reivindicación 1.

3. Composición farmacéutica, caracterizada porque contiene un compuesto según la reivindicación 1, asociado a un excipiente.

5

4. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos debidos a las alteraciones cognitivas y de atención o de trastornos motores, o de trastornos neurológicos o psiquiátricos o destinado a la prevención de síntomas debidos a la abstinencia de las sustancias que inducen una dependencia o destinado al tratamiento de patologías cardíacas, vasculares, arteriales y venosas.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PC1/rK2005/000027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/08 C07D519/00 A61K31/416 A61K31/551 A61P25/00
A61P9/00

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)

EPO-Internal, 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 01/92261 A (SANOFI SYNTHELABO ; SAMSON AXELLE (FR); GALLI FREDERIC (FR); LOCHHEAD A) 6 December 2001 (2001-12-06) the whole document	1-4
A	WO 03/044018 A (O'DONNELL CHRISTOPHER J ; NEUROGEN CORP (US); GHOSH MANUKA (US); MAYNA) 30 May 2003 (2003-05-30) claims; examples	1-4
A	WO 99/42465 A (BROMIDGE STEVEN MARK ; SERAFINOWSKA HALINA TERESA (GB); SMITHKLINE BEE) 26 August 1999 (1999-08-26) claims; example 5	1-4
	-/-	

☒ 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

4 May 2005

Date of mailing of the international search report

23/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/000027

41

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0192261	A	06-12-2001	FR 2809730 A1	07-12-2001
			AT 267202 T	15-06-2004
			AU 6404401 A	11-12-2001
			DE 60103395 D1	24-06-2004
			EP 1289988 A1	12-03-2003
			WO 0192261 A1	06-12-2001
			HU 0302193 A2	28-11-2003
			JP 2003535091 T	25-11-2003
			TW 541307 B	11-07-2003
			US 2003153574 A1	14-08-2003
WO 03044018	A	30-05-2003	AU 2002366092 A1	10-06-2003
			BR 0214301 A	13-10-2004
			CA 2467542 A1	30-05-2003
			EP 1453831 A1	08-09-2004
			WO 03044018 A1	30-05-2003
			US 6673811 B1	06-01-2004
WO 9942465	A	26-08-1999	CA 2321278 A1	26-08-1999
			WO 9942465 A2	26-08-1999
			EP 1066288 A2	10-01-2001
			JP 2002504484 T	12-02-2002
WO 9611929	A	25-04-1996	WO 9611929 A1	25-04-1996
FR 2845388	A	09-04-2004	FR 2845388 A1	09-04-2004
			AU 2003283500 A1	04-05-2004
			WO 2004033456 A2	22-04-2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2005/000027A CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
IPC 7 C07D487/08 C07D519/00 A61K31/416 A61K31/551 A61P25/00
A61P9/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	WO 01/92261 A (SANOFI SYNTHELABO ; SAMSON AXELLE (FR); GALLI FREDERIC (FR) ; LOCHEAD A) 6 Diciembre 2001 (2001-12-06) el documento completo	1-4
A	WO 03/044018 A (O'DONNELL CHRISTOPHER J ; NEUROGEN CORP (US); GHOSH MANUKA (US); MAYNA) 30 Mayo 2003 (2003-05-30) Reivindicaciones; ejemplos	1-4
A	WO 99/42465 A (BROMIDGE STEVEN MARK ; SERAFINOWSKA HALINA TERESA (GB); SMITHKLINE BEE) 26 Agosto 1999 (1999-08-26) reivindicaciones; ejemplo 5 ----- -/-	1-4

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de los documentos citados:

- "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante
- "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior
- "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante, la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

4 Mayo 2005

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

23/05/2005

Nombre y dirección postal de la ISA
Oficina Europea de Patentes, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HL Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bosma, P

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familia de patentes

Nº de solicitud internacional
PCT/FR2005/000027

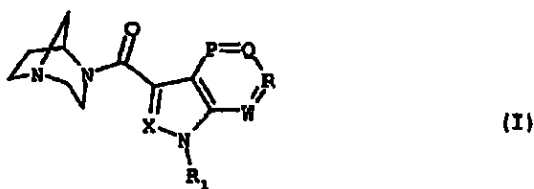
43

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0192261	A	06-12-2001	FR 2809730 A1	07-12-2001
			AT 267202 T	15-06-2004
			AU 6404401 A	11-12-2001
			DE 60103395 D1	24-06-2004
			EP 1289988 A1	12-03-2003
			WO 0192261 A1	06-12-2001
			HU 0302193 A2	28-11-2003
			JP 2003535091 T	25-11-2003
			TW 541307 B	11-07-2003
			US 2003153574 A1	14-08-2003
WO 03044018	A	30-05-2003	AU 2002366092 A1	10-06-2003
			BR 0214301 A	13-10-2004
			CA 2467542 A1	30-05-2003
			EP 1453831 A1	08-09-2004
			WO 03044018 A1	30-05-2003
			US 6673811 B1	06-01-2004
WO 9942465	A	26-08-1999	CA 2321278 A1	26-08-1999
			WO 9942465 A2	26-08-1999
			EP 1066288 A2	10-01-2001
			JP 2002504484 T	12-02-2002
WO 9611929	A	25-04-1996	WO 9611929 A1	25-04-1996
FR 2845388	A	09-04-2004	FR 2845388 A1	09-04-2004
			AU 2003283500 A1	04-05-2004
			WO 2004033456 A2	22-04-2004

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 22) Fecha de solicitud (30) Pnondad (31) 0400390 (32) 16/01/04 (33) FR (51) Int Cl: C07D 487/08 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) FRÉDÉRIC GALLI Y OTROS (74) Apoderado EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional 16/08/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 07/01/2005 No de solicitud PCT/FR2005/000027 (87) Publicación internacional Fecha. 25/08/2005 N° publicación WO 2005/077955 A1	
(54) Titulo DERIVADOS DE LA 1,4-DIAZABICICLO[3.2.L]OCTANOCARBOXAMIDA,SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA	

Reivindicación(es)

1 Compuesto, en el estado de enantiómero puro o de mezcla de enantiómeros, que responde a la fórmula general (I)



en la que.
X representa un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R₂,
P, Q, R y W representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R₃,
R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆),
R₂ representa un grupo alquilo (C₁-C₆),
R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O) NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, C(=O) R₅, -C(=O) NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o vanos grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆, o bien R₃ representa un grupo elegido entre los ciclos imidazol, pindina, pindazina, pirimidina, pirazol, pirazina,

triazol, quinoleina, isoquinoleina, tetrazol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirrol, tetrahydroquinoleina, tetrahydroisoquinoleina, indol, bencimidazol, benzofurano, dihydrobenzofurano, quinolina, indazol, ftalazina, triazina, isoindol, oxadiazol, tiadiazol, furazano, benzofurazano, benzotiofeno, dihydrobenzotiofeno, benzotriazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzoxazol, benzoisoxazol, quinazolina, quinoxalina, naftundina, dihydroquinoleina, dihydroisoquinoleina, furopindina, dihydrofuropindina, piropiridina, tienopiridina, dihydrotienopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, oxazolopindina, isoxazolopindina, isoxazolopindina, tiazolopindina, isotiazolopindina, piropirimidina, furopirimidina, dihydrofuropirimidina, tienopirimidina, dihydrotienopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, isoxazolopirimidina, tiazolopirimidina, isotiazolopirimidina, furopirazina, dihydrofuropirazina, piropirazina, tienopirazina, dihydrotienopirazina, imidazopirazina, pirazolopirazina, oxazolopirazina, isoxazolopirazina, tiazolopirazina, isotiazolopirazina, furopindazina, dihydrofuropindazina, piropindazina, tienopirindazina, dihydrotienopindazina, imidazopindazina, pirazolopindazina, oxazolopindazina, isoxazolopindazina, tiazolopindazina o isotiazolopindazina,
R₄, R₅ y R₆ representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₆) lineal o ramificado o alquinilo (C₂-C₆) lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₃), cicloalquenilo (C₄-C₈) o fenilo, pudiendo los grupos de fórmulas generales NR₄R₅ y NR₅R₆ formar con el átomo de nitrógeno que les soporta, un grupo elegido entre los grupos azindinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tomorfolinilo, pirrolinilo, indolinilo, pirazolinilo,

Expediente No		06-068281	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

CONTIENE ART. FINAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-068281- -00000-0000
Fec. 2006-07-13 17.23 16 Dep 2020 NUECREACIONES
Tia 11 PATENTEIYII
Cve 378 FASCNACIONALI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,188
FECHA : JULIO 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54928396	04/07/2006	45,727,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

N: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

660 14775 841 012-2

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

● DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

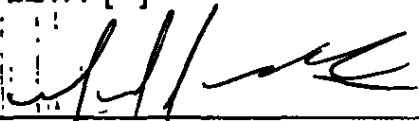
INCOMPLETA ☐

● ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha

11 3 JUL. 2006

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

48

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C MERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

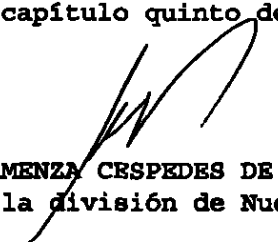
REFERENCIA	Radicación No.	6 68281
	Solicitud internacional	FR2005/000027
	Fecha inicio fase nacional	16/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10197

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.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 _____
adpal 08 SET. 2006

090206



