

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

312

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-122962- -00005-0000

Fecha: 2008-04-25 13:29:54 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTILYII Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 538 PETICION Folia. 2

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 06.122.962

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente PCT
Entrada en Fase Nacional, para: "1H-INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, 1,2-
BENZOISOXAZOLES, 1,2-BENZOISOTIAZOLES Y CROMONAS Y
PREPARACION Y USOS DE LOS MISMOS"

Solicitante: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

(CAPITULO I)

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y
domiciliada como aparece al pié de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de
la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el
examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el
comprobante de pago No. 08- 33.278 de Abril 24 de 2008, correspondiente
a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el
comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT
Entrada en Fase Nacional, y se continúe con su tramitación.

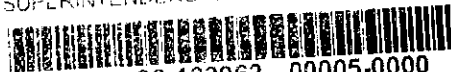
Señor Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del C. S. J.
Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono (PBX): 610 7420

Bogotá, 25 de Abril 2008
MCA/gcb/P1427 (6086-FNPCT)

313

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-122962-00005-0000

Fecha: 2008-04-24 13:29:54 Dep: 2020 NUECREACION
 Tit: 11 PATENTABILIDAD Evt: 378 FASENACIONAL
 Act: 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,278
 FECHA : ABRIL 24 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106332	24/04/2008	13,145,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN
			TOTAL : \$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-122962

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE

FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 avril 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/033456 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 487/08, 519/00, A61K 31/55, 31/551

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

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002929

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.

(22) Date de dépôt international : 6 octobre 2003 (06.10.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12500 8 octobre 2002 (08.10.2002) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GALLI, Frédéric [FR/FR]; 6 avenue de Rueil, FR-92420 Vaucresson (FR). LARDENOIS, Patrick [FR/TR]; 18, rue Varenque, F-92340 Bourg-La-Reine (FR). LÉCLERC, Odile [FR/FR]; 11, rue Winston Churchill, F-91300 Massy (FR). LOCHHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR).

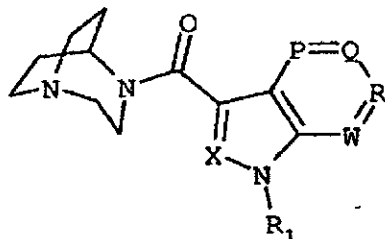
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

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

(54) Title: 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANECARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

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



(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I), wherein: X represents a nitrogen atom or a group of formula C-R₂; P represents a group of formula C-R₃; Q represents a group of formula C-R₄; R represents a group of formula C-R₅; W represents a group of formula C-R₆; or one among the symbols P, Q, R and W represents a nitrogen atom; R₁ represents a hydrogen atom or an alkyl group; R₂ represents a hydrogen atom or an alkyl group; R₃, R₄, R₅ and R₆ represent each a hydrogen or halogen atom, or an alkyl, alkoxy, nitro, amino, trifluoromethyl, cyano, amino group or other functional groups. The invention is applicable in therapeutics.

(57) Abrégé : Composés de formule générale dans laquelle X représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₂; P représente de formule C-R₃; Q représente de formule C-R₄; R représente de formule C-R₅; W représente de formule C-R₆; ou bien l'un des symboles P, Q, R et W représente un atome d'azote, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alkyle, alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, amino, ou d'autres groupes fonctionnels. Application en thérapeutique.

WO 2004/033456 A2

par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C_1-C_6) alkyles, (C_1-C_6) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyles, cyano, ou de formules générales $-NR_7R_8$ ou $-OR_7$,

- 5 R_7 , R_8 , et R_9 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle linéaire ou branché, un groupe (C_2-C_6) alcényle linéaire ou ramifié, ou un groupe (C_2-C_6) alcynyle linéaire ou ramifié ou un groupe (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_4-C_8) cycloalcényle, ou un
- 10 groupe hétérocycloalkyle ayant 3 à 8 atomes dans le cycle ou un groupe (C_5-C_{11}) bicycloalkyle, (C_7-C_{11}) bicycloalcényle, hétérobicycloalkyle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, bicyclohétéroalcényle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, (C_6-C_{11}) aryle ou hétéroaryle ayant 5 à 12 atomes dans le
- 15 cycle,

R_7 , R_8 et R_9 peuvent être éventuellement substitués, indépendamment l'un de l'autre, par un atome d'halogène, ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale $-NR_{10}R_{11}$,

- 20 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-OR_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)OR_{10}$, $-OC(=O)ONR_{10}R_{11}$, $-OC(=O)SR_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)NR_{10}R_{11}$, $-SR_{10}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(=O)_2R_{10}$, $-S(=O)_2NR_{10}R_{11}$, R_{10} , R_{11} et R_{12} représentent chacun, indépendamment l'un de
- 25 l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C_2-C_6) alcényle linéaire ou ramifié, ou un groupe (C_2-C_6) alcynyle linéaire ou ramifié ou un groupe (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_4-C_8) cycloalcényle, ou un groupe hétérocycloalkyle ayant 3 à 8 atomes dans le cycle
- 30 ou un groupe (C_5-C_{11}) bicycloalkyle, (C_7-C_{11}) bicycloalcényle, hétérobicycloalkyle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, bicyclohétéroalcényle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, (C_6-C_{11}) aryle ou hétéroaryle ayant 5 à 12 atomes dans le cycle,

- 35 R_{10} , R_{11} et R_{12} peuvent être éventuellement substitués, indépendamment l'un de l'autre, par un atome d'halogène, ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou $-NR_{13}R_{14}$, $-NR_{13}C(=O)R_{14}$, $-NR_{13}C(=O)NR_{14}R_{15}$, $-NR_{13}C(=O)OR_{14}$, $-NR_{13}S(=O)_2NR_{14}R_{15}$, $-OR_{13}$,

317

C-R₅ et C-R₆ où R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent chacun un groupement (C₆-C₁₁)aryle ou (C₅-C₁₂)hétéroaryle, peuvent être préparés à partir des composés correspondants, dans la formule desquels R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent chacun un

5 atome de brome ou d'iode, selon toutes méthodes connues, telles qu'un couplage de type Suzuki en présence d'un acide boronique et d'un catalyseur au palladium, par exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium.

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

Les composés de formule générale (IV) sont accessibles dans

15 le commerce ou par des méthodes décrites dans la littérature comme, par exemple dans *J. Het. Chem.* 1983, 475.

La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrite dans *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2311-2320.

20

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

25 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne 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

30 ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°2).

Chlorhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-

35 ylcarbonyl)-1H-indazole.

Dans un réacteur de 100 ml on introduit 2,4 g (14,8 mmoles) d'acide 1H-indazole-3-carboxylique en solution dans 30 ml de N,N-diméthylformamide et 2,4 g (14,8 mmoles) de N,N'-

cristallisé.

Point de fusion : 232-234°C.

Exemple 3 (Composé N°1).

- 5 Chlorhydrate de 4-(1*H*-indol-3-ylcarbonyl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane.

Par analogie avec l'exemple 1, on fait réagir 0,117 g (0,72 mmole) d'acide 1*H*-indole-3-carboxylique avec 0,083 g (0,66 mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans les conditions décrites dans l'exemple 1.

On obtient 0,008 g de chlorhydrate.

Point de fusion : 332-333°C.

- 15 Exemple 4 (Composé N°6).

Chlorhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine.

Par analogie avec l'exemple 2 on fait réagir 0,5 g (2,05 mmol) de 3-iodo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine avec 0,52 g (4,1 mmol) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans les conditions décrites dans l'exemple 2.

On obtient 0,13 g de chlorhydrate.

Point de fusion : >300°C.

25

Exemple 5 (Composé N°9).

Bromhydrate de 3-(diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-méthyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine.

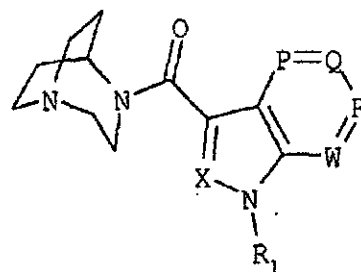
30 Par analogie avec l'exemple 2 on fait réagir 0,105 g (0,5 mmol) de 3-bromo-6-méthyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine avec 0,108 g (0,86 mmol) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans les conditions décrites dans l'exemple 2.

On obtient 0,16 g de bromhydrate.

- 35 Point de fusion : >300°C.

- 80 mg (2 équivalents) d'acide (4-fluorophényl)boronique,
20 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), 2 ml de
toluène, 2 ml d'acétonitrile, 2 ml de solution 2N de
carbonate de sodium et on chauffe le mélange à 150°C
5 pendant 10 min.
On dépose la phase organique sur une cartouche de silice et
on élue avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane,
méthanol et ammoniacque.
Le résidu huileux obtenu cristallise par trituration dans
10 l'éther isopropylique.
On en isole 60 mg.
Point de fusion : 285-286°C.
- 15 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et
les propriétés physiques de quelques composés de
l'invention.
Dans les colonnes P, Q, R et W, "Ms" désigne un groupe
méthylsulfonyl, iC_3H_7 désigne un groupe 1-méthyléthyle,
20 $x-C_4H_3S$ désigne un groupe x-thiényle, $x-C_4H_3O$ désigne un
groupe x-furyl, $x-C_4H_4N$ désigne un groupe x-pyrrolyl,
 $x-C_5H_4N$ désigne un groupe x-pyridinyle.
Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de
base, "HBr" désigne un bromhydrate, "HCl" désigne un
25 chlorhydrate et "ox." désigne un oxalate.

Tableau



(I)

N°	X	R ₁	P	Q	R	W	Sel	F (°C)
1	CH	H	CH	CH	CH	CH	HCl	332-333
2	N	H	CH	CH	CH	CH	HCl	282-283
3	CH	CH ₃	CH	CH	CH	CH	HCl	227-228
4	N	H	CH	CH	C-CH ₃	CH	HCl	339-340
5	N	H	CH	CH	C-NO ₂	CH	-	209-210
6	CH	H	CH	CH	CH	N	HCl	>300
7	N	H	CH	CH	CH	N	HCl	>325
8	N	H	CH	CH	N	CH	-	232-234
9	N	H	CH	CH	C-CH ₃	N	HBr	>300
10	N	H	CH	C-F	CH	CH	HBr	337-338
11	N	H	CH	CH	C-Cl	CH	HBr	336-337
12	N	H	CH	C-Br	CH	CH	HBr	364-365

320

321

N°	X	R ₁	P	Q	R	W	Sel	F (°C)
32	CH	H	CH	C-(3-(CH(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄))	CH	CH	HCl	174-176
33	CH	H	CH	C-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄)	CH	CH	ox.	258-260
34	CH	H	CH	C-(3-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	CH	CH	HCl	199-201
35	CH	H	CH	C-(3-OCH ₂ CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)	CH	CH	HCl	263-265
36	CH	H	CH	C-3-C ₄ H ₉ S	CH	CH	HCl	279-281
37	CH	H	CH	C-2-C ₄ H ₉ S	CH	CH	HCl	231-233
38	CH	H	CH	C-(5-CH ₃ -2-C ₄ H ₉ S)	CH	CH	HCl	280-282
39	CH	H	CH	C-(4-CH ₃ -2-C ₄ H ₉ S)	CH	CH	HCl	369-371
40	CH	H	CH	C-2-C ₄ H ₉ O	CH	CH	HCl	258-260
41	CH	H	CH	C-3-C ₄ H ₉ O	CH	CH	HCl	313-315
42	N	H	CH	C-OCH ₃	CH	CH	-	212-213
43	N	H	CH	CH	C-CF ₃	CH	HBr	290-292
44	N	H	CH	CH	C-Br	CH	-	195-196
45	N	H	CH	CH	C-2-C ₄ H ₉ S	CH	-	263-264
46	N	H	CH	C-2-C ₄ H ₉ S	CH	CH	HBr	329-330
47	N	H	N	CH	CH	CH	HBr	312-315
48	N	H	CH	CH	C-2-C ₄ H ₉ O	CH	-	242-243
49	N	H	CH	CH	C-NH ₂	CH	ox.	295-296
50	N	H	CH	C-2-C ₄ H ₉ O	CH	CH	HBr	321-322

N°	X	R ₁	P	Q	R	W	Sel	F (°C)
70	N	H	CH	C-2-C ₄ H ₄ N	CH	CH	ox.	171-172
71	CH	H	CH	C-Br	CH	CH	-	237-239
72	CH	H	CH	CH	C-Br	CH	-	237-239
73	N	H	C-Cl	CH	CH	CH	HCl	339-340
74	N	H	CH	CH	CH	C-CH ₃	HCl	327-328
75	N	H	CH	CH	CH	C-Cl	HCl	316-317
76	N	H	CH	N	CH	CH	-	217-219
77	N	H	CH	CH	CH	C-OCH ₃	-	272-273
78	N	H	CH	C-CH ₃	CH	C-Cl	HCl	313-314
79	N	H	C-F	CH	CH	CH	HBr	302-303
80	N	H	CH	C-Br	CH	C-CH ₃	HBr	305-306
81	N	H	CH	CH	C-3-C ₄ H ₃ O	CH	HBr	331-332
82	CH	H	CH	CH	C-Cl	N	-	228-229
83	CH	H	CH	CH	C-(4-F-C ₆ H ₄)	N	-	285-286
84	N	H	CH	C-NH ₂	CH	CH	ox.	144-145
85	N	H	CH	C-4-C ₄ H ₄ N	CH	CH	ox.	281-282
86	N	H	CH	C-3-C ₄ H ₃ O	CH	CH	ox.	310-311
87	N	H	CH	CH	2-C ₄ H ₄ N	CH	HBr	324-325

323

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 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 à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4 °C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron[™] dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μ l de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μ l de [³H] α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 μ l 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 polyéthylèneimine 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 μ M 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 [³H] α -bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀,

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



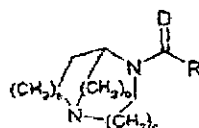
(43) International Publication Date
26 February 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/016616 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 487/08, (74) Agent: ASTRAZENECA AB, Global Intellectual Prop-
A61K 31/551, A61P 25/00, 1/04 erty, S-151 85 Södertälje (SE).
- (21) International Application Number: PCT/SE2003/001276 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 13 August 2003 (13.08.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0202465-1 14 August 2002 (14.08.2002) SE (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): AS-TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): ERNST, Glen [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). PHILLIPS, Eifion [GB/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). SCHMIESING, Richard [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ARYL-SUBSTITUTED DIAZABICYCLOALKANES AS NICOTINIC ACETYLCHOLINE AGONISTS.



(57) Abstract: Nicotinic acetylcholine receptor agonists of formula I wherein a, b, c, D and R are as defined in the specification, enantiomers, pharmaceutically- acceptable salts, methods of making, pharmaceutical compositions containing and methods for using the same in the treatment or prophylaxis of psychotic disorders, intellectual impairment disorders, Alzheimer's disease, learning deficit, cognition deficit, attention deficit, memory loss, Lewy Body Dementia, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, anxiety, schizophrenia, mania or manic depression, Parkinson's disease, Huntington's disease, Tourette's syndrome, neurodegenerative disorders in which there is a loss of cholinergic synapse, jetlag, cessation of smoking, nicotine addiction, pain, ulcerative colitis or irritable bowel syndrome.

WO 2004/016616 A1

Ar is phenyl, or

Ar is a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic moiety having 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur where not more than one of said heteroatoms is oxygen or sulfur, or

5 Ar is an 8-, 9- or 10-membered fused aromatic heterocyclic moiety having 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur where not more than one of said heteroatoms is oxygen or sulfur, or

Ar is an 8-, 9- or 10-membered aromatic carbocyclic ring;

said Ar phenyl, heterocyclic rings or carbocyclic having 0, 1 or more substituents
10 independently selected from hydrogen, CN, NO₂, CF₃, halogen, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, aryl, heteroaryl, OR³, CO₂R³ or NR³R⁴; where

R³ and R⁴ are independently at each occurrence selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)R⁵, C(O)NHR⁵, CO₂R⁵, SO₂R⁶, or

R³, R⁴ and N in combination in the substituent -NR³R⁴ is (CH₂)_jQ(CH₂)_k where Q is
15 O, S, NR⁵, or a bond; j is 2, 3 or 4 and k is 0, 1 or 2;
wherein

R⁵ at each occurrence is independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, aryl, or heteroaryl, and

R⁶ at each occurrence is independently selected from C₁₋₄alkyl, aryl, or heteroaryl.

20 Another embodiment of the invention comprises compounds wherein D is oxygen.

Yet another embodiment of the invention comprises compounds wherein a is 1, b is 2 and c is 1.

Still another embodiment of the invention comprises compounds wherein Ar is phenyl, or Ar is a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic moiety having 1 or 2 heteroatoms
25 selected from nitrogen, oxygen or sulfur where not more than one of said heteroatoms is oxygen or sulfur.

Another embodiment of the invention comprises compounds wherein Ar is a phenyl, furanyl or thiophenyl.

Particular compounds of the invention are those wherein a is 1, b is 2, c is 1, D is
30 oxygen, R¹ and R² are hydrogen and Ar is phenyl, or Ar is a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic moiety having 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur where not more than one of said heteroatoms is oxygen or sulfur, or Ar is an 8-, 9- or 10-

-12-

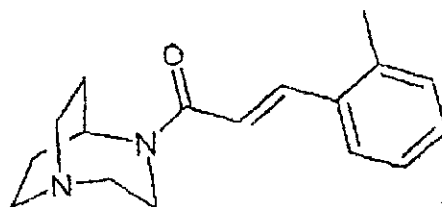
dimethylformamide (2 mL) were stirred at ambient temperature for 20 h. The reaction mixture was poured into 1N sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate (2x). The ethyl acetate layers were combined and washed with water (2x). The solvent was blown off with a stream of nitrogen to yield (E)-1-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(2-

5 methoxyphenyl)propenone (74 mg, 52%) as a yellow solid.

MS (APCI+) 287 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.67 (2H, m), 7.41-7.30 (1H, m), 7.23-6.92 (3H, m), 4.57-4.35 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.81-3.72 (2H, m), 3.02-2.78 (6H, m), 1.97-1.54 (4H, m).

Example 8: (E)-1-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(2-methylphenyl)propenone

10



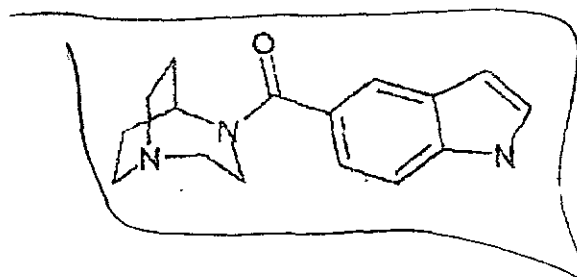
(E)-3-(2-Methylphenyl)acrylic acid (81 mg, 0.50 mmol), 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dihydrochloride (100 mg, 0.50 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (68 mg, 0.50 mmol), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (161 mg, 0.50 mL) and diisopropylethylamine (0.35 mL, 250 mg, 2.0 mmol) in dry N,N-dimethylformamide (2 mL) were stirred at ambient temperature for 20 h. The reaction mixture was poured into 1N sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate (2x). The ethyl acetate layers were combined and washed with water (2x). The solvent was blown off with a stream of nitrogen to yield (E)-1-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(2-

20 methylphenyl)propenone (70 mg, 50%) as a colorless oil.

MS (APCI+) 271 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.64 (2H, m), 7.32-7.17 (3H, m), 7.16-6.96 (1H, m), 4.57-4.41 (1H, m), 3.83-3.72 (2H, m), 3.00-2.77 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.00-1.54 (4H, m).

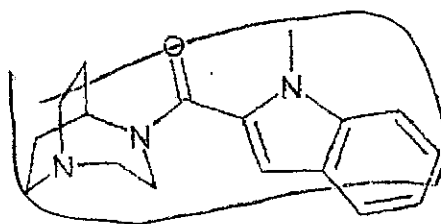
Example 9: (1,4-Diaza-bicyclo[3.2.2]non-4-yl)-(1H-indol-5-yl)-methanone

25



-14-

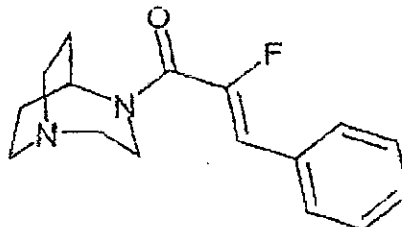
327A



1-Methylindole-2-carboxylic acid (44 mg, 0.25 mmol), 1,4-diaza-bicyclo[3.2.2]nonane dihydrochloride (50 mg, 0.25 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (34 mg, 0.25 mmol), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (81 mg, 0.25 mmol) and diisopropylethylamine (0.17 mL, 129 mg, 1.0 mmol) in dry N,N-dimethylformamide (1.5 mL) were stirred at ambient temperature for 24 h. The reaction mixture was poured into 1N sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with 1N NaOH (1x), water (4x), brine (1x), and dried over Na₂SO₄. After filtration, the solvent was removed *in vacuo* to yield 54 mg of product. The reaction mixture was chromatographed with 100% EtOAc to 90:10 EtOAc:7N NH₃/MeOH to give (1,4-diaza-bicyclo[3.2.2]non-4-yl)-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-methanone (48 mg, 68%) as a colorless oil.

MS (APC(+)) 284 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (1H, d), 7.39-7.26 (2H, m), 7.16 (1H, dd), 6.56 (1H, s), 4.80 (1H, s), 3.86-3.77 (5H, m), 3.07-3.02 (7H, m), 2.04 (2H, s), 1.81 (2H, s), 1.66 (1H, s).

Example 12: (Z)-1-(1,4-Diaza-bicyclo[3.2.2]non-4-yl)-2-fluoro-3-phenyl-propenone



α-fluorocinnamic acid (42 mg, 0.25 mmol), 1,4-diaza-bicyclo[3.2.2]nonane dihydrochloride (50 mg, 0.25 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (34 mg, 0.25 mmol), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (81 mg, 0.25 mmol) and diisopropylethylamine (0.17 mL, 129 mg, 1.0 mmol) in dry N,N-dimethylformamide (1.5 mL) were stirred at ambient temperature for 24 h. The reaction mixture was poured into 1N sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with 1N NaOH (1x), water (4x), brine (1x), and dried over Na₂SO₄. After filtration,

IC₅₀ values and pseudo Hill coefficients (nH) were calculated using the non-linear curve fitting program ALLFIT (DeLean A, Munson P J and Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102). Saturation curves were fitted to a one site model, using the non-linear regression program ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987)), yielding KD values of
5 1.67 and 1.70 nM for the ¹²⁵I-α-BTX and [³H]-(-)-nicotine ligands respectively. K_i values were estimated using the general Cheng-Prusoff equation:

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([ligand]/[K_D])^n)^{1/n} - 1)$$

10 where a value of n=1 was used whenever ⁿH<1.5 and a value of n=2 was used when ⁿH≥1.5. Samples were assayed in triplicate and were typically ±5%. K_i values were determined using 6 or more drug concentrations. The compounds of the invention are compounds with binding affinities (K_i) of less than 10 nM in either Test A or Test B, indicating that they are expected to have useful therapeutic activity.

15 The compounds of the invention have the advantage that they may be less toxic, be more efficacious, be longer acting, have a broader range of activity, be more potent, produce fewer side effects, are more easily absorbed or have other useful pharmacological properties.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

ASUNTO

Radicación 06122962
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 020

000969

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/US2005/015937

Fecha de Presentación Internal.

06-05-2005.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 151 a 236 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones:

Folios: 237 a 269 (como se radicó inicialmente)

Prioridad:

Folio 1: (07-05-2004, US60/568,696).
(27-05-2004, US60/574,712).
(10-11-2004, US60/626,469).

Objeto de la invención

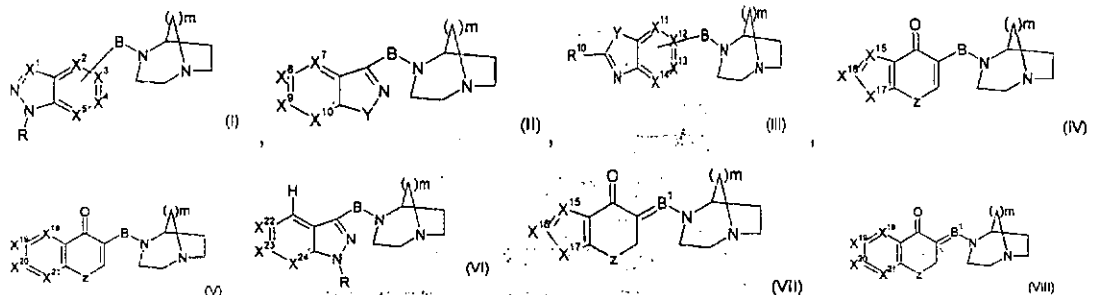
Título de la solicitud: 1-H-Indazoles, Benzotiazoles, 1,2-Benzoisoxazoles, 1,2-Benzoisotiazoles y cromomas y preparación y usos de los mismos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Compuestos derivados de 1-H-Indazoles, Benzotiazoles, 1,2-Benzoisoxazoles, 1,2-Benzoisotiazoles y cromomas.

Reivindicaciones 1-41: Un compuesto de que se selecciona entre las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, y VIII.

Expediente 2006 122962 . Primer Art 45



Reivindicación 42 : Una composición farmacéutica que los contiene.
 Reivindicaciones 43- 67 : Un método de tratamiento.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad proporcionar compuestos caracterizados por ser ligandos para el subtipo $\alpha 7$ de nAChR

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII y VIII y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D471/08; C07D487/08; A61K31/4985; A61K31/551, A61P25/28.

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio carece de concisión por las siguientes razones :

- Para las reivindicación 1, existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel del compuesto de fórmula I para los radicales especificados de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados.
- Para las reivindicaciones 1 y 11, cuando se define a Ar y a Het en sus posibles sustituyentes se encuentran los términos aloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido, aciloxi en los cuales no se define el número de átomos de carbono que los conforman.

Por lo tanto se definen muchísimas posibilidades de compuestos lo cual hace que no se pueda determinar que todos los que se obtienen finalmente, presenten la actividad reclamada.

Se le sugiere al solicitante para este punto tener en cuenta para la restricción del capítulo reivindicatorio, los ejemplos dados en la descripción, o los compuestos de las reivindicaciones 38 a 42, teniendo en cuenta cada uno de los grupos de invención hallados a posteriori.

Claridad

Para la reivindicación 1 se encuentran definidos los radicales R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹. Sin embargo estos radicales no se encuentran dentro del alcance de algún grupo que conforme los compuestos de fórmula de I a VIII. Se sugiere eliminar estos radicales.

Para las reivindicaciones 1, 11, 36-42, se sugiere al solicitante cambiar la frase "y sus sales para uso farmacéutico del mismo" por la frase "y sus sales farmacéuticamente aceptables".

Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 36 y 37 son compuestos que se excluyen del alcance de la presente solicitud de invención se le sugiere al solicitante que dichas excepciones sean incluidas dentro del alcance de la reivindicación 1

Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Se aclara que, de acuerdo al Art 25 D486 las reivindicaciones 1-42 carecen de unidad de invención a posteriori, ya que los compuestos 1,4-diaza-biciclo[3.2.2] nonanos unidos a un grupo benzofusionado a un anillo heterociclo de 5 miembros a través de un grupo C(O) son conocidos a la luz de los documentos D1 y D2. Los compuestos de fórmula IV, V, VII y VIII no presentan estas características estructurales, ya que corresponden a anillos heterociclicos de 5 o 6 miembros fusionados a un anillo tipo tetrahidropiránona (cuando Z es O) o a un anillo tetrahidrotiopiránona (cuando Z es S). Por lo tanto se distinguen los siguientes grupos:

1. Compuestos de fórmula I, II, III y VI, que corresponden a compuestos en los cuales el anillo benceno se encuentra fusionado a un anillo heterociclo de 5 miembros. Reivindicaciones 1-4, 7, 10-16, 18-24, 27-33, 35-42
2. Compuestos de fórmula IV, V, VII y VIII, ya que corresponden a anillos heterociclicos de 5 o 6 miembros fusionados a un anillo tipo tetrahidropiránona (cuando Z es O) o a un anillo tetrahidrotiopiránona (cuando Z es S) 1,5-8, 9, 11, 13, 15-26, 28, 34, 36-37, 39-42

Se recomienda al solicitante realizar las modificaciones correspondientes seleccionando el grupo inventivo de interés o proporcionar cada uno de los grupos de invención por separado para su correspondiente evaluación.

Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)

Se aclara que, de acuerdo al Art 20 literal d) el método de tratamiento de las reivindicaciones 43 a 67, no es patentable.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 07-05-2004, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004033456	1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANECARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF.	22-04-2004
D2	WO2004016616	ARYL-SUBSTITUTED DIAZABICYCLOALKANES AS NICOTINIC ACETYLCHOLINE AGONIST.	26-02-2004

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de compuestos derivados 1,4-diaza-biciclo[3.2.2] nonano caracterizados por tener afinidad por el subtipo $\alpha 7$ de nAChR alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

D1 sugiere que el grupo indazol o pirazolopiridina, puede estar sustituido en el anillo arilo de 6 miembros del grupo heterociclo por radicales R_3 , R_4 , R_5 y R_6 los cuales pueden ser $-OR_7$ (ver folio 315A, líneas 32 y 36), donde R_7 es un grupo alquilo C1-6 (Ver folio 316, líneas 5 y 7) el cual puede estar sustituido por un grupo halógeno o trifluorometil (Ver folio 316, líneas 16-17 y 19) es decir se puede formar un grupo alcoxi sustituido por uno o mas veces por flúor) o puede ser un grupo heteroarilo C3-C12 (Ver folio 315A, líneas 32 y 39 y que equivale a las fórmulas IX y XI de R^{12}) o puede ser OR_7 o NR_7R_8 (Ver folio 315A, líneas 35-36 donde R_7 o R_8 pueden ser un grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono. (Ver folio 316, líneas 5 y 10, y que equivale a la fórmula X de R^{12}).

D2 (Folios 324-328), enseña que los compuestos derivados de carbonil-1,4-diaza-biciclo[3.2.2] nonano pueden estar unidos a grupos heteroarilo como benzofuranil, indol, benzotiofenil a través del anillo de 5 miembros (ejemplos 4, 11, 13, Folios 326A, 327 y 327A respectivamente) o por el anillo arilo de 6 miembros (ejemplo 9. Folio 326). Adicionalmente también sugiere que el radical R puede ser un grupo Ar el cual es un grupo heterociclo aromático fusionado de 8 a 10 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre en donde no más de uno de los heteroátomos es oxígeno o azufre (Ver folio 325, líneas 5-7). Es decir sugiere la posibilidad de formar grupos heteroarilo como Benzoxazol (tiene 1 átomo de Nitrógeno y uno de oxígeno), Benzotiazol (tiene 1 átomo de Nitrógeno y uno de azufre).

Por lo tanto el Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1 y D2) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte sustituir el anillo arilo de 6 miembros con grupos alcoxi sustituido por halógeno o por grupos heteroarilo o heterociclico como los divulgados en la actual solicitud para los compuestos de fórmula VI ya que D1 lo sugiere; variar la posición de enlace del grupo carbonil-1,4-diaza-biciclo[3.2.2] nonano en el anillo heterociclico a sobre el anillo arilo de 6 miembros como los divulgados en la actual solicitud para los compuestos de fórmula I y III ya que D2 lo sugiere y por último variar la naturaleza de los anillos heteroaromáticos que se unen al grupo carbonil-1,4-diaza-biciclo[3.2.2] nonano tal como se divulga en la actual solicitud para los compuestos de fórmula II y III ya que D2 lo sugiere, para obtener más compuestos con la misma actividad.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1-4, 7, 10-16, 18-24, 27-33, 35-41 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

La composición farmacéutica de la reivindicación 42 no es inventiva porque el compuesto que la caracteriza no es inventivo.

Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004033456	1-4, 7, 10-16, 18-24, 27-33, 35-42	Nivel inventivo
D2	WO2004016616	1-4, 7, 10-16, 18-24, 27-33, 35-42	Nivel inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
21 ENE 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 74	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-----------------------------------	--