



CSA481075



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

08-40099

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PCT

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1-AZA-BICICLOALQUILO PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PSICÓTICOS Y NEUROGENERATIVOS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/435 // A61P25/00

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 21 de Abril de 2008

P2008/000069

SS



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000069

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/010099

Fecha

Octubre 19, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/045478

Fecha

Abril 26, 2007

6

Título (54) NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1-AZA-BICICLOALQUILO PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PSICÓTICOS Y NEUROGENERATIVOS

Clasificación Internacional (51) C07D 453/02, A61K 31/435, A6P 25/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Octubre 21, 2005

(31) Número de Solicitud

0521508.2

9

Comprobante de pago No. 08-30,008

Fecha

Abril 14 de 2008

**ANEXOS**

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia 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 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

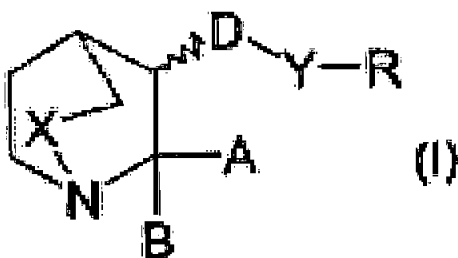


De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

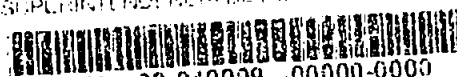
NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: [Signature]C.C. 79.782.447 Btā T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/010099

1. **DOMINIK FEUERBACH,**
Wehrgasse 3, 79379 Müllheim
Alemania
Nacionalidad: Alemán
2. **MATHIAS FREDERIKSEN,**
Pfeffingerstasse 18, CH-4053 Basel
Suiza
Nacionalidad: Noruego
3. **MARTIN MARZI,**
Muttengerstrasse 51, CH-4127 Birsfelden
Suiza
Nacionalidad: Suizo
4. **BERNARD LUCIEN ROY,**
Route de la Broye 10, CH-1700 Fribourg
Suiza
Nacionalidad : Suizo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-040099-000000-0000

Fecha: 2008-04-14 18:02:14 Dep: 2020 NULCERACION
Lr: 11 PATENTE DE Lve: 378 FASLNAI KUNAL
Art: 411 PRESENTACION Folio: 118

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30.008
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483385	14/04/2008	10,690,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

5

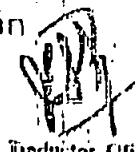
TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 N

6

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA E.
Licencia 374, 2008

7

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 de 1993

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chabí
Jacqueline Chaparrí
José Luis Londoño
Felipe Méndez
Simón Salas

Oficina
Guillermo Chabí
García Alá

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Leñas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Thérèse

9

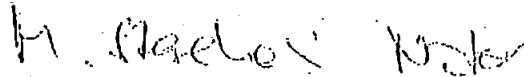
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

10

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Canton of Basel-Stadt*

Certified 20. AUG. 2009

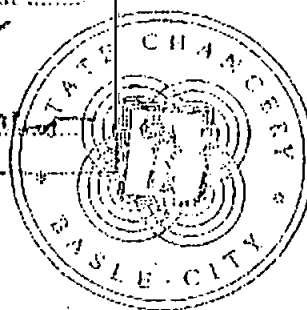
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18087*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

(1) Dominik Feuerbach, (2) Mathias Frederiksen, (3) Martin Marzi, (4) Bernard Lucien Roy.

Domiciliados respectivamente en

(1) Domiciliado en de Alemania, Wehrgasse 3 79379 Müllheim DE.

(2) Domiciliado en Norwa, Pfeffingerstrasse 18 4053 Basel CH.

(3) Domiciliado en Suiza, Muttenerstrasse 51 4127 Birsfelden CH.

(4) Domiciliado en Suiza, Route de la Broye 10 1700 Fribourg CH.

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

NUEVA FORMULACION

Presentada* en el RO el _____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional _____, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de la Gran Bretaña presentada el 21 de octubre de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 05021508.2, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección

adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 9 de octubre de 2006.
Dominic Feuerbach, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 10 de octubre de 2006.
Mathias Frederiksen, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 10 de octubre de 2006.
Martin Marzi, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 10 de octubre de 2006.

Bernard Lucien Roy, (firma ilegible) L.S.

13

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada "Novela 1-aza-bicicloalkil derivados", firmada por Dominik Feuerbach, Mathias Frederiksen, Martin Marzi y Bernard Lucien Roy; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por: [Firma ilegible]
Nombre: Ella Rutschmann
Cargo: Administrador Profesional de PI
Fecha: 10-10-2006

[Firma ilegible]
Biljana Colovic
Administrador Experto de PI

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de

Sr. Dominik Feuerbach, ciudadano de Alemania, residente en Müllheim, Alemania.

Sr. Mathias Frederiksen, ciudadano de Norwegian, residente de Basilea, Suiza,

Sr. Martin Marzo, ciudadano de Eptingen/BL, Suiza, residente en Birsfelden Suiza.

Sr. Bernard Lucen Roy, ciudadano de Fribourg, Suiza, residente en Fribourg, Suiza.

Certifico además que las firmas están por encima de las genuinas de las firmas de Señora Ella Rutschmann, ciudadada de Lotzwil, Suiza, residente en Basilea, Suiza, y la Señora Biljana Colovic, ciudadada de Serbia, residente en Basel, Suiza, Tanto para actuar NOVARTIS AG, en Basilea, Suiza, Tanto como representantes, ambos con firma conjunta.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 13 días del mes de octubre de 2006

(Firma) Dr. F. Burkart
Notario

Leg. Prot. Nr.: 910/2006

COPIA CERTIFICADA

Yo, el abajo firmante abogado civil y notario, Doctor Ramon Mabillard, certifico que el documento adjunto a la presente es una copia verdadera y autentica del original.

Basilea Suiza a los 14 días del mes de Marzo del año 2008

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: Dr. R. Mabellard
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN BASILEA
6. EL 14 DE MARZO DE 2008
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTÓN DE BASILEA
8. No. 2924/4332
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
Helena Schaffner

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

Dominik FEUERBACH	citizen of Germany	Wehrgasse 3 79379 Müllheim DE
Mathias FREDERIKSEN	citizen of Norway	Pfeffingerstrasse 18 4053 Basel CH
Martin MARZI	citizen of Switzerland	Muttenzerstrasse 51 4127 Birsfelden CH
Bernard Lucien ROY	citizen of Switzerland	Route de la Broye 10 1700 Fribourg CH

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Novel 1-aza-bicycloalkyl derivatives

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____. (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said International patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the Great Britain patent application filed on October 21, 2005 and accorded Application Number 0521508.2, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to Insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 9 day of October, 2006

D. Feuerbach L.S.
Dominik FEUERBACH

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

18

Executed this 10 day of October, 20 06.

M. U. Falsi L.S.
Mathias FREDERIKSEN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing Instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 10 day of October, 20 06

M. M. Marzi L.S.
Martin MARZI

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing Instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

19

Executed this 10 day of October, 20 06.

Bernard Lucien ROY L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

20

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to NOVARTIS AG of an invention entitled "Novel 1-aza-bicycloalkyl derivatives" signed by Dominik FEUERBACH, Mathias FREDERIKSEN, Martin MARZI and Bernard Lucien ROY; this will certify that NOVARTIS AG accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :



Name :

Ella Rutschmann

Biljana Colovic

Function :

Administrative Professional

Head of Foreign Filing

Date:

10.10.2006

21

Attestation

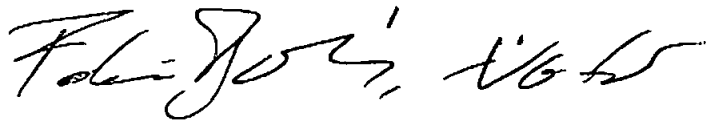
I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the following signatures:

- **Mr. Dominik Feuerbach**, German citizen, residing in Müllheim, Germany,
- **Mr. Mathias Frederiksen**, Norwegian citizen, residing in Basel, Switzerland,
- **Mr. Martin Marzi**, citizen of Eptingen/BL, Switzerland, residing in Birsfelden, Switzerland,
- **Mr. Bernard Lucien Roy**, citizen of Fribourg, Switzerland, residing in Fribourg, Switzerland.

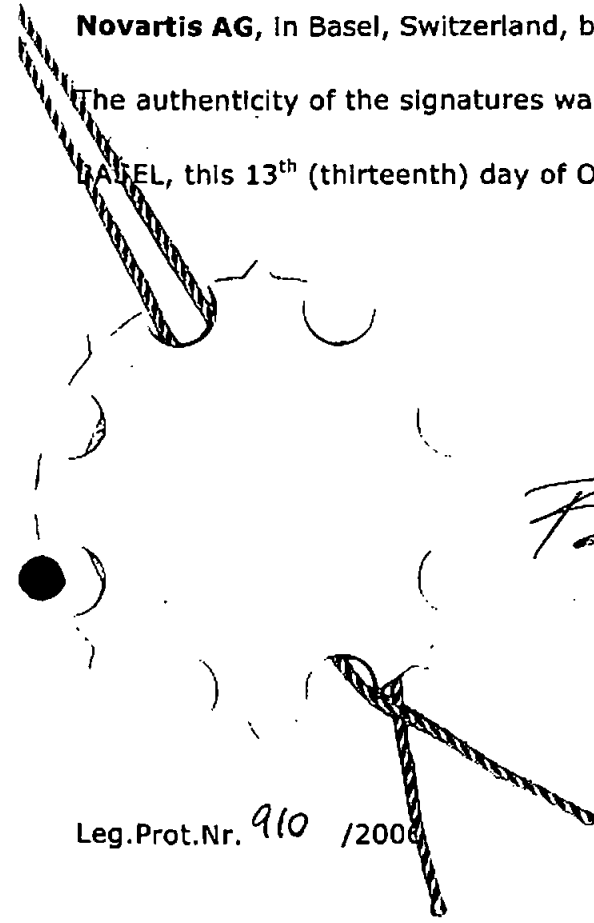
I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, and of **Ms. Biljana Colovic**, citizen of Serbia, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 13th (thirteenth) day of October 2006 (twothousandandsix).



Dr. F. Burkart
Notar



Leg. Prot. Nr. 910 /2006

22

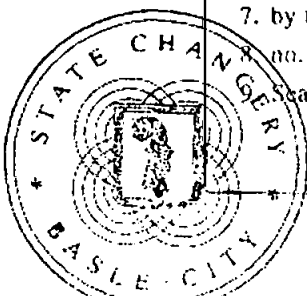
FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary, Dr. Ramon Mabillard, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

BASEL (SWITZERLAND), this 14th (fourteenth) day of March 2008 (two thousand eight)

Mabillard, Notar

Leg. Prot. 202 /2008

APOSTILLE (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by <i>Dr. iur. R. Mabillard</i>	
3. in his/her function as <i>off. Notar</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Gen. amten</i>	
Certified	
5. in Basel (Bâle)	6. on <i>14. März 2008</i>
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
no. <i>2924/4332</i>	
Seal/stamp:	10. Signature <i>[Signature]</i>
	<i>Helena Schaffner</i>

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/045478 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 453/02 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(74) Agent: HILLEBRAND, Dirk; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/010099

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 19 October 2006 (19.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0521508.2 21 October 2005 (21.10.2005) GB

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

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

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

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

(72) Inventors; and

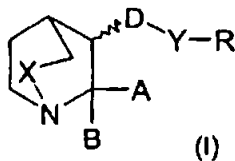
(75) Inventors/Applicants (for US only): FEUERBACH,
Dominik [DE/DE]; Wehrstrasse 3, 79379 Müllheim (DE).
FREDERIKSEN, Mathias [NO/CH]; Pfeffingerstrasse
18, CH-4053 Basel (CH). MARZI, Martin [CH/CH];
Muttenszerstrasse 51, CH-4127 Birsfelden (CH). ROY,
Bernard, Lucien [CH/CH]; Route de la Broye 10,
CH-1700 Fribourg (CH).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: NOVEL 1-AZA BICYCLOALKYL DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PSYCHOTIC AND NEURODE-
GENERATIVE DISORDERS



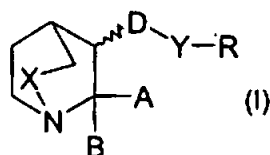
(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I), where X, R, Y, D, A and
B are as defined herein. These compounds are suitable as nic-alpha 7 agonists and as such for the
treatment of psychotic or neurodegenerative disorders.

NOVEL 1-AZA BICYCLOALKYL DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PSYCHOTIC AND
NEURODEGENERATIVE DISORDERS

The present invention relates to novel 1-aza-bicycloalkyl derivatives, to processes for their production, their use as pharmaceuticals and to pharmaceutical compositions comprising them.

- 5 WO2004/022556 discloses Aza-bicycloethers and their use as nic-alpha 7 agonists. The compounds disclosed in this patent application have valuable properties, but also show disadvantages. Thus, there is a need to provide further compounds having valuable properties as nic-alpha 7 agonists.

- 10 In a first aspect, the present invention provides a compound of formula (I)



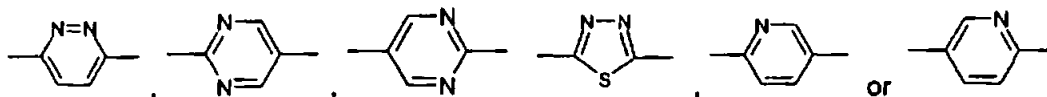
wherein

X represents CH₂ or a single bond ;

R represents a substituted or unsubstituted C₅-C₁₀aryl or a substituted or unsubstituted C₅-C₁₀heteroaryl, or a group N(R¹)(R⁵), or a group N(R²)(CHR³R⁴);

- 15

Y represents a group of formula



D represents NH, NR⁶, S, S(O), SO₂

A and B represent, independently of each other, hydrogen or C₁-C₇alkyl under the proviso that not both A and B can represent hydrogen at the same time, or

- 20 A and B represent together with the carbon atom to which they are attached form a C₃-C₇cycloalkyl group,

R¹ represents hydrogen, C₁-C₄alkyl, or CF₃;

R² represents hydrogen, C₁-C₄alkyl, or CF₃;

- 25 R³ represents hydrogen, C₁-C₄alkyl, or CF₃;

R⁴ represents a substituted or unsubstituted C₅-C₁₀aryl or substituted or unsubstituted C₅-C₁₀heteroaryl;

R⁵ represents a substituted or unsubstituted C₅-C₁₀aryl or substituted or unsubstituted C₅-C₁₀heteroaryl;

- 30 R⁶ represents C₁-C₄alkyl, benzyl or benzyl substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy;

in free base or acid addition salt form.

25

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have within the context of this disclosure the following meanings, unless otherwise indicated:

- 5 Where the plural form is used for compounds, salts, and the like, this is taken to mean also a single compound, salt, or the like.

Unless otherwise mentioned, the terms as used in this specification shall have the following meaning:

10

- The term "unsubstituted or substituted" as used herein means that the respective radical can be substituted by one or more, preferably up to three, especially one or two substituents, especially selected from amino, C₁-C₄alkyl amino, di(C₁-C₄alkyl)-amino, C₃-C₅cycloalkyl amino, di(C₃-C₅)cycloalkyl amino, N-C₁-C₄alkyl-N-C₃-C₅cycloalkyl amino, halogen, C₁-C₄alkyl, C₄-C₆cycloalkyl, hydroxy, C₁-C₄alkoxy, C₃-C₅cycloalkyloxy, C₁-C₄alkoxy C₁-C₄alkoxy, di(C₁-C₄alkyl)-amino C₁-C₄alkoxy, carbamoyl, N-C₁-C₄alkyl-carbamoyl, N,N-di(C₁-C₄alkyl)-carbamoyl, nitro, cyano, carboxy, C₁-C₄alkoxy carbonyl, C₁-C₄alkanoyl, C₁-C₄alkanoyloxy, benzoyl, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C₁-C₄alkylthio, pyridyl, phenyl, phenoxy, C₁-C₄alkoxy phenyl, phenylthio, phenyl-C₁-C₄alkylthio, C₁-C₄alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, C₁-C₄alkylphenylsulfonyl, C₁-C₄alkenyl, C₁-C₄alkanoyl, C₁-C₄alkylene dioxy bound at adjacent C-atoms of the ring, and C₁-C₄alkyl, which is substituted by halogen, hydroxy, C₁-C₄alkoxy, nitro, cyano, carboxy, C₁-C₄alkoxy carbonyl, C₁-C₄alkanoyl or C₁-C₄alkanoyloxy.

- 25 C₅-C₁₀aryl or C₅-C₁₀heteroaryl residues are to be understood as aromatic residues which are in each case unsubstituted or substituted by the substituents provided above, preferably in each case unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, e.g. F, Cl, Br, I; CN, or alkyl, which can be unsubstituted or substituted by halogen, e.g. trifluoromethyl; or C₁-C₄alkoxy, or condensed, e.g. to a benzo[1,3]dioxole or 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine and/or to a further heterocyclic ring. C₅-C₁₀heteroaryl is an aromatic heterocyclic system comprising one, two or three hetero atoms selected from N, O, S, e.g. a 5 or 7 membered aromatic heterocyclic residue optionally condensed, e.g. to 1 or 2 phenyl rings and/or to a further heterocyclic ring. Examples of C₅-C₁₀aryl or C₅-C₁₀heteroaryl residues as mentioned above include phenyl, naphthyl and isobenzofuranyl.

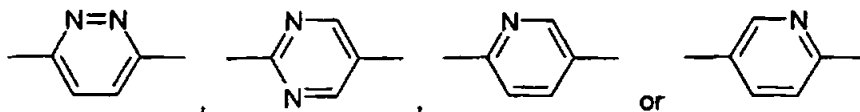
- 35 Alkyl is especially alkyl with from and including 1 up to and including 7, preferably from and including 1 to and including 4 C atoms, more preferably C₁-C₂alkyl, and is linear or branched; preferably, alkyl is methyl, ethyl, propyl, such as n-propyl or isopropyl, butyl, such as n-butyl, sec-butyl, isobutyl or tert-butyl, more preferably methyl or ethyl.

Alkoxy is especially C₁-C₄alkoxy, in particular methoxy, ethoxy or n-propoxy.

- On account of the asymmetrical carbon atom(s) present in the compounds of formula (I) and their salts as well as the corresponding intermediates, may exist in optically active form or in form of mixtures of optical isomers, e.g. in form of racemic mixtures. All optical isomers and their mixtures including racemic mixtures, enantiomers, enantiopure diastereomers, diastereomeric mixtures are part of the present invention.
- Compounds of formula (I) exist in free or acid addition salt form. In this specification, unless otherwise indicated, language such as "compounds of formula (I)" is to be understood as embracing the compounds in any form, for example free base or acid addition salt form. Salts which are unsuitable for pharmaceutical uses but which can be employed, for example, for the isolation or purification of free compounds of formula (I), such as picrates or perchlorates, are also included. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds are employed (where applicable in the form of pharmaceutical preparations), and are therefore preferred.

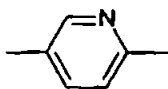
- In view of the close relationship between the novel compounds in free form and those in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the novel compounds, any reference to the free compounds hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to the corresponding salts, as appropriate and expedient.
- for compounds of formula (I) and the corresponding intermediates, the following significances are preferred independently, collectively or in any combination or sub-combination:

Y preferably represents one of the following groups:



30

Y particularly preferably represents one of the following groups:



35

R preferably represents phenyl or substituted phenyl, the substituents being selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄halogenalkyl,

C₁-C₄halogenalkoxy, C₁-C₄alkylsulfonyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonylamino, phenyl, C₁-C₄alkylphenyl, C₁-C₄alkoxyphenyl, benzyl.

2X

- 5 R preferably represents C₅-C₁₀ heteroaryl or substituted C₅-C₁₀ heteroaryl, the substituents being selected from the cgroup consisting of halogen, nitro, cyano, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄halogenalkyl, C₁-C₄halogenalkoxy, C₁-C₄alkylsulfonyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonylamino, phenyl, C₁-C₄alkylphenyl, C₁-C₄alkoxyphenyl, benzyl.
- 10 R particularly preferably represents substituted phenyl, the substituents being selected from the cgroup consisting of halogen, nitro, cyano, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄halogenalkyl, C₁-C₄halogenalkoxy, C₁-C₄alkylsulfonyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonylamino, phenyl, C₁-C₄alkylphenyl, C₁-C₄alkoxyphenyl, benzyl.
- 15 R particularly preferably represents C₅-C₁₀ heteroaryl or substituted C₅-C₁₀ heteroaryl, the substituents being selected from the cgroup consisting of halogen, nitro, cyano, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄halogenalkyl, C₁-C₄halogenalkoxy, C₁-C₄alkylsulfonyl, C₁-C₄alkylcarbonyl, C₁-C₄alkylcarbonylamino, phenyl, C₁-C₄alkylphenyl, C₁-C₄alkoxyphenyl, benzyl and the C₅-C₁₀ heteroaryl being selected from the group consisting of indolyl, thiophenyl, benzo[1,3]dioxolyl, furanyl, benzothiazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, 20 dibenzothiophenyl, benzo[b]thiophenyl, pyridinyl, dibenzofuranyl, quinolinyl.
- A preferably represents C₁-C₄alkyl, more preferably methyl or ethyl, most preferably methyl.
- 25 B preferably represents hydrogen, C₁-C₄alkyl, more preferably hydrogen, methyl or ethyl, most preferably hydrogen.
- A and B preferably represent with the carbon atom to which they are attached a cyclopropyl group.
- 30 X preferably represents CH₂.
- D preferably represents NH.
- 35 R¹ preferably represents H, C₁-C₄alkyl or CF₃.
- R² preferably represents H, C₁-C₄alkyl or CF₃.
- R³ preferably represents H, C₁-C₄alkyl or CF₃.

R^4 preferably represents C_5 - C_{10} aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, C_1 - C_4 alkoxy, CN or C_1 - C_2 alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen; or hetero- C_5 - C_{10} aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, C_1 - C_4 alkoxy, CN or C_1 - C_2 alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen.

R^6 preferably represents hydrogen, C_1 - C_4 alkyl or benzyl, more preferably hydrogen, methyl, ethyl or benzyl.

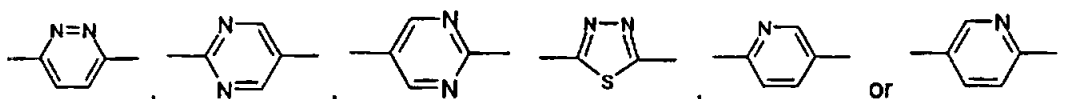
R^6 particularly preferably represents Hydrogen, Methyl or Benzyl.

A preferred embodiment of the invention relates to compounds of formula (I) wherein

X represent CH_2 ,

R represents C_5 - C_{10} aryl, which is substituted by one or more substituents selected from halogen, NO_2 , CN, C_1 - C_4 alkoxy which is unsubstituted or substituted by halogen, or C_1 - C_4 alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, C_1 - C_4 alkylcarbonylamino;

Y represents a group of formula



D represents NH;

A represents hydrogen or C_1 - C_7 alkyl and B represents hydrogen, C_1 - C_7 alkyl or

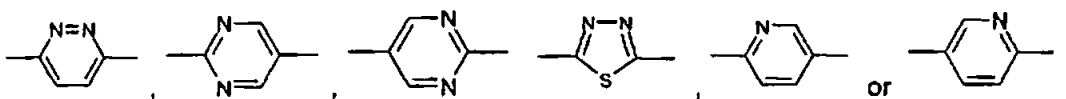
A and B represent together with the carbon atom to which they are attached form a cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl group,

A further preferred embodiment of the invention relates to compounds of formula (I) wherein

X represents CH_2 ,

R represents hetero- C_5 - C_{10} aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, C_1 - C_4 alkoxy, CN or C_1 - C_4 alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen, phenyl which is unsubstituted or substituted by phenyl, C_1 - C_4 alkoxy or benzyl;

Y represents a group of formula



D represents NH;

A represents hydrogen or C₁-C₇alkyl and B represents hydrogen, C₁-C₇alkyl or
A and B represent together with the carbon atom to which they are attached form a
cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl group,

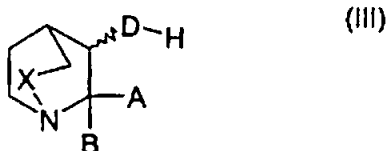
5 Particularly preferred compounds of the invention are the compounds of the Examples.

In a further aspect, the present invention provides a processes for the production of a
compound of formula (I).

10 A first process comprises the step of reacting a compound of formula (II)



wherein Y and R are as defined above for a compound of formula (I) and Z is a leaving group,
15 e.g. F, Cl, Br, I or OSO₂CF₃, with a compound of formula (III)



wherein A, B, D, X have the meanings as defined for a compound of formula (I), and recovering
20 the so obtained compound of formula (I) in free base or acid addition salt form and optionally
oxidizing the so obtained compound.

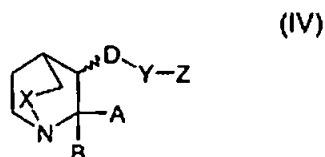
The above described processes for production may be carried out in accordance with standard
procedures, for example as illustrated in the Examples.

25 Compounds of formula (II) are known or may be prepared from corresponding known
compounds, e.g. as described in the Examples, e.g. in analogy to Coates WJ, McKillop A
(1992) Synthesis 334-342. The compounds of formula (III) are known (Vorob'eva, V. Ya.;
Bondarenko, V. A.; Mikhлина, E. E.; Turchin, K. F.; Linberg, L. F.; Yakhontov, L. N. Reaction of
30 2-methylene-3-oxoquinuclidine with nucleophilic reagents. Khimiya Geterotsiklicheskikh
Soedinenii (1977), (10), 1370-6).

Compounds of formula (III) are known or may be prepared from corresponding known
compounds

A second process for manufacturing the compounds of formula (I) comprises the step of reacting a compound of formula (IV)

30



5

wherein A, B, D and Y are as defined above for a compound of formula (I) and Z represents a leaving group, e.g. F, Cl, Br, I or OSO_2CF_3 , with a compound of formula V

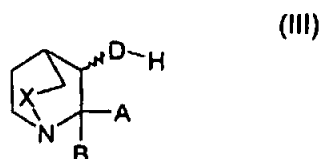


10

wherein R is as defined above for a compound of formula (I), and recovering the so obtained compound of formula (I) in free base or acid addition salt form.

Compounds of formula (IV) are novel and subject to the present invention. Compounds of formula (IV) may be prepared by reacting compounds of formula (III)

15



wherein A, B, D, X have the meanings as defined for a compound of formula (I), with compounds of formula (II)

20



wherein Y and Z are as defined for a compound of formula (II).

25

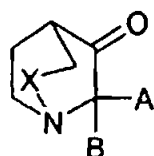
In this process, reaction auxiliaries such as arylboronic acids may be used.

Compounds of formula (II) are known or may be prepared from corresponding known compounds.

30

A third process, for manufacturing the compounds of formula (I), wherein D represents NH or NR^6 , comprises the step of reacting a compound of formula (VI)

31



(VI)

wherein A, B and X are as defined above for compounds of formula (I) with a compound (VII)

5



(VII)

wherein Y and R are as defined above for compounds of formula (I) and recovering the so obtained compound of formula (I) in free base or acid addition salt form.

10

In this process, reaction auxiliaries, such as aryl and/or heteroarylamines may be used.

Compounds of formula (VI) are known or may be prepared from corresponding known compounds.

15

Compounds of formula (VII) are known or may be prepared from corresponding known compounds.

20

The following consideration may apply to all processes as described above, as the case may be:

Purification / Isolation: Working up the reaction mixtures according to the above processes and purification of the compounds thus obtained may be carried out in accordance to known procedures.

25

Salt formation: Acid addition salts may be produced from the free bases in known manner, and vice-versa. Suitable acid addition salts for use in accordance with the present invention include for example the hydrochloride.

30

Optical pure isomers: Compounds of formula (I) in optically pure form can be obtained from the corresponding racemates according to well-known procedures, e.g. HPLC with chiral matrix. Alternatively, optically pure starting materials can be used.

35

Protecting groups: If one or more other functional groups, for example carboxy, hydroxy, amino, or mercapto, may need to be protected in the starting materials by protecting groups. The

protecting groups employed may already be present in precursors and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions, such as acylations, etherifications, esterifications, oxidations, solvolysis, and similar reactions. It is a characteristic of protecting groups that they lend themselves readily, i.e. without undesired secondary reactions, to removal, typically by solvolysis, reduction, photolysis or also by enzyme activity, for example under conditions analogous to physiological conditions, and that they are not present in the end-products. The specialist knows, or can easily establish, which protecting groups are suitable with the reactions mentioned hereinabove and hereinafter.

The protection of such functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their removal reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

20

Oxidation: In case D represents S, an oxidation to S(O) or SO₂ is possible using standard oxidizing agents, e.g. H₂O₂, MCPBA or the like in conventional inert diluent, e.g. benzene or chlorinated solvent such as dichloromethane.

25 The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts, hereinafter referred to as compounds of the invention, exhibit valuable pharmacological properties when tested in vitro and in animals, and are therefore useful as pharmaceuticals.

Thus, the compounds of the invention are found to be cholinergic ligands of the nAChR. In addition preferred compounds of the invention show selective $\alpha 7$ -nAChR activity. The compounds of the present invention may in particular be found to be agonists, partial agonists, antagonists or allosteric modulators of the receptor.

Due to their pharmacological profiles, compound of the invention are anticipated to be useful for the treatment of diseases or conditions as diverse as CNS related diseases, PNS related diseases, diseases related to inflammation, pain and withdrawal symptoms caused by an abuse of chemical substances. Diseases or disorders related to the CNS include general anxiety disorders, cognitive disorders, learning and memory deficits and dysfunctions, Alzheimer's

disease (AD), prodromal AD, mild cognitive impairment in the elderly (MCI), amnesic MCI, age associated memory impairment, attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD),

Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, prionic neurodegenerative disorders such as Creutzfeld-Jacob disease and kuru disease, Gilles de la Tourette's syndrome, psychosis,

5 depression and depressive disorders, mania, manic depression, schizophrenia, the cognitive deficits in schizophrenia, obsessive compulsive disorders, panic disorders, eating disorders, narcolepsy, nociception, AIDS-dementia, senile dementia, mild cognitive dysfunctions related to age, autism, dyslexia, tardive dyskinesia, epilepsy, and convulsive disorders, post-traumatic stress disorders, transient anoxia, pseudodementia, pre-menstrual syndrome, late luteal phase
10 syndrome, chronic fatigue syndrome and jet lag. Furthermore, compound of the invention may be useful for the treatment of endocrine disorders, such as thyrotoxicosis, pheochromocytoma, hypertension and arrhythmias as well as angina pectoris, hyperkinesia, premature ejaculation and erectile difficulty. Still further, compound of the invention may be useful in the treatment of inflammatory disorders (Wang et al., Nature 2003, 421, 384; de Jonge et al., Nature
15 Immunology 2005, 6, 844; Saeed et al., JEM 2005, 7, 1113), disorders or conditions including inflammatory skin disorders, rheumatoid arthritis, post-operative ileus, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, sepsis, fibromyalgia, pancreatitis and diarrhoea. Compounds of the invention may further be useful for the treatment of withdrawal symptoms caused by termination of the use of addictive substances, like heroin, cocaine, tobacco,
20 nicotine, opioids, benzodiazepines and alcohol. Finally, compound of the invention may be useful for the treatment of pain, e.g. caused by migraine, postoperative pain, phantom limb pain or pain associated with cancer. The pain may comprise inflammatory or neuropathic pain, central pain, chronic headache, pain related to diabetic neuropathy, to post therapeutic neuralgia or to peripheral nerve injury.

25

Furthermore, degenerative ocular disorders which may be treated include ocular diseases which may directly or indirectly involve the degeneration of retinal cells, including ischemic retinopathies in general, anterior ischemic optic neuropathy, all forms of optic neuritis, age-related macular degeneration (AMD), in its dry forms (dry AMD) and wet forms (wet AMD),
30 diabetic retinopathy, cystoid macular edema (CME), retinal detachment, retinitis pigmentosa, Stargardt's disease, Best's vitelliform retinal degeneration, Leber's congenital amaurosis and other hereditary retinal degenerations, pathologic myopia, retinopathy of prematurity, and Leber's hereditary optic neuropathy.

35 It has been found that the effect of a combination which comprises at least one nicotinic- α 7 receptor agonist and at least one compound selected from the group consisting of (a) conventional antipsychotics and (b) atypical antipsychotics is greater than the additive effect of the combined drugs in the treatment of psychiatric disorders. In particular, the combinations

disclosed herein can be used to treat schizophrenia which is refractory to monotherapy employing one of the combination partners alone.



Therefore, in one aspect of the present invention, there is provided a combination, such as a
5 combined preparation or pharmaceutical composition, which comprises at least one nicotinic-
alpha 7 receptor agonist and at least one compound selected from the group consisting of
(a) conventional antipsychotics; and
(b) atypical antipsychotics,
in which the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a
10 pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable
carrier.

Any such combination may be administered for simultaneous, separate or sequential use.

15 The term "psychiatric disorders" as used herein includes, but is not limited to schizophrenia, anxiety disorders, depression and bipolar disorders. Preferably, the psychiatric disorder to be treated with the combination disclosed herein is schizophrenia, more preferably schizophrenia which is refractory to monotherapy employing one of the combination partners alone.

20 The term "conventional antipsychotics" as used herein includes, but is not limited to haloperidol, fluphenazine, thiotixene and flupentixol.

The term "atypical antipsychotics" as used herein includes, but is not limited to clozaril, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone and aripiprazol.

25

In another aspect, the compounds of the invention are used as diagnostic agents and/or PET ligands and / or SPECT ligands, e.g. for the identification and localization of nicotine receptors in various tissues.

30 In particular, the agents of the invention are $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR) agonists.

In functional assays, the agents of the invention display high affinity at the $\alpha 7$ nAChR as shown in the following tests:

35

a) A functional assay for affinity at the $\alpha 7$ nAChR is carried out with a rat pituitary cell line stably expressing the $\alpha 7$ nAChR (Feuerbach et al., Neuropharmacology, 2005, 48, 215). Briefly, GH3 cells recombinantly expressing the nAChR $\alpha 7$ were seeded 72 h prior to the experiment on

black 96-well plates and incubated at 37°C in a humidified atmosphere (5 % CO₂/95 % air). On the day of the experiment medium was removed by flicking the plates and replaced with 100 µl growth medium containing a fluorescent calcium sensitive dye, in the presence of 2.5 mM probenecid (Sigma). The cells were incubated at 37°C in a humidified atmosphere (5 % CO₂/95 % air) for 1 h. Plates were flicked to remove excess of Fluo-4, washed twice with Hepes-buffered salt solution (in mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl₂ 2, MgSO₄ 0.8, NaH₂PO₄ 0.9, glucose 25, Hepes 20, pH 7.4; HBS) and refilled with 100 µl of HBS containing antagonists when appropriate. The incubation in the presence of the antagonist lasted between 3 and 5 minutes. Plates were then placed into an imaging plate reader and fluorescence signal recorded. In this assay, compounds of the invention exhibit pEC₅₀ values of about 5 to about 9. Partial and potent agonists in this test are preferred.

b) To assess the antagonist activity of the compounds of the invention on the human neuronal nAChR $\alpha 4\beta 2$, a similar functional assay is carried out using a human epithelial cell line stably expressing the human $\alpha 4\beta 2$ subtype (Micheltore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235). In this assay, the preferred compounds of the invention show selectivity for the $\alpha 7$ nAChR subtypes.

c) To assess the antagonist activity of the compounds of the invention on the "ganglionic subtype" ($\alpha 3\beta 4$), the muscle type of nicotinic receptor ($\alpha 1\beta 1\gamma\delta$) and the 5-HT₃ receptor, similar functional tests as just described under a) are carried out with a human epithelial cell line stably expressing the human ganglionic subtype, a cell line endogenously expressing the human muscle type of nicotinic receptors or a cell line endogenously expressing the murine 5-HT₃ receptor (Micheltore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235). Compounds which display little or no activity on the $\alpha 3\beta 4$ nAChR, the muscle subtype of nicotinic receptor as well as the 5-HT₃ receptor are especially preferred.

In the model of mice showing sensory gating deficit (DBA/2-mice) described by S. Leonard et al. in Schizophrenia Bulletin 22, 431-445 (1996), the compounds of the invention may induce significant sensory gating at concentrations of about 10 to about 40 µM.

The compounds of the invention may be shown to increase attention in a test of attention for rodents (Robbins, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2001) 13, 326-35), namely the 5-choice serial reaction time test (5-CSRTT). In this test, the rat must observe a wall containing 5 holes. When a light flash appears in one of them, the rat must respond with a nose-poke into the correct hole within 5 sec. in order to receive a food pellet reward, delivered to a feeder in the opposite wall.

Compounds of the invention may also show learning/memory enhancing effects in the social recognition test in mice and rats (Ennaceur and Delacour, Behav. Brain Res. (1988) 31, 47-59).

Compounds of the invention may also show learning/memory enhancing effects in the object recognition test in mice and rats (Ennaceur and Delacour, Behav. Brain Res. (1988) 31, 47-59).

5 The compounds of the invention are therefore useful for the prevention, treatment and delay of progression (including mitigation and prevention) of various disorders, especially those mentioned above. The usefulness of $\alpha 7$ nAChR agonists in neurodegeneration is documented in the literature, e.g. in Wang et al., J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000).

10 For the treatment of the above and other disorders, the appropriate dosage of a compound (active ingredient) of the invention will, of course, vary depending upon, for example, the host, the mode of administration and the nature and severity of the condition being treated as well as the relative potency of the particular agent of the invention employed. For example, the amount of active agent required may be determined on the basis of known in vitro and in vivo techniques,

15 determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect. In general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at daily dosages of from about 0.01 to about 30.0 mg/kg p.o. In humans, an indicated daily dosage is in the range of from about 0.7 to about 1400 mg/day p.o., e.g. from about 50 to 200 mg (70 kg man), conveniently administered once or in divided doses up to 4 x per day or in
20 sustained release form.

Pharmaceutical compositions contain, for example, from about 0.1 % to about 99.9 %, preferably from about 20 % to about 60 %, of the active ingredient(s).

25 Examples for compositions comprising a compound of the invention include, for example, a solid dispersion, an aqueous solution, e.g. containing a solubilising agent, a microemulsion and a suspension of, e.g. a salt of a compound of formula (I) or a free compound of the formula (I) in the range of from 0.1 to 1 %, e.g. 0.5 %. The composition may be buffered to a pH in the range of, e.g. from 3.5 to 9.5, e.g. to pH 4.5, by a suitable buffer.

30

The compounds of the invention are also commercially useful as research chemicals.

For use according to the invention, a compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered as single active agent or in combination with one
35 or more other active agents of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof or especially other active agents commonly employed especially for the treatment of the disorders mentioned herein or further other disorders, in any customary manner, e.g. orally, for example in the form of tablets, capsules, or as nasal spray, or parenterally, for example in the

form of injection solutions or suspensions. Such other active agents employed in such combinations are preferably selected from the group consisting of benzodiazepines, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), conventional antipsychotics, atypical antipsychotics, buspirone, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin and pregabalin.

An SSRI suitable for the present invention is especially selected from fluoxetine, fuvoxamine, sertraline, paroxetine, citalopram and escitalopram. An SNRI suitable for the present invention is especially selected from venlafaxine and duloxetine. The term "benzodiazepines" as used herein includes, but is not limited to clonazepam, diazepam and lorazepam. The term "conventional antipsychotics" as used herein includes, but is not limited to haloperidol, fluphenazine, thiotixene and flupentixol. The term "atypical antipsychotics" as used herein relates to clozaril, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone and aripiprazol.

Buspirone can be administered in free form or as a salt, e.g. as its hydrochloride, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Buspar™ or Bespar™. It can be prepared and administered, e.g., as described in US 3,717,634. Fluoxetine can be administered, e.g., in the form of its hydrochloride as marketed, e.g. under the trademark Prozac™. It can be prepared and administered, e.g., as described in CA 2002182. Paroxetine ((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine) can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Paxil™. It can be prepared and administered, e.g., as described in US 3,912,743. Sertraline can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Zoloft™. It can be prepared and administered, e.g., as described in US 4,536,518. Clonazepam can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Antelepsin™. Diazepam can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Diazepam Desitin™. Lorazepam can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Tavor™. Citalopram can be administered in free form or as a salt, e.g. as its hydrobromide, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cipramil™. Escitalopram can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cipralextm. It can be prepared and administered, e.g., as described in AU623144. Venlafaxine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Trevilor™. Duloxetine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cymbalta™. It may be prepared and administered, e.g., as described in CA 1302421. Carbamazepine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Tegretal™ or Tegretol™. Oxcarbazepine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Trileptal™. Oxcarbazepine is well known from the literature [see for example Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. Gabapentin can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Neurontin™.

30

Haloperidol can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Haloperidol STADA™. Fluphenazine can be administered, e.g., in the form of its dihydrochloride as marketed, e.g. under the trademark Prolixin™. Thiothixene can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Navane™. It can be prepared, e.g., as described in US 3,310,553. Flupentixol can be administered for instance in the form of its dihydrochloride, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Emergil™ or in the form of its decanoate, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Depixol™. It can be prepared, e.g., as described in BP 925,538. Clozaril can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Leponex™. It can be prepared, e.g., as described in US 3,539,573. Risperidone can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Risperdal™. Olanzapine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Zyprexa™. Quetiapine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Seroquel™. Ziprasidone can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Geodon™. It can be prepared, e.g., as described in GB 281,309. Aripiprazole can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Abilify™. It can be prepared, e.g., as described in US 5,006,528.

The structure of the active ingredients identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active ingredients and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both *in vitro* and *in vivo*.

In the case of a combination, the pharmaceutical compositions for separate administration of the combination partners and/or those for administration in a fixed combination, i.e. a single galenical composition comprising at least two combination partners, according to the invention can be prepared in a manner known per se and are those suitable for enteral, such as oral or rectal, and parenteral administration to mammals, including man, comprising a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active combination partner alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, especially suitable for enteral or parenteral application. When the combination partners employed are applied in the form as marketed as single drugs, their dosage and mode of administration can take place in accordance with the information provided on the packet leaflet of the respective marketed drug in order to result in the beneficial effect described herein, if not mentioned herein otherwise.

Pharmaceutical preparations for the combination therapy for enteral or parenteral administration are, for example, those in unit dosage forms, such as sugar-coated tablets, tablets, capsules or suppositories, or furthermore ampoules. If not indicated otherwise, these are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. It will be appreciated that the unit content of a combination partner contained in an individual dose of each dosage form need not in itself constitute an effective amount since the necessary effective amount can instead with a single dosage unit also be reached by administration of a two or more dosage units.

- 10 In particular, a therapeutically effective amount of each of the combination partners may be administered simultaneously or sequentially and in any order, and the components may be administered separately (e.g. sequentially after fixed or variable periods of time), or as a fixed combination. For example, the method of treatment (including mitigation) of a disorder according to the invention may comprise (i) administration of the combination partner (a) (a compound of the present invention) in free or pharmaceutically acceptable salt form and (ii) administration of a combination partner (b) (e.g. a different compound of the present invention or an active ingredient of a different formula) in free or pharmaceutically acceptable salt form, simultaneously or sequentially in any order, in jointly therapeutically effective amounts, preferably in synergistically effective amounts, e.g. in daily dosages corresponding to the amounts described herein. The individual combination partners can be administered separately at different times during the course of therapy or concurrently in divided or single combination forms. Furthermore, the term "administering" also encompasses the use of a pro-drug of a combination partner that convert *in vivo* to the combination partner as such. The instant invention is therefore to be understood as embracing all such regimes of simultaneous and/ or alternating treatment and the term "administering" is to be interpreted accordingly.

- The effective dosage of the combination partners employed may vary, for example depending on the particular compound or pharmaceutical composition employed, the mode of administration, the disorder being treated, and/or the severity of the disorder being treated. Thus, the dosage regimen is selected in accordance with a variety of factors including the route of administration, metabolism by and the renal and hepatic function of the patient. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the single active ingredients required to prevent, mitigate, counter or arrest the disorder. Optimal precision in achieving concentration of the active ingredients within the range that yields efficacy without toxicity requires a regimen based on the kinetics of the active ingredients' availability to target sites.

In accordance with the foregoing, the present invention also provides:

- (1) A compound of the formula (I), and/or a salt thereof, for use in the diagnostic or therapeutic treatment of a mammal, especially a human; especially for use as an alpha-7 receptor agonist, for example for use in the treatment (including mitigation) of any one or more disorders, especially of any one or more of the particular disorders set forth hereinbefore and hereinafter.
- 5 (2) A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as active ingredient together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- (2') A pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a disorder in the treatment of which alpha-7 receptor activation plays a role or is involved and/or in which alpha-7 receptor activity is involved, especially any one or more of the disorders mentioned hereinbefore or hereinafter, comprising a compound of the formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 10 (3) A method for the treatment of a disorder, especially any one or more of the particular disorders set forth hereinbefore, in a subject in need of such treatment, comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 (3') A method for treating or preventing a disorder in the treatment of which alpha-7 receptor activation plays a role or is involved and/or in which alpha-7 receptor activity is involved, comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 (4) The use of a compound of the formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition in the treatment of which alpha-7 receptor activation plays a role or is involved and/or in which alpha-7 receptor activity is involved, especially one or more of the disorders mentioned above.
- 25 (5) A method as defined above comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of an alpha-7 agonist of the formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second pharmaceutically active compound and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said second pharmaceutically active compound and/or salt thereof being especially for use in the treatment of any one or more of the disorders set forth hereinbefore or hereinafter.
- 30 (6) A combination comprising a therapeutically effective amount of an alpha-7 agonist of the formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second pharmaceutically active compound and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said second pharmaceutically active compound being especially for use or of use in the treatment of any one or more of the particular disorders set forth hereinbefore.
- 35

The Examples which follow serve to illustrate the invention without limiting the scope thereof.
The following abbreviations are used in the examples:

92

	AcOEt	ethyl acetate
	aq.	aqueous
	DMF	dimethylformamide
	EtOH	ethanol
5	FC	flash chromatography
	HV	high vacuum
	MeOH	MeOH
	RP-HPLC	reversed-phase high performance liquid chromatography
	rt	room temperature
10	rac.	racemate
	soln.	solution
	TFA	trifluoroacetic acid
	THF	tetrahydrofuran

15 Temperatures are measured in degrees Celsius. Unless indicated otherwise, reactions are carried out at room temperature. The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, e.g. microanalysis and spectroscopic characteristics (e.g. MS, IR, NMR).

20 **Example 1: Preparation of Rac.-trans-2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-amine**

A solution of 2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-one (1.33 g, 9.5 mmol), 6-phenyl-pyridin-3-ylamine (1.25 g, 7.3 mmol) and p-toluene sulfonic acid monohydrate (139 mg, 0.73 mmol) in toluene (40 ml) is heated under reflux for 18 hours using a Dean-Stark apparatus. The toluene is evaporated and the residue is dissolved in ethyl acetate and washed with brine. The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness, and the residual oil purified by silica gel column chromatography (eluent: EtOAc: CH₃OH:NH₄OH; 9:1:0.1) to afford [2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-(3Z)-ylidene]-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-amine.

25 A solution of LiAlH₄ (1.03 ml, 1M) in THF is added to a solution of [2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-(3Z)-ylidene]-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-amine (300mg, 1.02 mmol) in THF (10 ml). The resulting mixture is stirred at room temperature for 18 hours and then quenched with a saturated aqueous solution of sodium sulfate (1 ml). The solvents are removed by evaporation and the residue is redissolved in ethyl acetate and filtered. The filtrate is evaporated and purified by silica gel column chromatography (eluent: EtOAc: CH₃OH: NH₄OH; 8.5:1.5:0.1) to afford Rac.-trans-2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-amine. MS (ES⁺):

30 m/e = 294.4 (MH⁺); preparative enantiomer separation (column: Chiralpak AD-H 10 μ m; (4.6x250 mm), eluent: n-hexane : EtOH 50:50, flow: 1.0 ml / min, detector: UV 210 nm): peak 1: 6.29 min; peak 2: 20.16 min.

Example 2:

The following compounds are prepared in a similar manner using the appropriate starting materials:

- 2a) Rac.-trans-2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(6-p-tolyl-pyridin-3-yl)-amine. MS (ES⁺): m/e = 308 (MH⁺).
- 2b) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(6-phenyl-pyridazin-3-yl)-amine
- 2c) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-amine
- 2d) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-phenyl-pyrimidin-2-yl)-amine

Example 3:

The following compounds are prepared in a similar manner using the appropriate starting materials:

- 3a) Rac.-trans-[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine;
preparative enantiomer separation (column: Chiralpak AD 20 μ m; (50 x 500 mm), eluent: n-hexane :
CHCl₃ : EtOH 80:20, flow: 100 ml / min, detector: UV 200 - 400 nm): peak 1: 40.46 min; peak 2: 78.96
min. 3b) Rac.-trans-[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3c) Rac.-trans-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3d) Rac.-trans-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3e) Rac.-trans-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyridin-3-yl]-amine
- 3f) Rac.-trans-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyridazin-3-yl]-amine
- 3g) Rac.-trans-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyridin-2-yl]-amine
- 3h) Rac.-trans-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 3i) Rac.-trans-[6-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3j) Rac.-trans-[6-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3k) Rac.-trans-[5-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3l) Rac.-trans-[5-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3m) Rac.-trans-[6-(1H-Indol-6-yl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3n) Rac.-trans-[6-(1H-Indol-6-yl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3o) Rac.-trans-[5-(1H-Indol-6-yl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3p) Rac.-trans-[5-(1H-Indol-6-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3q) Rac.-trans-[6-(2,5-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3r) Rac.-trans-[6-(2,5-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3s) Rac.-trans-[5-(2,5-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3t) Rac.-trans-[5-(2,5-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3u) 3q) Rac.-trans-[6-(2-fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine

- 3v) Rac.-trans- [6-(2-fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
3w) Rac.-trans- [5-(2-fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
3x) Rac.-trans- [5-(2-fluoro-4-methyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
3y) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(6-m-tolyl-pyridin-3-yl)-amine
5 3z) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(6-m-tolyl-pyridazin-3-yl)-amine
3aa) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-m-tolyl-pyridin-2-yl)-amine
3ab) (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-m-tolyl-pyrimidin-2-yl)-amine
3ac) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(3-nitro-phenyl)-pyridin-3-yl]-amine
3ad) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(3-nitro-phenyl)-pyridazin-3-yl]-amine
10 3ae) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(3-nitro-phenyl)-pyridin-2-yl]-amine
3af) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(3-nitro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
3ak) Rac.-trans- [6-(5-Ethyl-2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3al) Rac.-trans- [6-(5-Ethyl-2-fluoro-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3am) Rac.-trans- [5-(5-Ethyl-2-fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
15 3an) Rac.-trans- [5-(5-Ethyl-2-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2] oct-3-yl)-amine
3ao) Rac.-trans- (6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3ap) Rac.-trans- (6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridazin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3aq) Rac.-trans- (5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3ar) Rac.-trans- (5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyrimidin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
20 3as) Rac.-trans- [6-(3-Methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3at) Rac.-trans- [6-(3-Methoxy-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3au) Rac.-trans- [5-(3-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3av) Rac.-trans- [5-(3-Methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3bd) Rac.-trans- N-(4-{2-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-pyrimidin-5-yl}-phenyl)-acetamide
25 3be) Rac.-trans- [6-(2-Fluoro-5-methoxy-4-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3bf) Rac.-trans- [6-(2-Fluoro-5-methoxy-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3bg) Rac.-trans- [5-(2-Fluoro-5-methoxy-4-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
30 3bh) Rac.-trans- [5-(2-Fluoro-5-methoxy-4-methyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3bi) Rac.-trans- [6-(3,5-Dimethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine;
preparative enantiomer separation (column: Chiralpak AD-H 10 μ m; (4.6x250 mm), eluent: n-hexane :
EtOH : DEA 50:50:0.5 (v:v:v), flow: 1.0 ml / min, detector: UV 220 nm): peak 1: 8.25 min; peak 2: 23.57
35 min. 3bj) Rac.-trans- [6-(3,5-Dimethyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3bk) Rac.-trans- [5-(3,5-Dimethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3bl) Rac.-trans- [5-(3,5-Dimethyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3bm) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine
40 3bn) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-pyridazin-3-yl]-amine
3bo) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine
3bp) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-amine

213

- 3bq) Rac.-trans- [6-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3br) Rac.-trans- [6-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3bs) Rac.-trans- [5-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3bt) Rac.-trans- [5-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 5 3bu) Rac.-trans- [6-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3bv) Rac.-trans- [6-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3bw) Rac.-trans- [5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3bx) Rac.-trans- [5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3by) Rac.-trans- [6-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 10 3bz) Rac.-trans- [6-(4-Fluoro-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ca) Rac.-trans- [5-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cb) Rac.-trans- [5-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cc) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-amine
- 3cd) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridazin-3-yl]-amine
- 15 3ce) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-amine
- 3cf) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 3cg) Rac.-trans- [6-(1H-Indol-4-yl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 20 3ch) Rac.-trans- [6-(1H-Indol-4-yl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ci) Rac.-trans- [5-(1H-Indol-4-yl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cj) Rac.-trans- [5-(1H-Indol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ck) Rac.-trans- [6-(4-Ethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cl) Rac.-trans- [6-(4-Ethyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 25 3cm) Rac.-trans- [5-(4-Ethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cn) Rac.-trans- [5-(4-Ethyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3co) Rac.-trans- [6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cp) Rac.-trans- [6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cq) Rac.-trans- [5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 30 3cr) Rac.-trans- [5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cs) Rac.-trans- [6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ct) Rac.-trans- [6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cu) Rac.-trans- [5-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 35 3cv) Rac.-trans- [5-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cw) Rac.-trans- [6-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cx) Rac.-trans- [6-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3cy) Rac.-trans- [5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 40 3cz) Rac.-trans- [5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3da) Rac.-trans- [6-(3-Chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3db) Rac.-trans- [6-(3-Chloro-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine

- 3dc) Rac.-trans- [5-(3-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3dd) Rac.-trans- [5-(3-Chloro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3de) Rac.-trans- (6-Furan-3-yl-pyridin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3df) Rac.-trans- (6-Furan-3-yl-pyridazin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 5 3dg) Rac.-trans- (5-Furan-3-yl-pyridin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3dh) Rac.-trans- (5-Furan-3-yl-pyrimidin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3di) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(4-methyl-thiophen-3-yl)-pyridin-3-yl]-amine
- 3dj) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(4-methyl-thiophen-3-yl)-pyridazin-3-yl]-amine
- 3dk) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(4-methyl-thiophen-3-yl)-pyridin-2-yl]-amine
- 10 3dl) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(4-methyl-thiophen-3-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 3dm) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(1-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine
- 3dn) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(1-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyridazin-3-yl]-amine
- 3do) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(1-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-amine
- 3dp) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(1-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 15 3dq) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine
- 3dr) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-pyridazin-3-yl]-amine
- 3ds) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-amine
- 3dt) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 20 3du) Rac.-trans- [6-(3,4-Dichloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3dv) Rac.-trans- [6-(3,4-Dichloro-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3dw) Rac.-trans- [5-(3,4-Dichloro-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3dx) Rac.-trans- [5-(3,4-Dichloro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 25 3dy) Rac.-trans- [6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3dz) Rac.-trans- [6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ea) Rac.-trans- [5-(2-Fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3eb) Rac.-trans- [5-(2-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ec) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-3-yl]-amine
- 30 3ed) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridazin-3-yl]-amine
- 3ee) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyridin-2-yl]-amine
- 35 3ef) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 3eg) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-thiophen-2-yl-pyridin-3-yl]-amine
- 3eh) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-thiophen-2-yl-pyridazin-3-yl]-amine
- 3ei) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-thiophen-2-yl-pyridin-2-yl]-amine
- 40 3ej) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-thiophen-2-yl-pyrimidin-2-yl]-amine
- 3ek) Rac.-trans- (6-Dibenzothiophen-4-yl-pyridin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3el) Rac.-trans- (6-Dibenzothiophen-4-yl-pyridazin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine

46

- 3em) Rac.-trans- (5-Dibenzothiophen-4-yl-pyridin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3en) Rac.-trans- (5-Dibenzothiophen-4-yl-pyrimidin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3eo) Rac.-trans- (6-Benzo[b]thiophen-3-yl-pyridin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ep) Rac.-trans- (6-Benzo[b]thiophen-3-yl-pyridazin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 5 3eq) Rac.-trans- (5-Benzo[b]thiophen-3-yl-pyridin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3er) Rac.-trans- (5-Benzo[b]thiophen-3-yl-pyrimidin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3es) Rac.-trans- (6'-Methoxy-[2,3']bipyridinyl-5-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3et) Rac.-trans- [6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3eu) Rac.-trans- (6'-Methoxy-[3,3']bipyridinyl-6-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 10 3ev) Rac.-trans- [5-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ew) Rac.-trans- [6-(1-Benzyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ex) Rac.-trans- [6-(1-Benzyl-1H-indol-5-yl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ey) Rac.-trans- [5-(1-Benzyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ez) Rac.-trans- [5-(1-Benzyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 15 3fa) Rac.-trans- (6-Dibenzofuran-4-yl-pyridin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fb) Rac.-trans- (6-Dibenzofuran-4-yl-pyridazin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fc) Rac.-trans- (5-Dibenzofuran-4-yl-pyridin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 20 3fd) Rac.-trans- (5-Dibenzofuran-4-yl-pyrimidin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fe) Rac.-trans- [6-(2,3-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3ff) Rac.-trans- [6-(2,3-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2] oct-3-yl)-amine
- 25 3fg) Rac.-trans- [5-(2,3-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fh) Rac.-trans- [5-(2,3-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 30 3fi) Rac.-trans- {6-[1-(4-Methoxy-phenyl)-1H-indol-5-yl]-pyridin-3-yl}-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fj) Rac.-trans- {6-[1-(4-Methoxy-phenyl)-1H-indol-5-yl]-pyridazin-3-yl}-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fk) Rac.-trans- {5-[1-(4-Methoxy-phenyl)-1H-indol-5-yl]-pyridin-2-yl}-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 35 3fl) Rac.-trans- {5-[1-(4-Methoxy-phenyl)-1H-indol-5-yl]-pyrimidin-2-yl}-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fm) Rac.-trans-[6-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fn) Rac.-trans-[6-(4-Methoxy-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 40 3fo) Rac.-trans-[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fp) Rac.-trans-[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
- 3fq) Rac.-trans- (6-Biphenyl-4-yl-pyridin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine

- 3fr) Rac.-trans- (6-Biphenyl-4-yl-pyridazin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3fs) Rac.-trans- (5-Biphenyl-4-yl-pyridin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3ft) Rac.-trans- (5-Biphenyl-4-yl-pyrimidin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3fu) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-amine
5 3fv) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-amine
3fw) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-amine
3fx) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-[5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
3fy) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(6-quinolin-5-yl-pyridin-3-yl)-amine
3fz) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(6-quinolin-5-yl-pyridazin-3-yl)-amine
10 3ga) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-quinolin-5-yl-pyridin-2-yl)-amine
3gb) Rac.-trans- (2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-quinolin-5-yl-pyrimidin-2-yl)-amine
3gc) Rac.-trans- [6-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gd) Rac.-trans- [6-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
15 3ge) Rac.-trans- [5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gf) Rac.-trans- [5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
20 3gg) Rac.-trans- (6-Benzo[b]thiophen-2-yl-pyridin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gh) Rac.-trans- (6-Benzo[b]thiophen-2-yl-pyridazin-3-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gi) Rac.-trans- (5-Benzo[b]thiophen-2-yl-pyridin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gj) Rac.-trans- (5-Benzo[b]thiophen-2-yl-pyrimidin-2-yl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gk) Rac.-trans- [6-(1H-Indol-2-yl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
25 3gl) Rac.-trans- [6-(1H-Indol-2-yl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gm) Rac.-trans- [5-(1H-Indol-2-yl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gn) Rac.-trans- [5-(1H-Indol-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine
3go) Rac.-trans- 5-[5-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-thiophene-2-carbonitrile
3gp) Rac.-trans- 5-[6-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-pyridazin-3-yl]-thiophene-2-carbonitrile
30 3gq) Rac.-trans- 5-[6-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-pyridin-3-yl]-thiophene-2-carbonitrile
3gr) Rac.-trans- 5-[2-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-pyrimidin-5-yl]-thiophene-2-carbonitrile
3gs) Rac.-trans- [6-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gt) Rac.-trans- [6-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
35 3gu) Rac.-trans- [5-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gv) Rac.-trans- [5-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]oct-3-yl)-amine
3gw) Rac.-trans-[6-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine;
preparative enantiomer separation (column: Chiralcel OD-H 5 μ m; (4.6x250 mm), solvent A: n-hexane :
40 EtOH 95:5 (v:v) + 0.1% DEA, solvent B: EtOH, solvent composition: 85% A, 15% B (v:v), flow: 1.0 ml / min, detector: UV 270 nm); peak 1: 7.85 min; peak 2: 17.56 min.

48

Example 4: (2,4-dimethoxy-benzyl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-phenyl-pyrimidin-2-yl)-amine

2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-one (500 mg, 3.59 mmol) and 2,4-dimethoxybenzyl amine (1.2 g, 7.18 mmol) were dissolved in anhydrous 1,2-dichloroethane (10 ml). Sodium triacetoxymethylborohydride (1.1 g, 5.0 mmol) followed by glacial acetic acid (0.21 ml, 3.59 mmol) and the resultant foamy suspension was stirred at ambient temperature for 12 hours. The reaction was quenched by the addition of 1M NaOH, and the layers were separated. The aqueous phase was extracted further with ethyl acetate. The organic portions were combined, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified by chromatography [eluent gradient: 10-30% MeOH/Et₃N (9:1) in EtOAc] to give pure (2,4-dimethoxy-benzyl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine.

(2,4-Dimethoxy-benzyl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine (70 mg, 0.24 mmol) and 5-bromo chloropyrimidine (93 mg, 0.48 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (1 ml). Glacial acetic acid (42 μ L, 0.72 mmol) was added and the reaction mixture was stirred under microwave radiation at 150°C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated in vacuo, redissolved in EtOAc and washed with 1M aqueous sodium carbonate. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified by chromatography [eluent gradient: 10-30% MeOH/Et₃N (9:1) in EtOAc] to give pure (5-bromo-pyrimidin-2-yl)-(2,4-dimethoxy-benzyl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine.

(5-Bromo-pyrimidin-2-yl)-(2,4-dimethoxy-benzyl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amine (30 mg, 66 μ mol), palladium(II) acetate (1 mg, 3.2 μ mol), potassium fluoride (12 mg, 198 μ mol) and 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl (1.6 mg, 6.4 μ mol) were combined and purged three times with argon and vacuum. Anhydrous THF (1 ml) was added and the reaction mixture stirred under microwave radiation at 110°C for 40 minutes. The crude reaction mixture was applied directly to a silica gel column and chromatographed [eluent gradient: 5-20% MeOH/Et₃N (9:1) in EtOAc] to give pure (2,4-dimethoxy-benzyl)-(2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-phenyl-pyrimidin-2-yl)-amine. MS (ES⁺): m/e = 445.3 (MH⁺).

Example 5: Soft Capsules

5000 soft gelatin capsules, each comprising as active ingredient 0.05 g of one of the compounds of formula (I) mentioned in the preceding Examples, are prepared as follows:

Composition: Active ingredient: 250 g, Lauroglycol : 2 litres

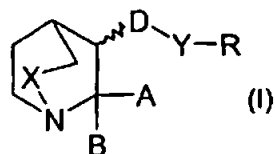
Preparation process: The pulverized active ingredient is suspended in Lauroglykol® (propylene glycol laurate, Gattefossé S.A., Saint Priest, France) and ground in a wet pulverizer to produce a particle size of about 1 to 3 μ m. 0.419 g portions of the mixture are then introduced into soft gelatin capsules using a capsule-filling machine.

249

Claims:

1. A compound of formula (I)

5



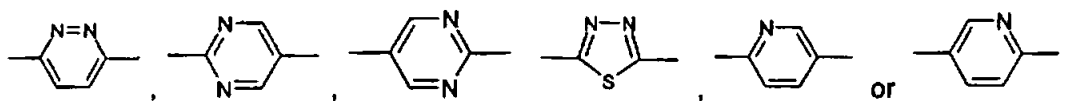
wherein

X represents CH_2 or a single bond ;

10

R represents a substituted or unsubstituted $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ aryl or a substituted or unsubstituted $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ heteroaryl, or a group $\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^5)$, or a group $\text{N}(\text{R}^2)(\text{CHR}^3\text{R}^4)$;

Y represents a group of formula



15

D represents NH , NR^6 , S, $\text{S}(\text{O})$, SO_2

A and B represent, independently of each other, hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl under the proviso that not both A and B can represent hydrogen at the same time, or

A and B represent together with the carbon atom to which they are attached form a $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl group,

20

R^1 represents hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or CF_3 ;

R^2 represents hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or CF_3 ;

R^3 represents hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or CF_3 ;

R^4 represents a substituted or unsubstituted $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ aryl or substituted or unsubstituted $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ heteroaryl;

25

R^5 represents a substituted or unsubstituted $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ aryl or substituted or unsubstituted $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ heteroaryl;

R^6 represents $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, benzyl or benzyl substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy;

30

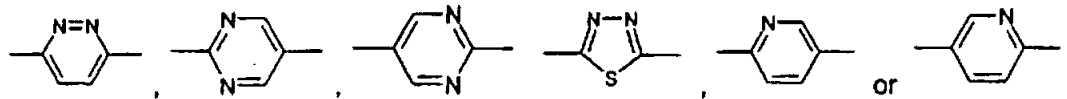
in free base or acid addition salt form.

2. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein

X represent CH_2 ,

R represents $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ aryl, which is substituted by one or more substituents selected from halogen, NO_2 , CN, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy which is unsubstituted or substituted by halogen, or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylcarbonylamino;

Y represents a group of formula



D represents NH ;

A represents hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl and B represents hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl or

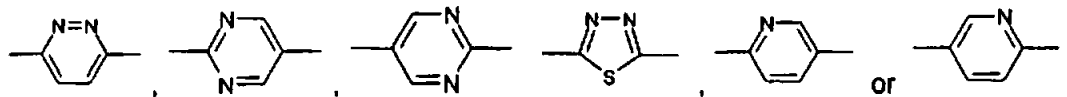
A and B represent together with the carbon atom to which they are attached form a cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl group,

3. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein

X represents CH_2 ,

R represents hetero- $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ aryl, which which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, CN or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen, phenyl which is unsubstituted or substituted by phenyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy or benzyl;

Y represents a group of formula



D represents NH ;

A represents hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl and B represents hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_7$ alkyl or

A and B represent together with the carbon atom to which they are attached form a cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl group.

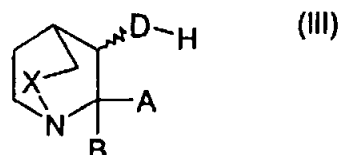
4. Processes for the preparation of a compound of formula (I) as defined in claim 1, or a salt thereof,

which comprises in a first process the step of reacting a compound of formula (II)

Z-Y-R (II)

wherein Y and R are as defined above for a compound of formula (I) and Z is a leaving group, e.g. F, Cl, Br, I or OSO_2CF_3 , with a compound of formula (III)

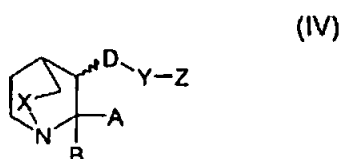
51



wherein A, B, D, X have the meanings as defined for a compound of formula (I), and
 5 recovering the so obtained compound of formula (I) in free base or acid addition salt form
 and optionally oxidizing the so obtained compound

and

10 which comprises in a second process the step of reacting a compound of formula (IV)



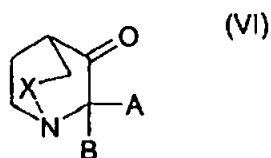
wherein A, B, D and Y are as defined above for a compound of formula (I) and Z represents
 15 a leaving group, e.g. F, Cl, Br, I or OSO_2CF_3 , with a compound of formula (V)



wherein R is as defined above for a compound of formula (I), and recovering the so
 20 obtained compound of formula (I) in free base or acid addition salt form.

and

which comprises in a third process, wherein D represents NH or NR^6 , the step of reacting a
 25 compound of formula (VI)



wherein A, B and X are as defined above for compounds of formula (I) with a compound of formula (VII)



5

wherein Y and R are as defined above for compounds of formula (I) and recovering the so obtained compound of formula (I) in free base or acid addition salt form.

- 10 5. A compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use as a pharmaceutical.
- 15 6. A compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use in the prevention, treatment and delay of progression of psychotic and neurodegenerative disorders on its own or in combination with already existing drugs..
- 20 7. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, in association with a pharmaceutical carrier or diluent.
- 25 8. The use of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, as a pharmaceutical for the prevention and the treatment of psychotic and neurodegenerative disorders.
- 30 9. The use of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for the manufacture of a medicament for the prevention, treatment and delay of progression of psychotic and neurodegenerative disorders.
- 35 10. A method for the prevention, treatment and delay of progression of psychotic and neurodegenerative disorders, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form.
11. A compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use in the prevention, treatment and / or delay of progression of a disease or condition in which $\alpha 7$ nAChR activation plays a role or is implicated.

12. The use of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, as a pharmaceutical for the prevention, treatment and / or delay of progression of of a disease or condition in which $\alpha 7$ nAChR activation plays a role or is implicated.

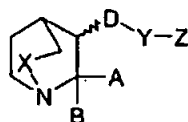
5

13. A method for prevention, treatment and / or delay of progression of a disease or condition in which $\alpha 7$ nAChR activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form.

10

14. A compound of formula (IV)

(IV)



15

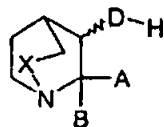
wherein

A, B, D and Y are as defined in claim 1 for a compound of formula (I) and Z represents F, Cl, Br, I or OSO_2CF_3 .

15. A process for the preparation of a compound of formula (IV) as defined in claim 14, or a salt thereof, which comprises the step of reacting a compound of formula (III)

20

(III)



wherein A, B, D, X are as defined in claim 1 for a compound of formula (I), with a compound of formula (II)

25

Z-Y-Z (II)

wherein Y are as defined in claim 1 for a compound of formula (I) and Z is a leaving group, e.g. F, Cl, Br, I or OSO_2CF_3 , optionally in the presence of one or more reaction auxiliaries such as a arylboronic acid.

30

54

16. A pharmaceutical combination, which comprises at least one nicotinic- α 7 receptor agonist and at least one compound selected from the group consisting of
- (a) conventional antipsychotics; and
 - (b) atypical antipsychotics,
- 5 and wherein the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

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

65

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional

TCP

(43) Fecha de la Publicación Internacional:
26 de abril de 2007 (26.04.2007)

(10) Número de la Publicación Internacional:
WO 2007/045478 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07D 453/02 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(74) Agente: HILLEBRAND, Dirk; Novartis AG, Propiedad
Intelectual Corporativa, CH-4002 Basilea (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2006/010099

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra
manera, para cada clase de protección nacional disponible): AF,
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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Presentación Internacional:
19 de octubre de 2006 (19.10.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0521508.2 21 de octubre de 2005 (21.10.2005) GB

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra
manera, para cada clase de protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasiática (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, LV, 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).

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto
AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-
4056 Basilea (CH).

(71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA
AG [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT).

Declaración de acuerdo con la Regla 4.17:

-- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una
patente (Regla 4.17(ii))

(72) Inventores; e

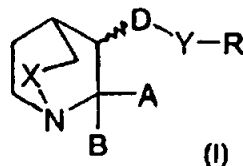
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
FEUERBACH, Dominik [DE/DE]; Wehrgasse 3, 79379
Müllheim (DE). FREDERIKSEN, Mathias [NO/CH];
Pfeiffingerstrasse 18, CH-4053 Basilea (CH). MARZI, Martin
[CH/CH]; Muttenerstrasse 51, CH-4127 Birsfelden (CH).
ROY, Bernard, Lucien [CH/CH]; Route de la Broye 10, CH-
1700 Fribourg (CH).

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de
Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de
cada publicación regular de la Gaceta del TCP.

(54) Título: NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1-AZA-BICICLOALQUILO PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS PSICÓTICOS Y NEURODEGENERATIVOS.



(57) Resumen:

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde X, R, Y, D, A, y B, son como se definen en la presente. Estos compuestos son adecuados como agonistas de nic-alfa 7, y como tales, para el tratamiento de trastornos psicóticos o neurodegenerativos.

56

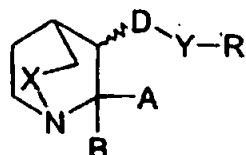
NOVEDOSOS DERIVADOS DE 1-AZA-BICICLOALQUILO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PSICÓTICOS Y NEURODEGENERATIVOS

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

- 5 La Publicación Internacional Número WO2004/022556 da a conocer aza-bicicloéteres y su uso como agonistas de nic-alfa 7. Los compuestos que se dan a conocer en esta solicitud de patente, tienen valiosas propiedades, pero también muestran inconvenientes. Por consiguiente, existe una necesidad de proporcionar compuestos adicionales que tengan valiosas propiedades como agonistas de nic-alfa 7.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):

10 (I)

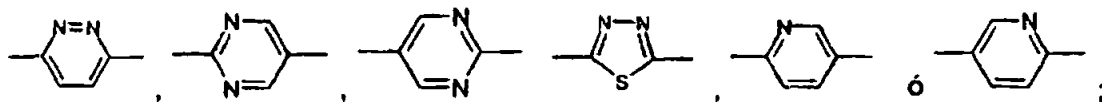


en donde:

X representa CH₂ o un enlace individual;

- 15 R representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o un grupo N(R¹)(R⁵), o un grupo N(R²)(CHR³R⁴);

Y representa un grupo de la Fórmula:



- 20 D representa NH, NR⁶, S, S(O), SO₂;

A y B representan, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, con la condición de que ambos A y B no pueden representar hidrógeno al mismo tiempo, o

A y B representan, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R¹ representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o CF₃;

R² representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o CF₃;

- 25 R³ representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o CF₃;

R⁴ representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido;

R⁵ representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido;

5 R⁶ representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, o bencilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia, dentro del contexto de esta divulgación, tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto significa también un solo compuesto, sal, o similar.

10 A menos que se mencione de otra manera, los términos, como se utilizan en esta memoria descriptiva, tendrán el siguiente significado:

El término "insustituido o sustituido", como se utiliza en la presente, significa que el radical respectivo puede estar sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, especialmente uno o dos sustituyentes, en especial seleccionados a partir de amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono-amino, di-(cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono)-amino, N-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-N-cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono-amino, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 5 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilo, N,N-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcanoilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, piridilo, fenilo, fenoxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, tiofenilo, fenil-tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, fenil-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenil-sulfonilo, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilendioxilo de 1 a 4 átomos de carbono enlazado en los átomos de carbono adyacentes del anillo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcanoilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcanoiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Se debe entender que los residuos de arilo de 5 a 10 átomos de carbono o de heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, son residuos aromáticos que, en cada caso, están insustituídos o sustituidos por los sustituyentes proporcionados anteriormente,



de preferencia en cada caso insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, por ejemplo F, Cl, Br, I; CN, o alquilo, el cual puede estar insustituído o sustituido por halógeno, por ejemplo trifluoro-metilo; o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, o condensado, por ejemplo, con un benzo-[1,3]-dioxol ó 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina y/o con un anillo heterocíclico adicional. Heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono es un sistema heterocíclico aromático que comprende uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados a partir de N, O, S, por ejemplo un residuo heterocíclico aromático de 5 ó 7 miembros opcionalmente condensado, por ejemplo, con uno o dos anillos de fenilo, y/o con un anillo heterocíclico adicional. Los ejemplos de los residuos de arilo de 5 a 10 átomos de carbono o de heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, como se mencionan anteriormente, incluyen fenilo, naftilo, e isobenzo-furanilo.

Alquilo es en especial alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, de preferencia desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; de preferencia, alquilo es metilo, etilo, propilo, tal como propilo normal o isopropilo, butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, o butilo terciario, más preferiblemente metilo o etilo.

Alcoxilo es en especial alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, en particular metóxido, etóxido, o propóxido normal.

Tomando en cuenta los átomos de carbono asimétricos presentes en los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales, así como los intermediarios correspondientes, pueden existir en una forma ópticamente activa o en la forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo en la forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, enantiómeros, diaestereómeros enantiopuros, mezclas diaestereoméricas, son parte de la presente invención.

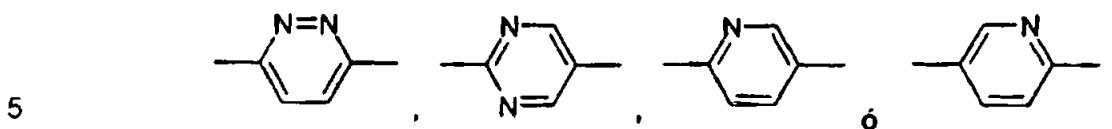
Los compuestos de la Fórmula (I) existen en forma libre o de sal de adición de ácido. En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, el lenguaje tal como "compuestos de la Fórmula (I)", debe entenderse para abarcar los compuestos en la forma, por ejemplo la forma de base libre o de sal de adición de ácido. Las sales que no sean adecuadas para usos farmacéuticos, pero que se puedan emplear, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos libres de la Fórmula (I), tales como picratos o percloratos, también se incluyen. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por consiguiente, son las preferidas.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente en la presente y más adelante en la presente, se debe entender para referirse también a las sales correspondientes, como sea apropiado y conveniente.

Para los compuestos de la Fórmula (I) y los intermediarios correspondientes, se prefieren los siguientes significados de una manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación o sub-combinación:

59

Y de preferencia representa uno de los siguientes grupos:



Y representa de una manera particularmente preferible uno de los siguientes grupos:



15 R de preferencia representa fenilo, o fenilo sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, fenilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, bencilo.

20 R de preferencia representa heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, fenilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, bencilo.

R representa de una manera particularmente preferible fenilo sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, fenilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, bencilo.

25 R representa de una manera particularmente preferible heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido,

60

5 seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, fenilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, bencilo, y seleccionándose el heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono a partir del grupo que consiste en indolilo, tiofenilo, benzo-[1,3]-dioxolilo, furanilo, benzotiazolilo, pirrolo-[2,3-b]-piridinilo, dibenzo-tiofenilo, benzo[b]-tiofenilo, piridinilo, dibenzo-furanilo, quinolinilo.

A de preferencia representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente metilo o etilo, y de una manera muy preferible metilo.

B representa de preferencia hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, y de una manera muy preferible hidrógeno.

10 A y B representan de preferencia, con el átomo de carbono con el que están unidos, un grupo ciclopropilo.

X representa de preferencia CH_2 .

D representa de preferencia NH.

R^1 representa de preferencia H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó CF_3 .

R^2 representa de preferencia H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó CF_3 .

R^3 representa de preferencia H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó CF_3 .

15 R^4 representa de preferencia arilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido por halógeno; o hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por halógeno.

20 R^5 de preferencia representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, o bencilo.

R^6 representa de una manera particularmente preferible hidrógeno, metilo, o bencilo.

Una modalidad preferida de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I), en donde:

X representa CH_2 ,

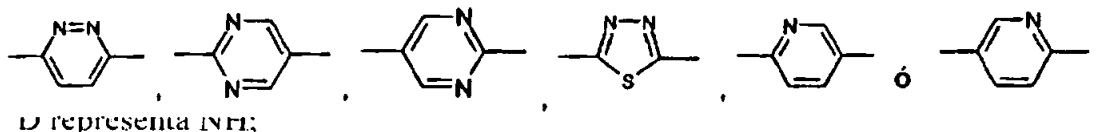
25 R representa alquilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del halógeno, NO_2 , CN, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a

61

4 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino;

Y representa un grupo de la Fórmula:

5



A representa hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y B representa hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

A y B representan, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Una modalidad preferida adicional de la invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I), en donde:

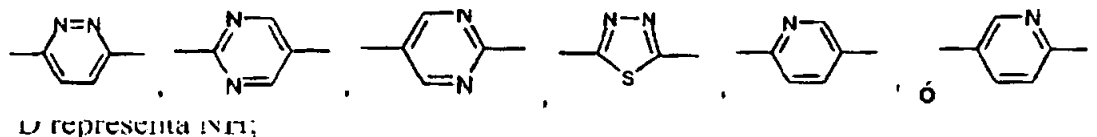
10

X representa CH_2 ,

R representa hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por halógeno, fenilo que está insustituido o sustituido por fenilo, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo;

Y representa un grupo de la Fórmula:

15



A representa hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y B representa hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

A y B representan, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

20

Los compuestos particularmente preferidos de la invención son los compuestos de los Ejemplos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procesos para la producción de un compuesto de la Fórmula (I).

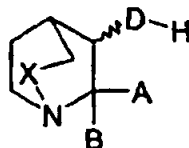
Un primer proceso comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II):



25

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

(III)



5

en donde A, B, D, X tienen los significados definidos para un compuesto de la Fórmula (I), y recuperar el compuesto así obtenido de la Fórmula (I) en forma de base libre o de sal de adición de ácido, y opcionalmente oxidar el compuesto así obtenido.

Los procesos anteriormente descritos para la producción, se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos convencionales, por ejemplo, como se ilustra en los Ejemplos.

10

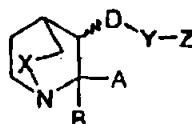
Los compuestos de la Fórmula (II) son conocidos o se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos correspondientes, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, por ejemplo en analogía a Coates W. J. McKillop A. (1992) *Synthesis* 334-342. Los compuestos de la Fórmula (III) son conocidos (Vorob'eva, V. Ya.; Bondarenko, V. A.; Mikhlin, E. E.; Turchin, K. F.; Linberg, L. F.; Yakhontov, L. N. Reaction of 2-methylene-3-oxoquinclidine with nucleophilic reagents. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* (1977), (10), 1370-6).

Los compuestos de la Fórmula (III) son conocidos, o se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos correspondientes.

15

Un segundo proceso para la fabricación de los compuestos de la Fórmula (I) comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV):

(IV)



en donde A, B, D, e Y son como se definen anteriormente para un compuesto de la Fórmula (I), y Z representa un grupo saliente, por ejemplo F, Cl, Br, I, u OSO_2CF_3 , con un compuesto de la Fórmula V:

20

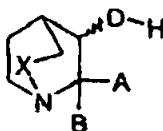
R-B(OH)_2 (V)

en donde R es como se define anteriormente para un compuesto de la Fórmula (I), y recuperar el compuesto así obtenido de la Fórmula (I) en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Los compuestos de la Fórmula (IV) son novedosos, y son objeto de la presente invención. Los compuestos de la Fórmula (IV) se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de la Fórmula (III):

25

(III)



62

en donde A, B, D, X tienen los significados definidos para un compuesto de la Fórmula (I), con los compuestos de la Fórmula (IIX):



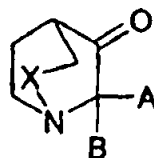
en donde Y y Z son como se definen para un compuesto de la Fórmula (II).

En este proceso, se pueden utilizar auxiliares de reacción, tales como ácidos arilborónicos.

5 Los compuestos de la Fórmula (IIX) son conocidos o se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos correspondientes.

Un tercer proceso para la fabricación de los compuestos de la Fórmula (I), en donde D representa NH ó NR⁶, comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI):

(VI)



10

en donde A, B, y X son como se definen anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), con un compuesto de la Fórmula (VII):



en donde Y y R son como se definen anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y recuperar el compuesto así obtenido de la Fórmula (I) en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

15 En este proceso, se pueden utilizar auxiliares de reacción, tales como aril- y/o heteroaril-aminas.

Los compuestos de la Fórmula (VI) son conocidos o se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos correspondientes.

Los compuestos de la Fórmula (VII) son conocidos, o se pueden preparar a partir de los compuestos conocidos correspondientes.

20 Se puede aplicar la siguiente consideración a todos los procesos descritos anteriormente, según pueda ser el caso:

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

25 **Formación de sal:** Se pueden producir sales de adición de ácido a partir de las bases libres de una manera conocida, y

6A

viceversa. Las sales de adición de ácido adecuadas para utilizarse de conformidad con la presente invención incluyen, por ejemplo, el clorhidrato.

Isómeros ópticos puros: Se pueden obtener compuestos de la Fórmula (I) en una forma ópticamente pura a partir de los racematos correspondientes, de acuerdo con los procedimientos bien conocidos, por ejemplo HPLC con matriz quiral. De una manera alternativa, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros.

Grupos protectores: Si hay uno o más grupos funcionales diferentes, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino, o mercapto, puede ser necesario que se protejan en los materiales de partida mediante grupos protectores. Los grupos protectores empleados pueden ya estar presentes en los precursores, y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo, bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

65

La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmic, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York 1981, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Oxidación: En el caso de que D represente S, es posible una oxidación hasta S(O) ó SO₂, utilizando agentes oxidantes convencionales, por ejemplo H₂O₂, MCPBA, o similares, en un diluyente inerte convencional, por ejemplo benceno, o un solvente clorado tal como dicloro-metano.

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

Por consiguiente, se encuentra que los compuestos de la invención son ligandos colinérgicos de nAChR. En adición, los compuestos preferidos de la invención muestran una actividad selectiva de $\alpha 7$ -nAChR. Se puede encontrar en particular que los compuestos de la presente invención son agonistas, agonistas parciales, antagonistas, o moduladores aloestéricos del receptor.

Debido a sus perfiles farmacológicos, se anticipa que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de las enfermedades o condiciones tan diversas como enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, enfermedades relacionadas con el sistema nervioso periférico, las enfermedades relacionadas con inflamación, dolor, y síntomas de abstinencia causado por un abuso de sustancias químicas. Las enfermedades o trastornos relacionados con el sistema nervioso central incluyen trastornos de ansiedad generalizada, trastornos cognoscitivos, déficits y disfunciones del aprendizaje y de la memoria, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Alzheimer prodromal, deterioro cognoscitivo leve en la ancianidad (MCI), deterioro cognoscitivo leve amnésico, deterioro de la memoria asociado con la edad, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, trastornos neurodegenerativos priónicos tales como enfermedad de Creutzfeld-Jacob y kuru, síndrome de Gilles de la Tourette, psicosis, depresión y trastornos depresivos, manía, depresión maniaca, esquizofrenia, déficits cognoscitivos en esquizofrenia, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de pánico, trastornos en el comer,

narcolepsia, nocicepción, demencia por SIDA, demencia senil, disfunciones cognoscitivas leves relacionadas con la edad, autismo, dislexia, disquinesia tardía, epilepsia, y trastornos convulsivos, trastornos por tensión post-traumática, anoxia transitoria, pseudo-demencia, síndrome pre-menstrual, síndrome en fase luteal tardía, síndrome de fatiga crónica, y jet lag. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos endocrinos, tales como tirototoxicosis, feocromocitoma, hipertensión, y arritmias, así como angina de pecho, hiperquinesia, eyaculación prematura, y dificultad eréctil. Todavía además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios (Wang y colaboradores, *Nature* 2003, 421, 384; de Jonge y colaboradores, *Nature Immunology* 2005, 6, 844; Saeed y colaboradores, *JEM* 2005, 7, 1113), trastornos o condiciones que incluyan trastornos inflamatorios de la piel, artritis reumatoide, íleo post-operativo, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, sepsis, fibromialgia, pancreatitis, y diarrea. Los compuestos de la invención pueden ser además útiles para el tratamiento de los síntomas de abstinencia causados por terminación del uso de sustancias adictivas, como heroína, cocaína, tabaco, nicotina, opioides, benzodiazepinas, y alcohol. Finalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de dolor, por ejemplo causado por migraña, dolor post-operativo, dolor de miembro fantasma, o dolor asociado con cáncer. El dolor puede comprender dolor inflamatorio o neuropático, dolor central, dolor de cabeza crónico, dolor relacionado con neuropatía diabética, con neuralgia post-terapéutica, o con lesión de nervio periférico.

Adicionalmente, los trastornos oculares degenerativos que se pueden tratar incluyen enfermedades oculares, las cuales pueden involucrar directa o indirectamente la degeneración de las células retinales, incluyendo retinopatías isquémicas en general, neuropatía óptica isquémica anterior, todas las formas de neuritis óptica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), en sus formas secas (AMD seca) y en sus formas húmedas (ADM húmeda), retinopatía diabética, edema macular quistoide (CME), separación retinal, retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, degeneración retinal viteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber, y otras degeneraciones retinales hereditarias, miopía patológica, retinopatía de prematuridad, y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

Se ha encontrado que el efecto de una combinación que comprenda cuando menos un agonista del receptor nicotínico-alfa7, y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en: (a) anti-psicóticos convencionales, y (b) anti-psicóticos atípicos, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos. En particular, las combinaciones dadas a conocer en la presente, se pueden utilizar para tratar esquizofrenia que sea refractaria a la monoterapia empleando uno de los componentes de la combinación solo.

Por consiguiente, en un aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, la cual comprende cuando menos un agonista del receptor nicotínico-

67

alfa7, y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- (a) anti-psicóticos convencionales; y
- (b) anti-psicóticos atípicos,

en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Cualquiera de estas combinaciones se pueden administrar para uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El término "trastornos psiquiátricos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, depresión, y trastornos bipolares. De una manera preferible, el trastorno psiquiátrico se debe tratar con la combinación que se da a conocer en la presente en esquizofrenia, más preferiblemente esquizofrenia que sea refractaria a la monoterapia empleando uno de los componentes de la combinación solo.

- 10 El término "anti-psicóticos convencionales", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, haloperidol, flufenazina, tiotixeno, y flupentixol.

El término "anti-psicóticos atípicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, y aripiprazol.

- 15 En otro aspecto, los compuestos de la invención se utilizan como agentes de diagnóstico y/o como ligandos de PET, y/o como ligandos de SPECT, por ejemplo para la identificación y localización de los receptores de nicotina en diferentes tejidos.

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

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

- 20 a) Se lleva a cabo un ensayo funcional para determinar la afinidad en el $\alpha 7$ nAChR, con una línea celular de pituitaria de rata que expresa establemente el $\alpha 7$ nAChR, (Feuerbach y colaboradores, *Neuropharmacology*, 2005, 48, 215). Dicho de una manera breve, las células GH3 que expresaban recombinantemente nAChR $\alpha 7$, se sembraron 72 horas antes del experimento, en placas negras de 96 pozos, y se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada (CO₂ al 5 por ciento/aire al 95 por ciento). En el día del experimento, se removió el medio haciendo mecha en las placas, y fue reemplazado con 100 microlitros de medio de crecimiento conteniendo un tinte fluorescente sensible al calcio, en la presencia de probenecida 2.5 mM (Sigma). Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada (CO₂ al 5 por ciento/aire al 95 por ciento) durante 1 hora. Se puso mecha a las
- 25 placas para remover el exceso de Fluo-4, se lavaron dos veces con solución de sal regulada con Hepes (en mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl₂ 2, MgSO₄ 0.8,

NaH₂PO₄ 0.9, glucosa 25, Hepes 20, pH de 7.4; HBS), y se rellenaron con 100 microlitros de HBS conteniendo los antagonistas, cuando fue apropiado. La incubación en la presencia del antagonista duró entre 3 y 5 minutos. Luego las placas se colocaron en un lector de placas de imágenes, y se registró la señal de fluorescencia. En este ensayo, los compuestos de la invención exhiben valores pEC₅₀ de aproximadamente 5 a aproximadamente 9. Se prefieren los agonistas parciales y potentes en esta prueba.

- 5 b) Con el fin de evaluar la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre nAChR $\alpha 4\beta 2$ neuronales humanas, se lleva a cabo un ensayo funcional similar utilizando una línea celular epitelial humana que expresa establemente el subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano (Michelmore y colaboradores, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2002) 366, 235). En este ensayo, los compuestos preferidos de la invención muestran selectividad para los subtipos $\alpha 7$ nAChR.

- 10 c) Con el fin de evaluar la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre el "subtipo gangliónico" ($\alpha 3\beta 4$), el tipo muscular de receptor nicotínico ($\alpha 1\beta 1\gamma\delta$) y el receptor 5-HT₃, se llevan a cabo pruebas funcionales similares a las justamente descritas en a) con una línea celular epitelial humana que expresa establemente el subtipo gangliónico humano, una línea celular que expresa endógenamente el tipo muscular humano de los receptores nicotínicos, o una línea celular que expresa endógenamente el receptor 5-HT₃ de murino (Michelmore y colaboradores, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2002) 366, 235). Se prefieren en especial los compuestos que exhiben poca o ninguna actividad sobre el $\alpha 3\beta 4$ nAChR, el subtipo muscular del receptor nicotínico, así como el receptor 5-HT₃.

- 15 En el modelo de ratón que muestra el déficit de compuerta sensorial (ratones DBA/2) descrito por S. Leonard y colaboradores en *Schizophrenia Bulletin* 22, 431-445 (1996), los compuestos de la invención pueden inducir una compuerta sensorial significativa en concentraciones de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 μ M.

- 20 Se puede demostrar que los compuestos de la invención aumentan la atención en una prueba de atención para roedores (Robbins, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (2001) 13, 326-35), es decir, la prueba de tiempo de reacción en serie de cinco elecciones (5-CSRTT). En esta prueba, la rata debe observar una pared que contiene cinco orificios. Cuando aparece un destello de luz en uno de ellos, la rata debe responder con un toque de la nariz en el orificio correcto dentro de 5 minutos, con el objeto de recibir un premio de un grano de alimento, suministrado a un alimentador en la pared opuesta.

- 25 Los compuestos de la invención también pueden mostrar efectos mejoradores del aprendizaje/de la memoria en la prueba de reconocimiento social en ratones y ratas (Ennaceur y Delacour, *Behav. Brain Res.* (1988) 31, 47-59). Los compuestos de la invención también pueden mostrar efectos mejoradores del aprendizaje/de la memoria en la prueba de reconocimiento de objetos en ratones y ratas (Ennaceur y Delacour, *Behav. Brain Res.* (1988) 31, 47-59). Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para la prevención, el tratamiento, y la demora del

69

progreso (incluyendo mitigación y prevención) de diferentes trastornos, en especial aquéllos mencionados anteriormente. La utilidad de los agonistas de $\alpha 7$ nAChR en la neurodegeneración está documentada en la literatura, por ejemplo, en Wang y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 275, 5626-5632 (2000).

5 Para el tratamiento de los trastornos anteriores y otros trastornos, la dosificación apropiada de un compuesto (ingrediente activo) de la invención, desde luego, variará dependiendo, por ejemplo, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando, así como de la potencia
relativa del agente particular de la invención empleado. Por ejemplo, la cantidad de agente activo requerida puede ser determinada con base en las técnicas *in vitro* e *in vivo* conocidas, determinando cuánto tiempo una concentración de agente activo particular en el plasma sanguíneo permanece en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en
10 animales con dosificaciones diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30.0 miligramos/kilogramo oralmente. En los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1,400 miligramos/día oralmente, por ejemplo de aproximadamente 50 a 200 miligramos (hombre de 70 kilogramos), convenientemente administrados una vez o en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida.

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

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

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

20 Para utilizarse de acuerdo con la invención, se puede administrar un compuesto de la Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un solo agente activo, o en combinación con uno o más agentes activos diferentes de la Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o en especial otros agentes activos comúnmente empleados en especial para el tratamiento de los trastornos mencionados en la presente u otros trastornos adicionales, de cualquier manera acostumbrada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, o como un rocío nasal, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones para inyección. Estos otros agentes activos empleados en
25 estas combinaciones de preferencia se seleccionan a partir del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina,

inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (SSRIs), anti-psicóticos convencionales, anti-psicóticos atípicos, buspirona, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, y pregabalina.

Un SSRI adecuado para la presente invención se selecciona en especial a partir de fluoxetina, fuvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, y escitalopram. Un SNRI adecuado para la presente invención se selecciona en especial a partir de venlafaxina y duloxetina. El término “benzodiazepinas”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, clonazepam, diazepam, y lorazepam. El término “anti-psicóticos convencionales”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, haloperidol, flufenazina, tiotixeno, y flupentixol. El término “anti-psicóticos atípicos”, como se utiliza en la presente, se refiere a clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, y aripiprazol.

La buspirona se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo como su clorhidrato, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Buspar^{MR} o Bespar^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,717,634. La fluoxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su clorhidrato como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Prozac^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente Canadiense CA 2002182. La paroxetina ((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-metil]-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina) se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Paxil^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,912,743. La sertralina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Zoloft^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,536,518. El clonazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Antelepsin^{MR}. El diazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Diazepam Desitin^{MR}. El lorazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Tavor^{MR}. El citalopram se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo como su bromhidrato, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cipramil^{MR}. El escitalopram se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Ciprallex^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente Australiana Número AU623144. La venlafaxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Trevitor^{MR}. La duloxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cymbalta^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente Canadiense Número CA 1302421. La carbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial

71

- registrada Tegretal^{MR} o Tegretol^{MR}. La oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Trileptal^{MR}. La oxcarbazepina también se conoce de la literatura [véase, por ejemplo, Schuetz H. y colaboradores, *Xenobiotica* (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La gabapentina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Neurontin^{MR}. El haloperidol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Haloperidol STADA^{MR}. La flufenazina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su diclorhidrato, como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Prolixin^{MR}. El tiotixeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Navane^{MR}. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,310,553. El flupentixol se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su diclorhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Emergil^{MR}, o en la forma de su decanoato, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada de Pixol^{MR}. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente Número BP 925,538. El clozaril se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Leponex^{MR}. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,539,573. La risperidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Risperdal^{MR}. La olanzapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Zyprexa^{MR}. La quetiapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Seroquel^{MR}. La ziprasidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Geodon^{MR}. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente Británica Número GB 281,309. El aripiprazol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Abilify^{MR}. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,006,528.
- 20 La estructura de los ingredientes activos identificados por números de códigos, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.
- 25 En el caso de una combinación, las composiciones farmacéuticas para la administración separada de los componentes de combinación y/o aquéllas para

R

5 administrarse en una combinación fija, es decir, una sola composición galénica comprendiendo cuando menos dos componentes de combinación, de acuerdo con la invención, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un componente de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral. Cuando los componentes de combinación empleados se aplican en la forma como se comercia como los fármacos individuales, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del paquete del fármaco comercializado respectivo, con el objeto de dar como resultado el objeto benéfico descrito en el mismo, si no se menciona en la presente de otra manera.

10 Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, o adicionalmente ampolletas. Si no se indica de otra manera, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación, no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que en su lugar, también se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria con una sola unidad de dosificación mediante la administración de dos o más unidades de dosificación.

15 En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los componentes de combinación de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado (por ejemplo, en secuencia después de periodos de tiempo fijos o variables), o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento (incluyendo la mitigación) de un trastorno de acuerdo con la invención, puede comprender: (i) la administración del componente de combinación (a) (un compuesto de la presente invención) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración de un componente de combinación (b) (por ejemplo, un compuesto diferente de la presente invención, o un ingrediente activo de una fórmula diferente) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los componentes de combinación individuales se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación divididas o individuales. Adicionalmente, el término "administrar" también abarca
20 el uso de un pro-fármaco de un componente de combinación que se convierta *in vivo* hasta el componente de combinación como tal. Se debe entender, por
25

consiguiente, que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo y/o alternado, y que el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

La dosificación efectiva de los componentes de combinación empleados puede variar, por ejemplo, dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, del trastorno que se esté tratando, y/o de la severidad del trastorno que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, el metabolismo y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, mitigar, contrarrestar, o detener el trastorno. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivo.

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

(1) Un compuesto de la Fórmula (I), y/o una sal del mismo, para utilizarse en el diagnóstico o en el tratamiento terapéutico de un mamífero, en especial un ser humano; en especial para utilizarse como un agonista del receptor alfa-7, por ejemplo para utilizarse en el tratamiento (incluyendo la mitigación) de cualquiera o más trastornos, especialmente de cualquiera o más de los trastornos particulares estipulados anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

(2) Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

(2') Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno, en el tratamiento del cual la activación del receptor alfa-7 tenga un papel o esté involucrada, y/o en donde esté involucrada la actividad del receptor alfa-7, en especial cualquiera o más de los trastornos mencionados anteriormente en la presente o más adelante en la presente, la cual comprende un compuesto de la Fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

(3) Un método para el tratamiento de un trastorno, en especial cualquiera o más de los trastornos particulares estipulados anteriormente en la presente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3') Un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno, en el tratamiento del cual tenga un papel o esté involucrada la activación del receptor alfa-7, y/o en donde esté involucrada la actividad del receptor alfa-7, el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad

74

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 (4) El uso de un compuesto de la Fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde el tratamiento del cual tenga un papel o esté involucrada la activación del receptor alfa-7, y/o en donde esté involucrada la actividad del receptor alfa-7, en especial uno o más de los trastornos mencionados anteriormente.
- 10 (5) Un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de alfa-7 de la Fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo en especial el segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o la sal del mismo para utilizarse en el tratamiento de cualquiera o más de los trastornos estipulados anteriormente en la presente o más adelante en la presente.
- (6) Una combinación, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de alfa-7 de la Fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo en especial el segundo compuesto farmacéuticamente activo para utilizarse en el tratamiento de cualquiera o más de los trastornos particulares estipulados anteriormente en la presente.

15 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin limitar su alcance. Se utilizan las siguientes abreviaturas en los Ejemplos:

20	AcOEt	Acetato de etilo.
	aq.	Acuoso.
	DMF	Dimetil-formamida.
	EtOH	Etanol.
	FC	Cromatografía por evaporación instantánea.
	HV	Alto vacío.
	MeOH	MeOH.
	RP-HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa.
25	rt.	Temperatura ambiente.

75

rac.	Racemato.
soln.	Solución.
TFA	Ácido trifluoro-acético.
THF	Tetrahidrofurano.

- 5 Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique de otra manera, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. La estructura de los productos finales, los intermediarios, y los materiales de partida, se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo, MS, IR, RMN).

Ejemplo 1: Preparación de la Rac.-trans-2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina

- 10 Una solución de la 2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-octan-3-ona (1.33 gramos, 9.5 milimoles), 6-fenil-piridin-3-il-amina (1.25 gramos, 7.3 milimoles), y monohidrato del ácido p-toluen-sulfónico (139 miligramos, 0.73 milimoles) en tolueno (40 mililitros), se calienta bajo reflujo durante 18 horas, utilizando un aparato Dean-Stark. El tolueno se evapora, y el residuo se disuelve en acetato de etilo, y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se evapora a sequedad, y el aceite residual se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc: CH₃OH:NH₄OH; 9:1:0.1), para proporcionar la [2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-(3Z)-iliden]-(6-fenil-piridin-3-il)-amina.

- 15 Una solución de LiAlH₄ (1.03 mililitros, 1M) en tetrahidrofurano, se agrega a una solución de [2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-(3Z)-iliden]-(6-fenil-piridin-3-il)-amina (300 miligramos, 1.02 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se apaga con una solución acuosa saturada de sulfato de sodio (1 mililitro). Los solventes se remueven mediante evaporación, y el residuo se vuelve a disolver en acetato de etilo y se filtra. El filtrado se evapora y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc: CH₃OH:NH₄OH; 8.5:1.5:0.1), para proporcionar la Rac.-trans-2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina. MS (ES⁺): m/e = 294.4 (MH⁺); separación del enantiómeros de preparación (columna: Chiralpak AD-H, 10 micras; (4.6 x 250 milímetros), eluyente: hexano normal:EtOH, 50:50, flujo: 1.0 mililitros/minuto, detector: UV de 210 nanómetros): pico 1: 6.29 minutos; pico 2: 20.16 minutos.

Ejemplo 2:

Los siguientes compuestos se preparan de una manera similar, utilizando los materiales de partida apropiados:

2^a) Rac.-trans-2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-p-tolil-
piridin-3-il)-amina. MS (ES⁺): m/e = 308 (MH⁺). 76

2b) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-fenil-
piridazin-3-il)-amina

5 2c) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-fenil-
piridin-2-il)-amina.

2d) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-fenil-
pirimidin-2-il)-amina.

Ejemplo 3:

10 Los siguientes compuestos se preparan de una manera similar, utilizando los
materiales de partida apropiados:

3^a) Rac.-trans-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-
biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina; separación de enantiómeros de
preparación (columna: Chiralpak AD, 20 micras; (50 x 500
milímetros), eluyente: hexano normal: CHCl₃: EtOH, 80:20, flujo: 100
15 mililitros/minuto, detector: UV de 200 a 400 nanómetros): pico 1:
40.46 minutos; pico 2: 78.96 minutos.

3b) Rac.-trans-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-
biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3c) Rac.-trans-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-
biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3d) Rac.-trans-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-
biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3e) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(5-
metil-tiofen-2-il)-piridin-3-il]-amina.

25 3f) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(5-

metil-tiofen-2-il)-piridazin-3-il]-amina.

3g) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-piridin-2-il]-amina.

3h) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-amina

3i) Rac.-trans-[6-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3j) Rac.-trans-[6-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3k) Rac.-trans-[5-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3l) Rac.-trans-[5-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

15 3m) Rac.-trans-[6-(1H-indol-6-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3n) Rac.-trans-[6-(1H-indol-6-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3°) Rac.-trans-[5-(1H-indol-6-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3p) Rac.-trans-[5-(1H-indol-6-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3q) Rac.-trans-[6-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3r) Rac.-trans-[6-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

70

3s) Rac.-trans-[5-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3t) Rac.-trans-[5-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

5 3u) 3q) Rac.-trans-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3v) Rac.-trans-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3w) Rac.-trans-[5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3x) Rac.-trans-[5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3y) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-m-tolil-piridin-3-il)-amina.

15 3z) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-m-tolil-piridazin-3-il)-amina.

3aa) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-m-tolil-piridin-2-il)-amina.

20 3ab) (2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-m-tolil-pirimidin-2-il)-amina.

3ac) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(3-nitro-fenil)-piridin-3-il]-amina.

3ad) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(3-nitro-fenil)-piridazin-3-il]-amina.

25 3ae) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(3-

nitro-fenil)-piridin-2-il]-amina.

3af) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(3-nitro-fenil)-pirimidin-2-il]-amina.

3ak) Rac.-trans-[6-(5-etil-2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3al) Rac.-trans-[6-(5-etil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3am) Rac.-trans-[5-(5-etil-2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3an) Rac.-trans-[5-(5-etil-2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ao) Rac.-trans-(6-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ap) Rac.-trans-(6-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3aq) Rac.-trans-(5-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ar) Rac.-trans-(5-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3as) Rac.-trans-[6-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3at) Rac.-trans-[6-(3-metoxi-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3au) Rac.-trans-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

30

3av) Rac.-trans-[5-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bd) Rac.-trans-N-{4-[2-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-iloxi)-pirimidin-5-il]-fenil}-acetamida.

5 3be) Rac.-trans-[6-(2-fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bf) Rac.-trans-[6-(2-fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3bg) Rac.-trans-[5-(2-fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bh) Rac.-trans-[5-(2-fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bi) Rac.-trans-[6-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina; separación de enantiómeros de
15 preparación (columna: Chiralpak AD-H, 10 micras; (4.6x250 milímetros), eluyente: hexano normal: EtOH:DEA, 50:50:0.5 (volumen:volumen:volumen), flujo: 1.0 mililitros/minuto, detector: UV de 220 nanómetros): pico 1: 8.25 minutos; pico 2: 23.57 minutos.

20 3bj) Rac.-trans-[6-(3,5-dimetil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bk) Rac.-trans-[5-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bl) Rac.-trans-[5-(3,5-dimetil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3bm) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(1-

81

metil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina.

3bn) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-amina.

5 3bo) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina.

3bp) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina.

3bq) Rac.-trans-[6-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3br) Rac.-trans-[6-(3,4-difluoro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bs) Rac.-trans-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

15 3bt) Rac.-trans-[5-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bu) Rac.-trans-[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bv) Rac.-trans-[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3bw) Rac.-trans-[5-(3,4-dimetil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3bx) Rac.-trans-[5-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3bi) Rac.-trans-[6-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.



3bz) Rac.-trans-[6-(4-fluoro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ca) Rac.-trans-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

5 3cb) Rac.-trans-[5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3cc) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina.

10 3cd) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-piridazin-3-il]-amina.

3ce) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-amina.

3cf) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina.

15 3cg) Rac.-trans-[6-(1H-indol-4-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ch) Rac.-trans-[6-(1H-indol-4-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3ci) Rac.-trans-[5-(1H-indol-4-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3cj) Rac.-trans-[5-(1H-indol-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ck) Rac.-trans-[6-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3d) Rac.-trans-[6-(4-etil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-



biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3cm) Rac.-trans-[5-(4-etil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

5 3cn) Rac.-trans-[5-(4-etil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3co) Rac.-trans-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3cp) Rac.-trans-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3cq) Rac.-trans-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3cr) Rac.-trans-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

15 3cs) Rac.-trans-[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ct) Rac.-trans-[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3cu) Rac.-trans-[5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3cv) Rac.-trans-[5-(3-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3cw) Rac.-trans-[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3cx) Rac.-trans-[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

BA

3ci) Rac.-trans-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3cz) Rac.-trans-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

5 3da) Rac.-trans-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3db) Rac.-trans-[6-(3-cloro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3dc) Rac.-trans-[5-(3-cloro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3dd) Rac.-trans-[5-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3de) Rac.-trans-(6-furan-3-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

15 3df) Rac.-trans-(6-furan-3-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3dg) Rac.-trans-(5-furan-3-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3dh) Rac.-trans-(5-furan-3-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3di) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(4-metil-tiofen-3-il)-piridin-3-il]-amina.

3dj) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(4-metil-tiofen-3-il)-piridazin-3-il]-amina.

25 3dk) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(4-

05

metil-tiofen-3-il)-piridin-2-il]-amina.

3dl) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(4-metil-tiofen-3-il)-pirimidin-2-il]-amina.

5 3dm) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina.

3dn) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-amina.

3do) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(1-fenil-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina.

10 3dp) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(1-fenil-1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina.

3dq) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piridin-3-il]-amina.

15 3dr) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piridazin-3-il]-amina.

3ds) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piridin-2-il]-amina.

3dt) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(2-metil-benzotiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina.

20 3du) Rac.-trans-[6-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3dv) Rac.-trans-[6-(3,4-dicloro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3dw) Rac.-trans-[5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

of

3dx) Rac.-trans-[5-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3di) Rac.-trans-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

5 3dz) Rac.-trans-[6-(2-fluoro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ea) Rac.-trans-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3eb) Rac.-trans-[5-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ec) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-piridin-3-il]-amina.

3ed) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-piridazin-3-il]-amina.

15 3ee) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-piridin-2-il]-amina.

3ef) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-pirimidin-2-il]-amina.

20 3eg) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)-amina.

3eh) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-tiofen-2-il-piridazin-3-il)-amina.

3ei) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-tiofen-2-il-piridin-2-il)-amina.

25 3ej) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-tiofen-

31

2-il-pirimidin-2-il)-amina.

3ek) Rac.-trans-(6-dibenzotiofen-4-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3el) Rac.-trans-(6-dibenzotiofen-4-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3em) Rac.-trans-(5-dibenzotiofen-4-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3en) Rac.-trans-(5-dibenzotiofen-4-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3eo) Rac.-trans-(6-benzo[b]tiofen-3-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ep) Rac.-trans-(6-benzo[b]tiofen-3-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3eq) Rac.-trans-(5-benzo[b]tiofen-3-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3er) Rac.-trans-(5-benzo[b]tiofen-3-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3es) Rac.-trans-(6'-metoxi-[2,3']-bipiridinil-5-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3et) Rac.-trans-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3eu) Rac.-trans-(6'-metoxi-[3,3']-bipiridinil-6-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ev) Rac.-trans-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.



3ew) Rac.-trans-[6-(1-bencil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ex) Rac.-trans-[6-(1-bencil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

5 3ei) Rac.-trans-[5-(1-bencil-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ez) Rac.-trans-[5-(1-bencil-1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3fa) Rac.-trans-(6-dibenzofuran-4-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fb) Rac.-trans-(6-dibenzofuran-4-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fc) Rac.-trans-(5-dibenzofuran-4-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

15 3fd) Rac.-trans-(5-dibenzofuran-4-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fe) Rac.-trans-[6-(2,3-difluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo [2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3ff) Rac.-trans-[6-(2,3-difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo [2.2.2] oct-3-il)-amina.

3fg) Rac.-trans-[5-(2,3-difluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo [2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fh) Rac.-trans-[5-(2,3-difluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3fi) Rac.-trans-[6-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-5-il]-piridin-3-il]-

(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fj) Rac.-trans-{6-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-5-il]-piridazin-3-il}-(2-metil-1-aza-biciclo [2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fk) Rac.-trans-{5-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-5-il]-piridin-2-il}-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fl) Rac.-trans-{5-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-5-il]-pirimidin-2-il}-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fm) Rac.-trans-[6-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

10 3fn) Rac.-trans-[6-(4-metoxi-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fo) Rac.-trans-[5-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

15 3fp) Rac.-trans-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fq) Rac.-trans-(6-bifenil-4-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3fr) Rac.-trans-(6-bifenil-4-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3fs) Rac.-trans-(5-bifenil-4-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3ft) Rac.-trans-(5-bifenil-4-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3fu) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(3-trifluoro-metil-fenil)-piridin-3-il]-amina.

ad

3fv) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[6-(3-trifluoro-metil-fenil)-piridazin-3-il]-amina.

3fw) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(3-trifluoro-metil-fenil)-piridin-2-il]-amina.

5 3fx) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-[5-(3-trifluoro-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina.

3fi) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-quinolin-5-il-piridin-3-il)-amina.

10 3fz) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(6-quinolin-5-il-piridazin-3-il)-amina.

3ga) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-quinolin-5-il-piridin-2-il)-amina.

3gb) Rac.-trans-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-quinolin-5-il-pirimidin-2-il)-amina.

15 3gc) Rac.-trans-[6-(2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gd) Rac.-trans-[6-(2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

20 3ge) Rac.-trans-[5-(2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gf) Rac.-trans-[5-(2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gg) Rac.-trans-(6-benzo[b]tiofen-2-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

25 3gh) Rac.-trans-(6-benzo[b]tiofen-2-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-

a1

aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gi) Rac.-trans-(5-benzo[b]tiofen-2-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gj) Rac.-trans-(5-benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gk) Rac.-trans-[6-(1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gl) Rac.-trans-[6-(1H-indol-2-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gm) Rac.-trans-[5-(1H-Indol-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gn) Rac.-trans-[5-(1H-indol-2-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3go) Rac.-trans-5-[5-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il-amino)-piridin-2-il]-tiofen-2-carbonitrilo.

3gp) Rac.-trans-5-[6-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il-amino)-piridazin-3-il]-tiofen-2-carbonitrilo.

3gq) Rac.-trans-5-[6-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il-amino)-piridin-3-il]-tiofen-2-carbonitrilo.

3gr) Rac.-trans-5-[2-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il-amino)-pirimidin-5-il]-tiofen-2-carbonitrilo.

3gs) Rac.-trans-[6-(4-metan-sulfonil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gt) Rac.-trans-[6-(4-metan-sulfonil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gu) Rac.-trans-[5-(4-metan-sulfonil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

3gv) Rac.-trans-[5-(4-metan-sulfonil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina.

- 5 3gw) Rac.-trans-[6-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina; separación de enantiómeros de preparación (columna: Chiralcel OD-H, 5 micras; (4.6x250 milímetros), solvente A: hexano normal: EtOH, 95:5 (volumen:volumen) + DEA al 0.1 por ciento, solvente B: EtOH, 10 solvente composición de solvente: 85 por ciento de A, 15 por ciento de B (volumen:volumen), flujo: 1.0 mililitros/minuto, detector: UV de 270 nanómetros): pico 1: 7.85 minutos; pico 2: 17.56 minutos.

Ejemplo 4: (2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina

- 15 La 2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-octan-3-ona (500 miligramos, 3.59 milimoles) y 2,4-dimetoxi-bencil-amina (1.2 gramos, 7.18 milimoles), se disolvieron en 1,2-dicloro-etano anhidro (10 mililitros). Se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (1.1 gramos, 5.0 milimoles), seguido por ácido acético glacial (0.21 mililitros, 3.59 milimoles), y la suspensión espumosa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se apagó mediante la adición de NaOH 1M, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante 20 cromatografía [gradiente de eluyente: del 10 al 30 por ciento de MeOH/ Et_3N (9:1) en EtOAc], para dar la (2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina pura.

- 25 La (2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina (70 miligramos, 0.24 milimoles) y 5-bromo-cloro-pirimidina (93 miligramos, 0.48 milimoles) se disolvieron en 1,4-dioxano (1 mililitros). Se agregó ácido acético glacial (42 microlitros, 0.72 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó bajo radiación con microondas a 150°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver en EtOAc, y se lavó con carbonato de sodio acuoso 1M. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía [gradiente de

eluyente: del 10 al 30 por ciento de MeOH/Et₃N (9:1) en EtOAc], para dar la (5-bromo-pirimidin-2-il)-(2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina pura. CB

La (5-bromo-pirimidin-2-il)-(2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-amina (30 miligramos, 66 micromoles), acetato de paladio (II) (1 miligramos, 3.2 micromoles), fluoruro de potasio (12 miligramos, 198 micromoles), y 2-(diterbutil-fosfino)-bifenilo (1.6 miligramos, 6.4 micromoles), se combinaron y se purgaron tres veces con argón y vacío. Se agregó tetrahidrofurano anhidro (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agitó bajo radiación con microondas a 110°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción cruda se aplicó directamente a una columna de gel de sílice, y se pasó por cromatografía [gradiente de eluyente: del 5 al 20 por ciento de MeOH/Et₃N (9:1) en EtOAc], para dar la (2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina. MS (ES⁺): m/e = 445.3 (MH⁺).

Ejemplo 5: Cápsulas blandas

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

Composición: Ingrediente activo: 250 gramos, lauroglicol: 2 litros.

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

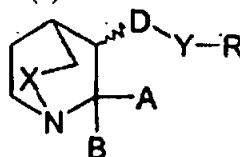
99

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):

(I)

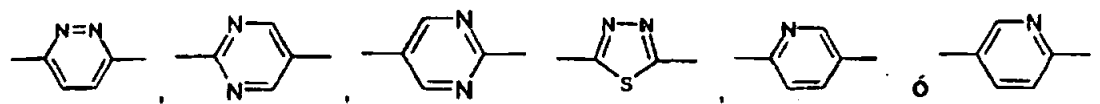
en donde:



5 X representa CH_2 o un enlace individual;

R representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o un grupo $\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^5)$, o un grupo $\text{N}(\text{R}^2)(\text{CHR}^3\text{R}^4)$;

Y representa un grupo de la Fórmula:



10

D representa NH , NR^6 , S , $\text{S}(\text{O})$, SO_2 ;

A y B representan, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, con la condición de que ambos A y B no pueden representar hidrógeno al mismo tiempo, o

A y B representan, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

15

R^1 representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o CF_3 ;

R^2 representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o CF_3 ;

R^3 representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o CF_3 ;

R^4 representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido;

R^5 representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido, o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o insustituido;

20

R^6 representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, o bencilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

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

2. Un compuesto de la Fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

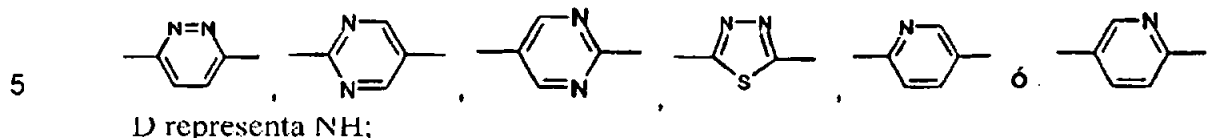
X representa CH_2 ,

25

R representa alquilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del halógeno, NO_2 , CN , alcoxilo de 1 a 4

átomos de carbono que está insustituido o sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino;

Y representa un grupo de la Fórmula:



A representa hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y B representa hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

A y B representan, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

3. Un compuesto de la Fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

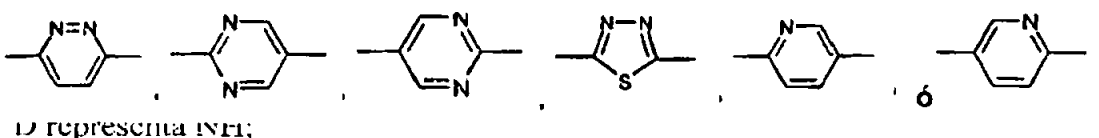
10

X representa CH₂,

R representa hetero-arilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por halógeno, fenilo que está insustituido o sustituido por fenilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo;

Y representa un grupo de la Fórmula:

15



A representa hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y B representa hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o

A y B representan, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un grupo ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

20

4. Procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo,

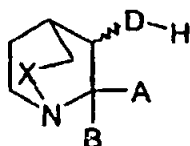
los cuales comprenden, en un primer proceso, el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II):

Z-Y-R (II)

en donde Y y R son como se definen anteriormente para un compuesto de la Fórmula (I), y Z es un grupo saliente, por ejemplo F, Cl, Br, I, u OSO₂CF₃, con un compuesto de la Fórmula (III):

25

(III)



OK

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde X, R, Y, D, A, y B, son como se definen en la presente. Estos compuestos son adecuados como agonistas de nic-alfa 7, y como tales, para el tratamiento de trastornos psicóticos o neurodegenerativos.

5

* * * * *

10

15

20

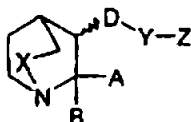
25

en donde A, B, D, X tienen los significados definidos para un compuesto de la Fórmula (I), y recuperar el compuesto así obtenido de la Fórmula (I) en forma de base libre o de sal de adición de ácido, y opcionalmente oxidar el compuesto así obtenido,

y

los cuales comprenden, en un segundo proceso, el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV):

(IV)



en donde A, B, D, e Y son como se definen anteriormente para un compuesto de la Fórmula (I), y Z representa un grupo saliente, por ejemplo F, Cl, Br, I, u OSO_2CF_3 , con un compuesto de la Fórmula V:

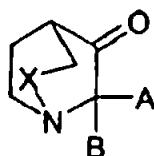
R-B(OH)_2 (V)

en donde R es como se define anteriormente para un compuesto de la Fórmula (I), y recuperar el compuesto así obtenido de la Fórmula (I) en forma de base libre o de sal de adición de ácido,

y

los cuales comprenden, en un tercer proceso, en donde D representa NH ó NR^6 , el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI):

(VI)



en donde A, B, y X son como se definen anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), con un compuesto de la Fórmula (VII):

$\text{H}_2\text{N-Y-R}$ (VII)

en donde Y y R son como se definen anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y recuperar el compuesto así obtenido de la Fórmula (I) en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

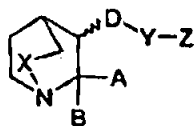
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico.
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en la prevención, tratamiento, y demora de progreso de trastornos psicóticos y neurodegenerativos por sí mismo, o en combinación con fármacos ya existentes.
7. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de

adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

- 5
8. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico para la prevención y el tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.
9. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento, y demora de progreso de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.
- 10
10. Un método para la prevención, tratamiento, y demora de progreso de trastornos psicóticos y neurodegenerativos, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en la prevención, tratamiento, y/o demora de progreso de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación de $\alpha 7$ nAChR.
12. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico para la prevención, tratamiento, y/o demora de progreso de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación de $\alpha 7$ nAChR.
- 15
13. Un método para la prevención, el tratamiento, y/o la demora de progreso de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación de $\alpha 7$ nAChR, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de la Fórmula (IV):

20

(IV)

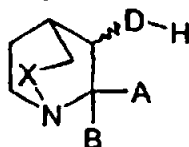


en donde A, B, D, e Y son como se definen en la reivindicación 1 para un compuesto de la Fórmula (I), y

Z representa F, Cl, Br, I, u OSO_2CF_3 .

25

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (IV), como se define en la reivindicación 14, o una sal del mismo, el cual comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (III):



PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: NOVARTIS AG Attn: Hillebrand, Dirk Corporate Intellectual Property CH-4002 Basel SWITZERLAND		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION	
Corporate Intellectual Property - 7. Dez. 2006		(PCT Rule 44.1)	
F/F ☒ Inv. RF LE PA		Date of mailing (day/month/year) 07/12/2006	
Applicant's or agent's file reference 34313-WO-PCT		FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below	
International application No. PCT/EP2006/010099		International filing date (day/month/year) 19/10/2006	
Applicant NOVARTIS AG			

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest: the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IS/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Petronella Elsackers
---	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

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

Where not to file the amendments?

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

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

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 34313-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/010099	International filing date (day/month/year) 19/10/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/10/2005
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the International search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

NOVEL 1-AZA BICYCLOALKYL DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PSYCHOTIC AND NEURODEGENERATIVE DISORDERS

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

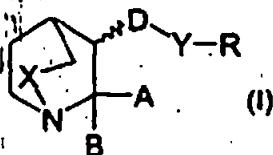
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/010099

Box No. IV. Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides a compound of formula (I)



where X, R, Y, D, A and B are as defined herein.

These compounds are suitable as nic-alpha 7 agonists and as such for the treatment of psychotic or neurodegenerative disorders.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/010099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D453/02 A61K31/435 A61P25/00

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)

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, WPI Data, 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 2004/022556 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FEUERBACH DOMINIK [DE]; H) 18 March 2004 (2004-03-18) the whole document	1-16
A	WO 2004/016608 A (NEUROSEARCH AS [DK]; PETERS DAN [DK]; OLSEN GUNNAR M [DK]; NIELSEN ELS) 26 February 2004 (2004-02-26) the whole document	1-16
A	WO 2005/066166 A (ABBOTT LAB [US]; JI JIANGUO [US]; LI TAO [US]; WANG YING [US]) 21 July 2005 (2005-07-21) the whole document	1-16
-/--		



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2006

Date of mailing of the international search report

07/12/2006

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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, Martin

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

105

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006.010099

International filing date (day/month/year)
19.10.2006

Priority date (day/month/year)
21.10.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D453.02 A61K31.435 A61P25.00

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fritz, Martin

Telephone No. +31 70 340-3024



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/010099

106

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/010099

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 8,10,12-13 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 8,10,12-13 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/010099

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-16
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7,9,11,14-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

109

Re Item III

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

Claims 8,10,12-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4) (a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: WO 2004/022556 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT];
FEUERBACH DOMINIK [DE]; H) 18 March 2004 (2004-03-18)

The present application describes compounds of the general formula (I) (claims 1-3), processes for the preparation thereof (claim 4), the compounds (I) for use as pharmaceutical (claims 5-6,11), pharmaceutical compositions thereof (claim 7), the use thereof in methods of treatment (claims 8,12), the usage thereof for the preparation of a medicament (claim 9), methods of treatment by administering the compounds (I) (claims 10,13), intermediates of the general formula (IV) (claim 14), a process for the preparation thereof (claim 15), and pharmaceutical combinations of the compounds (I) (claim 16).

For the assessment of the present claims 8,10,12-13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The compounds according to the present case can be distinguished from the compounds exemplified in D1 (which display the same pharmaceutical activities) insofar, as

11D

- i. the 2-position of the bicyclic system is substituted and
- ii. the moiety -Y-R is connected to the 3-position of the bicyclic system via a nitrogen or sulfur atom instead of an oxygen.

The subject-matter of claims 1-16 according to the present case is therefore novel in the sense of Article 33(2) PCT.

Closest prior art is D1.

The problem underlying the present application was to provide further quinuclidine derivatives which are nicotinic- α 7 receptor agonists and thus useful for the treatment of psychotic or neurodegenerative disorders.

It is not possible to say whether this problem has been solved by the compounds (I), as there are no pharmacological data showing the alleged activities (Art. 33(3) PCT). Furthermore there is no evidence showing that compounds (I) in which X is a bond, in other words bicyclo[2.2.1]heptane derivatives, were actually prepared (Art. 5 PCT).

Those compounds (I) which are quinuclidine derivatives could, if it were demonstrated that they are a solution to the problem, not be considered obvious for the man skilled in the art, as D1 neither suggests a substitution in 2-position of the quinuclidine nor an isosteric replacement of the ether bridge attached in position 3 by sulfur or nitrogen.

The following is noted in this respect:

The Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was described (cf. Guidelines C-III, 6.2); alternative variations have to be supported by a certain number of examples (s. Guidelines C-II, 4.9); in this case the breadth of the main claim represents a reasonable generalisation of what has been exemplified, so that it can be assumed that every compound falling within its scope actually provides a solution to the problem underlying the invention.

Non-limiting terms like "substituted" (not being followed by a list of specific substituents) as used in claims 1-3 of the present application are, however, speculative in the sense of Article 33(3) PCT: They include a great variety of structural possibilities not yet explored by the applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem underlying the present invention.

Non-limiting terms as cited above include

- chemical groups which are structurally so remote from those of the examples that the activity of molecules comprising them cannot be predicted within the limits of qualitative structure-activity-relationship considerations

- mutagenic and/or toxic groups

- known pharmacophoric groups with the same or a completely different activity which leads to hybrid molecules or bio-conjugates the actual biological activities of which are unpredictable,

i.e. it cannot be foreseen, whether the resulting molecules provide a solution to the problem at all.

The applicant could - in order to overcome this objection - submit all information available to substantiate that all claimed compounds are an non-obvious solution to the problem underlying the application (cf. Article 33(3) PCT in conjunction with Articles 5 and 6 PCT) or, alternatively, restrict the claims concerned appropriately.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT is therefore not acknowledged for the subject-matter of claims 1-13,16.

An inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT could be acknowledged for the intermediates (IV) and a process for their preparation (claims 14-15) only, if the above objections were overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D453/02 A61K31/435 A61P25/00

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)
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, WPI Data, 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 2004/022556 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FEUERBACH DOMINIK [DE]; H) 18 March 2004 (2004-03-18) the whole document	1-16
A	WO 2004/016608 A (NEUROSEARCH AS [DK]; PETERS DAN [DK]; OLSEN GUNNAR M [DK]; NIELSEN ELS) 26 February 2004 (2004-02-26) the whole document	1-16
A	WO 2005/066166 A (ABBOTT LAB [US]; JI JIANGUO [US]; LI TAO [US]; WANG YING [US]) 21 July 2005 (2005-07-21) the whole document	1-16
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2006

Date of mailing of the international search report

07/12/2006

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 6018 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/010099

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/066167 A (ABBOTT LAB [US]; JI JIANGUO [US]; LI TAO [US]) 21 July 2005 (2005-07-21) the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/010099

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 8,10,12-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest:

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

114

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/010099

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004022556	A	18-03-2004	AU 2003260486 A1	29-03-2004
			BR 0314325 A	05-07-2005
			CA 2495685 A1	18-03-2004
			CN 1678611 A	05-10-2005
			EP 1537104 A1	08-06-2005
			JP 2005539057 T	22-12-2005
			KR 20050057126 A	16-06-2005
			MX PA05002546 A	27-05-2005
			NZ 538534 A	31-03-2006
			US 2006167002 A1	27-07-2006
WO 2004016608	A	26-02-2004	AU 2003250322 A1	03-03-2004
			BR 0313153 A	28-06-2005
			CA 2493245 A1	26-02-2004
			CN 1675205 A	28-09-2005
			EP 1532144 A1	25-05-2005
			JP 2005538187 T	15-12-2005
			KR 20050055711 A	13-06-2005
			MX PA05001702 A	19-04-2005
			US 2005245567 A1	03-11-2005
WO 2005066166	A	21-07-2005	CA 2549976 A1	21-07-2005
			EP 1699785 A2	13-09-2006
			US 2005137203 A1	23-06-2005
WO 2005066167	A	21-07-2005	CA 2549979 A1	21-07-2005
			US 2005137398 A1	23-06-2005

115

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010099

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/066167 A (ABBOTT LAB [US]; JI JIANGUD [US]; LI TAO [US]) 21 July 2005 (2005-07-21) the whole document -----	1-16

116

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/010099

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 8, 10, 12-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/010099

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004022556	A	18-03-2004	AU 2003260486 A1	29-03-2004
			BR 0314325 A	05-07-2005
			CA 2495685 A1	18-03-2004
			CN 1678611 A	05-10-2005
			EP 1537104 A1	08-06-2005
			JP 2005539057 T	22-12-2005
			KR 20050057126 A	16-06-2005
			MX PA05002546 A	27-05-2005
			NZ 538534 A	31-03-2006
			US 2006167002 A1	27-07-2006
WO 2004016608	A	26-02-2004	AU 2003250322 A1	03-03-2004
			BR 0313153 A	28-06-2005
			CA 2493245 A1	26-02-2004
			CN 1675205 A	28-09-2005
			EP 1532144 A1	25-05-2005
			JP 2005538187 T	15-12-2005
			KR 20050055711 A	13-06-2005
			MX PA05001702 A	19-04-2005
			US 2005245567 A1	03-11-2005
WO 2005066166	A	21-07-2005	CA 2549976 A1	21-07-2005
			EP 1699785 A2	13-09-2006
			US 2005137203 A1	23-06-2005
WO 2005066167	A	21-07-2005	CA 2549979 A1	21-07-2005
			US 2005137398 A1	23-06-2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-040099- -00000-0000

Fecha: 2008-04-21 16:02:14 Dep: 2020 NULCREACION:
FOLIO: 11 PATENTENVI Ene: 378 PASNACIONAL:
Act: 411 PRESENTACION FOLIO: 118



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

21 ABR. 2008

Fecha

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 120

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 40099
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/010099
	Fecha inicio fase nacional	21/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6120
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

21 MAYO 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpall