



Organizacion CSA Ltda

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

OKU

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-81875

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE AZABICICLOALCANO, SU PREPARACION Y SU

APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

OK



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081875- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:12:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Omar BEN AYAD c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia 3. Alistair LOCHEAD c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia 5. Franck SLOWINSKI c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia	2. Odile LECLERC c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia 4. Mourad SAADY c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia 6. Julien VACHE c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/000137 Fecha: 4 de febrero de 2008
Publicación Internacional No. WO 2008/110699 A3 Fecha: 18 de septiembre de 2008

6

Título (54)
DERIVADOS DE AZABICICLOALCANO, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEÚTICA

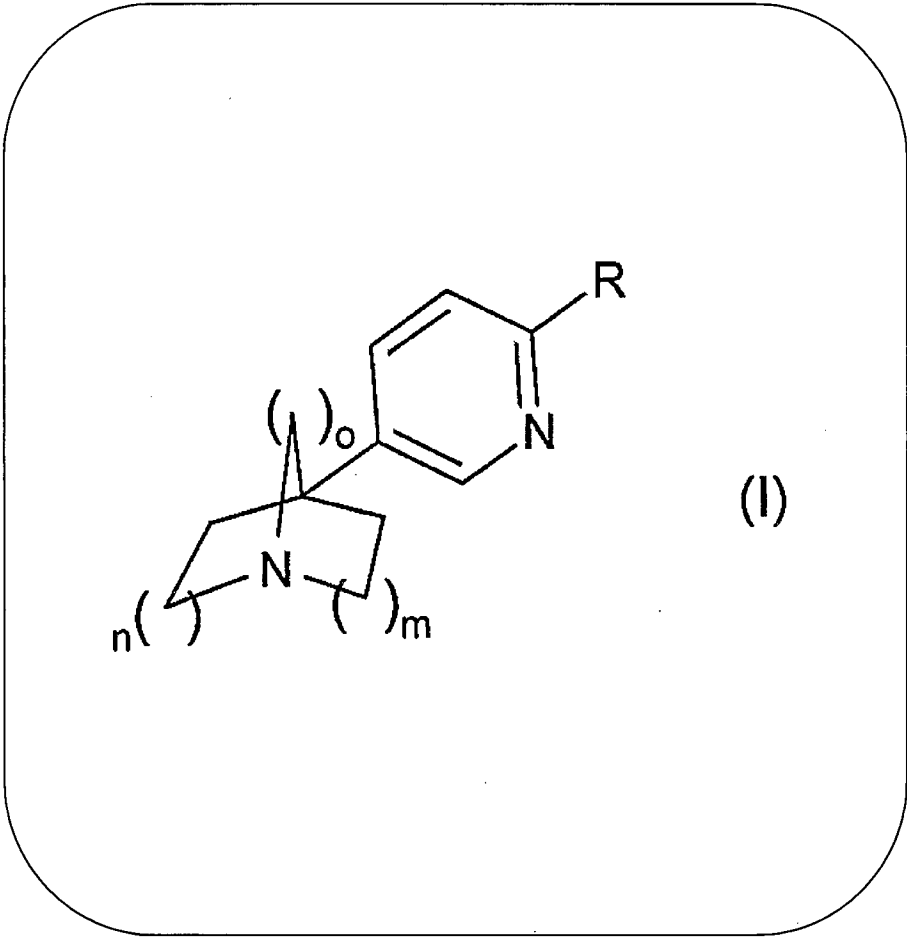
7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/008

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen FR	(32) Fecha 9 de febrero de 2007	(31) Número de Solicitud 0700940
9	Comprobante de pago No.: 09-53,089 Fecha: 21 de julio de 2009			
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : *LuZ Clemencia de Páez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/110699 A3

Descripción:

Páginas 34 en el idioma original

Páginas 34 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, A. COLOMBIA

179

ME-43

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s) (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS

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

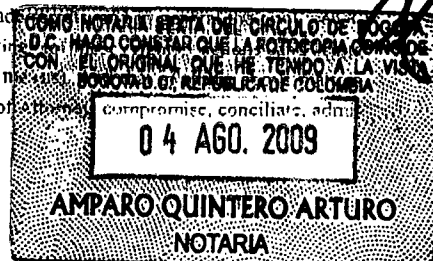
F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

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



promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in
por/by
Firma
Signature
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

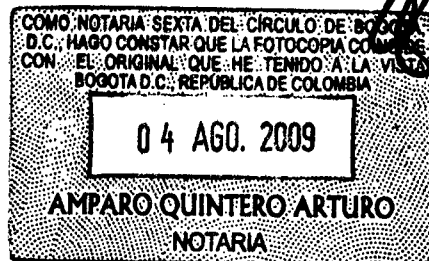
Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

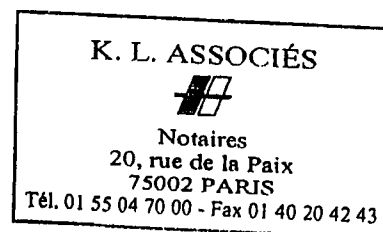
1. - République Française
2. - a été signé par *M. Koenig*
3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*
4. - est revêtu du sceau de *M. Koenig*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
7. - Sous N° *81902/2005*
8. - Sceau



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



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

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe

De la société sanofi-aventis,

et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français

que la société est sis 174 avenue de France, 75013 PARIS, France

et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

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

Etabli et signé à Paris

Le 20/06/05

Le Notaire

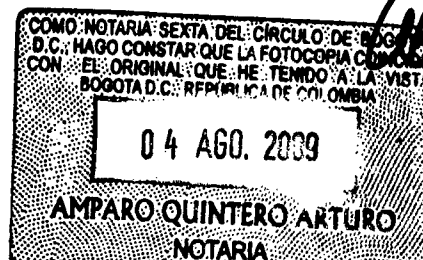
(signature - cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du
5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.F. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 AGO. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
 - Le présent acte public
 2. - a été signé par *M^{re} K. K. K.*
 3. - agissant en qualité de *Notaire*
 4. - est revêtu du sceau de *Act. E. T. L. D. B.*
- ATTESTE le **21 JUIN 2005**
5. - à Paris
 7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
 8. - Sous N° *81.903*
 9. - Sceau
- Le. *[Signature]*

8

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

LEGALIZACIONES

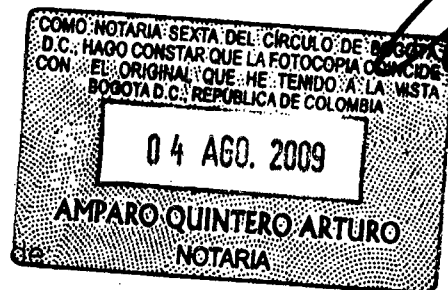
Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER** (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por **EMILIO FERRERO** el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

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

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

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

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 171 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECIBI EL
5 DE SEPT. DEL 2005
del Ministerio de Justicia

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

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

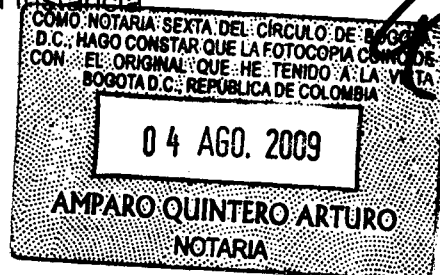
1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
EX. 11111111111111111111

TRADUCCIÓN OFICIAL
RECIBIDA EN EL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005.
del Ministerio de Justicia

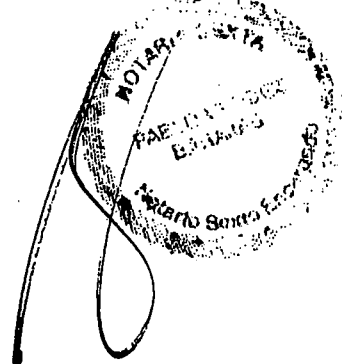
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No. (S)

ES LO QUE ME TENGO A LA

12 JUL 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Samin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFORMA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 AGO. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
18 septembre 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/110699 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/08 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000137

(22) Date de dépôt international : 4 février 2008 (04.02.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0700940 9 février 2007 (09.02.2007) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BEN
AYAD, Omar [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
LECLERC, Odile [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Départe-
ment Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; c/o Sanofi-aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris

(FR). SAADY, Mourad [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR). SLOWINSKI, Franck [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). VACHE, Julien [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(74) Mandataire : GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

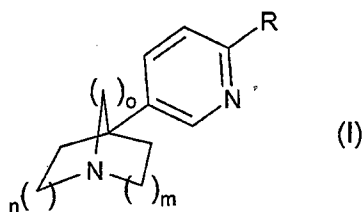
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: AZABICYCLOALKANE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND USE THEREOF IN THERAPY

(54) Titre : DÉRIVÉS D'AZABICYCLOALKANE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the general formula (I) in which: R is a hydrogen or halogen atom; or a hydroxyl, (C₁C₆)alkoxy, (C₃-C₇)cycloalkyl-O- or (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkylene-O- group; or a heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl group; wherein said group can optionally be substituted by one or more groups selected from halogen atoms, (C₁C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkylene, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₇)cycloalkyl-O-, (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkylene-O-, (C₁-C₆)fluoroalkyl, (C₁C₆)fluoroalkoxy, nitro, cyano, hydroxyl, amino, (C₁C₆)alkylamino or di(C₁-C₆)alkylamino, heterocycloalkyl, aryl, aryl-(C₁C₆)alkylene, heteroaryl, heteroaryl-(C₁-C₆)alkylene, aryl-O-, -C(O)-(C₁C₆)alkyl groups, the heterocycloalkyl group being optionally substituted by -C(O)O(CH₃)₃; n is 1 or 2; m is 1 or 2; o is 1 or 2; in the state of a base or an addition salt to an acid, as well as in the hydrate or solvate state. The invention also relates to a method for preparing the same and to the application in therapy.

(57) Abrégé : L'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle R représente soit un atome d'hydrogène ou d'halogène; soit un groupe hydroxyle, (C₁C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle-O- ou (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène-O-; soit un groupe hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle; ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle-O-, (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène-O-, (C₁-C₆)fluoroalkyle, (C₁C₆)fluoroalcoxy, nitro, cyano, hydroxyle, amino, (C₁C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino, hétérocycloalkyle, aryle, aryle-(C₁C₆)alkylène, hétéroaryle, hétéroaryle-(C₁-C₆)alkylène, aryle-O-, -C(O)-(C₁C₆)alkyle, le groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par -C(O)O(CH₃)₃; n représente 1 ou 2; m représente 1 ou 2; o représente 1 ou 2; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation et application en thérapeutique.



FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale:

15 janvier 2009

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
18 septembre 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/110699 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/08 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000137

(22) Date de dépôt international : 4 février 2008 (04.02.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0700940 9 février 2007 (09.02.2007) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BEN
AYAD, Omar [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
LECLERC, Odile [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Départe-
ment Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; c/o Sanofi-aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR). SAADY, Mourad [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR). SLOWINSKI, Franck [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,

Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). VACHE, Julien [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(74) Mandataire : GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

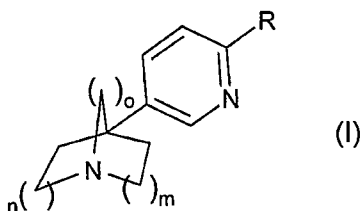
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: AZABICYCLOALKANE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND USE THEREOF IN THERAPY

(54) Titre : DÉRIVÉS D'AZABICYCLOALKANE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the general formula (I) in which: R is a hydrogen or halogen atom; or a hydroxyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₇)cycloalkyl-O- or (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkylene-O- group; or a heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl group; wherein said group can optionally be substituted by one or more groups selected from halogen atoms, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkylene, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₇)cycloalkyl-O-, (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkylene-O-, (C₁-C₆)fluoroalkyl, (C₁-C₆)fluoroalkoxy, nitro, cyano, hydroxyl, amino, (C₁-C₆)alkylamino or di(C₁-C₆)alkylamino, heterocycloalkyl, aryl, aryl-(C₁-C₆)alkylene, heteroaryl, heteroaryl-(C₁-C₆)alkylene, aryl-O-,

-C(O)-(C₁-C₆)alkyl groups, the heterocycloalkyl group being optionally substituted by -C(O)O(CH₃)₃; n is 1 or 2; m is 1 or 2; o is 1 or 2; in the state of a base or an addition salt to an acid, as well as in the hydrate or solvate state. The invention also relates to a method for preparing the same and to the application in therapy.

(57) Abrégé : L'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle R représente soit un atome d'hydrogène ou d'halogène; soit un groupe hydroxyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle-O- ou (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène-O-; soit un groupe hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle; ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle-O-, (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène-O-, (C₁-C₆)fluoroalkyle, (C₁-C₆)fluoroalcoxy, nitro, cyano, hydroxyle, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino, hétérocycloalkyle, aryle, aryle-(C₁-C₆)alkylène, hétéroaryle, hétéroaryle-(C₁-C₆)alkylène, aryle-O-, -C(O)-(C₁-C₆)alkyle, le groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par -C(O)O(CH₃)₃; n représente 1 ou 2; m représente 1 ou 2; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

13

WO 2008/110699 A2



Publiée :

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

DÉRIVÉS D'AZABICYCLOALKANE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés d'azabicycloalkane, à leur
5 préparation et à leur application en thérapeutique.

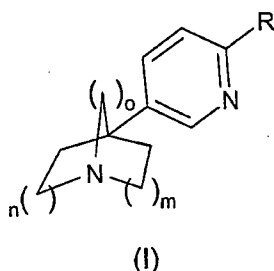
Le document WO03/057697A décrit des dérivés de 5-(pyridin-3-yl)-1-
azabicyclo[3.2.1]octane ligands des récepteurs nicotiniques, et qui sont utiles dans
le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des
10 récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer des produits affins pour
les récepteurs nicotiniques.

L'invention répond à ce but en proposant des composés nouveaux, qui présentent
une affinité pour les récepteurs nicotiniques.

15

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle :

20 R représente

soit un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

soit un groupe hydroxyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle-O- ou (C₃-
C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène-O- ;

25 soit un groupe hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle ; ce groupe pouvant
éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes
d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-
C₃)alkylène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle-O-, (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-
C₃)alkylène-O-, (C₁-C₆)fluoroalkyle, (C₁-C₆)fluoroalcoxy, nitro, cyano, hydroxyle,
amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino, hétérocycloalkyle, aryle, aryle-(C₁-

30 C₆)alkylène, hétéroaryle, hétéroaryle-(C₁-C₆)alkylène, aryle-O-, -C(O)-(C₁-C₆)alkyle,
le groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par -C(O)O(CH₃)₃ ;

n représente 1 ou 2 ;

m représente 1 ou 2 ;

o représente 1 ou 2 ;

le cas où n et o =1 et m = 2 étant exclu ;

les composés suivants étant exclus :

- 5 - 4-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane ;
 - 4-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane ;
 - 4-(6-bromopyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane ;
 - 4-(pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane.

- 10 Le 4-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane, le 4-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane, le 4-(6-bromopyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane et le 4-(pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane sont décrits dans le document WO95/03306A comme composés arthropodicides.

- 15 Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs centres stéréogènes, tel que par exemple un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

20

Les composés de formule (I) peuvent également exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple pour la purification ou l'isolement

- 25 des composés de formule (I), font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font

- 30 également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- C_t-C_z où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7 : une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C₁-C₃ une chaîne carbonée qui peut
35 avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;

- 16
- un atome d'halogène : un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
 - un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;
 - 5 - un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle dont le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
 - un alkylène : un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C₁₋₃-alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, par exemple un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
 - 10 - un cycloalkyle : un groupe carboné cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
 - un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
 - 15 - un fluoroalcoxy : un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
 - un groupe hétérocycloalkyle : un groupe cyclique de 3 à 7 chaînons contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N ; A titre d'exemples de groupes hétérocycloalkyles, on peut citer les groupes pyrrolidinyle, pipérazinyle,
 - 20 morpholinyle ;
 - un groupe aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbones. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer les groupes phényle ou naphtyle ;
 - un groupe hétéroaryle : un groupe cyclique partiellement saturé ou aromatique de
 - 25 5 à 15 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N. A titre d'exemple, on peut citer les groupes indolyle, furyle, pyrrolyle, thiazolyle, pyrazolyle, pyridinyle, pyrimidinyle, benzodioxolyle, benzofuryle, benzothiènyle, benzoxadiazolyle, benzotriazolyle, quinolinyle, isoquinolinyle, dibenzofuryle, dibenzothiènyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle,
 - 30 thiadiazolyle, thiényle, isoxazolyle, isothiazolyle.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

R représente

- 35 soit un atome d'hydrogène ou d'halogène ;
- soit un groupe hydroxyle ;
- soit un groupe hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle ; ce groupe pouvant

17
éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)fluoroalkyle, (C₁-C₆)fluoroalcoxy, nitro, cyano, hydroxyle, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino, hétérocycloalkyle, aryle, aryle-(C₁-C₆)alkylène, hétéroaryle, aryle-O-,
5 -C(O)-(C₁-C₆)alkyle, le groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par -C(O)O(CH₃)₃ ;

n représente 1 ou 2 ;

m représente 1 ou 2 ;

o représente 1 ou 2.

10

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un second sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

R représente

soit un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore ;

15

soit un groupe hydroxyle ;

soit un groupe hétérocycloalkyle, plus particulièrement un groupe pyrrolidinyle ou pipérazinyle, soit un groupe aryle, plus particulièrement un groupe phényle ou naphthyle, soit un groupe hétéroaryle, plus particulièrement un groupe pyrazolyle, indolyle, pyridinyle, benzofuryle, quinolinyle, benzothiènyle, furyle, dibenzofuryle,
20 pyrrolyle, pyrimidinyle, benzotriazolyle, dibenzothiènyle, benzoxadiazolyle, thiazolyle ou isoquinolinyle ; ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes, plus particulièrement par un ou deux groupes, choisis parmi les

20

atomes d'halogènes, plus particulièrement le fluor, les groupes (C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement méthyle, (C₁-C₆)alcoxy, plus particulièrement méthoxy, (C₁-C₆)fluoroalkyle, plus particulièrement trifluorométhyle, (C₁-C₆)fluoroalcoxy, plus particulièrement trifluorométhoxy, di(C₁-C₆)alkylamino, plus particulièrement diméthylamino, hétérocycloalkyle, plus particulièrement morpholinyle, pyrrolidinyle ou pipérazinyle, aryle, plus particulièrement phényle, aryle-(C₁-C₆)alkylène, plus particulièrement benzyle, hétéroaryle, plus particulièrement pyrazolyle, aryle-O-,
25 plus particulièrement phénoxy, -C(O)-(C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement -C(O)-CH₃ ; le groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par -C(O)O(CH₃)₃ ;

25

n représente 1 ou 2 ;

m représente 1 ou 2 ;

35

o représente 1.

18

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention et du second sous-groupe ci-dessus, un troisième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

5 n et m et o = 1.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention et du second sous-groupe ci-dessus, un quatrième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

10 n et m = 2 et o = 1.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

1. 4-[6-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
- 15 2. 5-[6-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
3. 5-[6-(3,4-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
4. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-ol
5. 5-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
6. 5-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-yl]-1-méthyl-1*H*-indole
- 20 7. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)-2,4'-bipyridine
8. 4-[6-(4-fluorophényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
9. 4-[6-(1-benzofur-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
10. 5-[6-(1-benzofur-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
11. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)-2,4'-bipyridine
- 25 12. 6-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-yl]quinoline
13. 4-[6-(4-benzylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
14. 4-[6-(1-benzothièn-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
15. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-ol
16. 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
- 30 17. 4-[6-(3,4-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
18. 4-[6-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
19. 4-[6-(3-fluorophényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
20. 5-[6-(3-fluorophényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
21. 4-[6-(3-furyl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
- 35 22. 4-(6-dibenzo[*b,d*]fur-4-yl)pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane

23. 3-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-yl]quinoline
24. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)-2,3'-bipyridine
25. 4-{6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pyridin-3-yl}-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
26. 5-[6-(1-benzothièn-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
- 5 27. 4-[6-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
28. 4-[6-(1*H*-pyrrol-3-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
29. 4-(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
30. 5-(6-dibenzo[*b,d*]fur-4-ylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
31. 5-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
- 10 32. 6-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-yl]quinoline
33. 5-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-yl]-1-méthyl-1*H*-indole
34. 5-[6-(1*H*-pyrrol-3-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
35. 5-[6-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
36. 5-[6-(4-fluorophényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
- 15 37. 4-(6-pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
38. 4-[6-(2,4-diméthoxypyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
39. 5-(6-biphényl-4-ylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
40. 5-[6-(3-furyl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
41. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)-2,3'-bipyridine
- 20 42. 5-{6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pyridin-3-yl}-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
43. 5-[6-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
44. 3-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-yl]quinoline
45. 4-(6-biphényl-4-ylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
46. 8-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-yl]quinoline
- 25 47. 1-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-yl]-1*H*-1,2,3-benzotriazole
48. 5-(6-dibenzo[*b,d*]thièn-2-ylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
49. 5-[6-(4-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
50. 5-[6-(3-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
51. 5-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-yl]-2,1,3-benzoxadiazole
- 30 52. 4-[6-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
53. 4-[6-(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
54. 4-[6-(3-fluoro-5-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
55. 4-[6-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane

56. 4-[6-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
57. 5-[6-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
58. 5-[6-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
59. 5-[6-(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
- 5 60. 5-[6-(2-furyl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
61. 5-[6-[3-(1*H*-pyrazol-1-yl)phényl]pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
62. 4-[6-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
63. 5-(6-pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
64. 5-[6-(1-naphthyl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
- 10 65. 5-[6-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
66. 5-[6-(2,4-diméthoxypyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
67. 5-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-yl]-2,1,3-benzoxadiazole
68. 5-(6-phénylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
69. 5-[6-(2,5-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
- 15 70. 5-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
71. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)-4'-méthoxy-2,3'-bipyridine
72. 4-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-yl]isoquinoline
73. 5-[6-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
74. 5-[6-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
- 20 75. 5-[6-(4-phénoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
76. 5-[6-(2-fluorophényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
77. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)-6'-pyrrolidin-1-yl-2,3'-bipyridine
78. 4-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)-2,3'-bipyridin-6'-yl]pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle
- 25 79. 5-[6-(2-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
80. 5-[6-(2,4-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
81. 5-[6-[3-(trifluorométhoxy)phényl]pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
82. 3-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylaminophényle
83. 4-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-yl]isoquinoline
- 30 84. 5-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-yl]isoquinoline
85. 4-(6-phénylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
86. 4-[6-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
87. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)-4'-méthoxy-2,3'-bipyridine
88. 4-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)-2,3'-bipyridin-6'-yl]pipérazine-1-

carboxylate de *tert*-butyle

89. 5-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-yl]isoquinoline
90. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)-6'-fluoro-2,3'-bipyridine
91. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)-2'-fluoro-2,3'-bipyridine
- 5 92. 4-[6-(2-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
93. 4-[6-(2,4-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
94. 4-[6-(2,5-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
95. 4-[6-(2-fluorophényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
96. 4-[6-(4-méthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
- 10 97. 4-[6-(2-naphthyl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
98. 4-[6-(4-phénoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
99. 4-[6-[2-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane
100. 5-[6-(2-naphthyl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane
101. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)-2'-fluoro-2,3'-bipyridine
- 15 102. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)-6'-fluoro-2,3'-bipyridine
103. 4-[6-(3-Trifluorométhoxy-phényl)-pyridin-3-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane
104. 5-[5-(1-Aza-bicyclo[3.3.1]non-5-yl)-pyridin-2-yl]-quinoline
105. 5-[6-(2-Fluoro-biphényl-4-yl)-pyridin-3-yl]-1-aza-bicyclo[3.3.1]nonane
106. 1-{3-[5-(1-Aza-bicyclo[3.3.1]non-5-yl)-pyridin-2-yl]-phényl}-éthanone
- 20 107. 1-{3-[5-(1-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-4-yl)-pyridin-2-yl]-phényl}-ethanone
108. 4-(6-(4-méthylphényl)-pyridin-3-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane
109. 4-[6-(2-Fluoro-biphényl-4-yl)-pyridin-3-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane
110. 5-[5-(1-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-4-yl)-pyridin-2-yl]-quinoline
111. 4-[6-(3-Méthoxy-phényl)-pyridin-3-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane
- 25 112. 4-[6-(3,4-Difluoro-phényl)-pyridin-3-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane
113. 4-[6-(3-Pyrazol-1-yl-phényl)-pyridin-3-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxyle ou une amine pendant une

30 synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 1991.

35 On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement

- clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxyle activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.
- 10 Conformément à l'invention et dans le cas où n et m et o = 1, on peut préparer les composés de formule générale (I) par le procédé illustré par le schéma 1 qui suit. On fait réagir le composé de formule (II), avec le bromure d'acétate d'éthyle de formule générale (III), dans laquelle R₁ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, en présence d'une base telle que le diisopropylamidure de lithium, pour obtenir un
- 15 composé de formule générale (IV). L'hydrogénation de la fonction nitrile sous atmosphère d'hydrogène comprise entre 1 et 6 atmosphères en présence d'un catalyseur tel que par exemple le Nickel de Raney, fournit un composé de formule générale (V). Le composé de formule générale (V) est réduit par un réducteur tel que par exemple l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium pour conduire au
- 20 composé de formule (VI). Le composé de formule (VI) est transformé en composé de formule (VII), par exemple en présence d'acide bromhydrique concentré. Le composé de formule (VII) est mis en réaction en milieu basique avec une base telle que le carbonate de sodium pour obtenir un composé de formule (VIII). Le traitement de ce composé, par exemple par de l'oxychlorure de phosphore, conduit
- 25 au composé de formule (IX). Les composés de formule générale (I) peuvent ensuite être préparés à partir du composé de formule (IX) selon toutes méthodes connues de l'homme du métier, telles que par exemple :
- avec un acide boronique de formule R-B(OH)₂ dans laquelle R est tel que défini dans la formule générale (I), en présence d'un catalyseur au palladium, par
 - 30 exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium ;
 - avec un composé de formule R-H dans laquelle R est tel que défini dans la formule générale (I), en présence ou non d'une base forte, par exemple l'hydrure de sodium, dans un solvant, par exemple le diméthylformamide ou sans solvant ;
 - avec un composé de formule R-H dans laquelle R est tel que défini dans la
 - 35 formule générale (I), en présence d'une base, par exemple le *tert*-butanolate de

sodium, d'un catalyseur au palladium, par exemple le palladium(II) acétate et d'un ligand, par exemple le 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényl ;

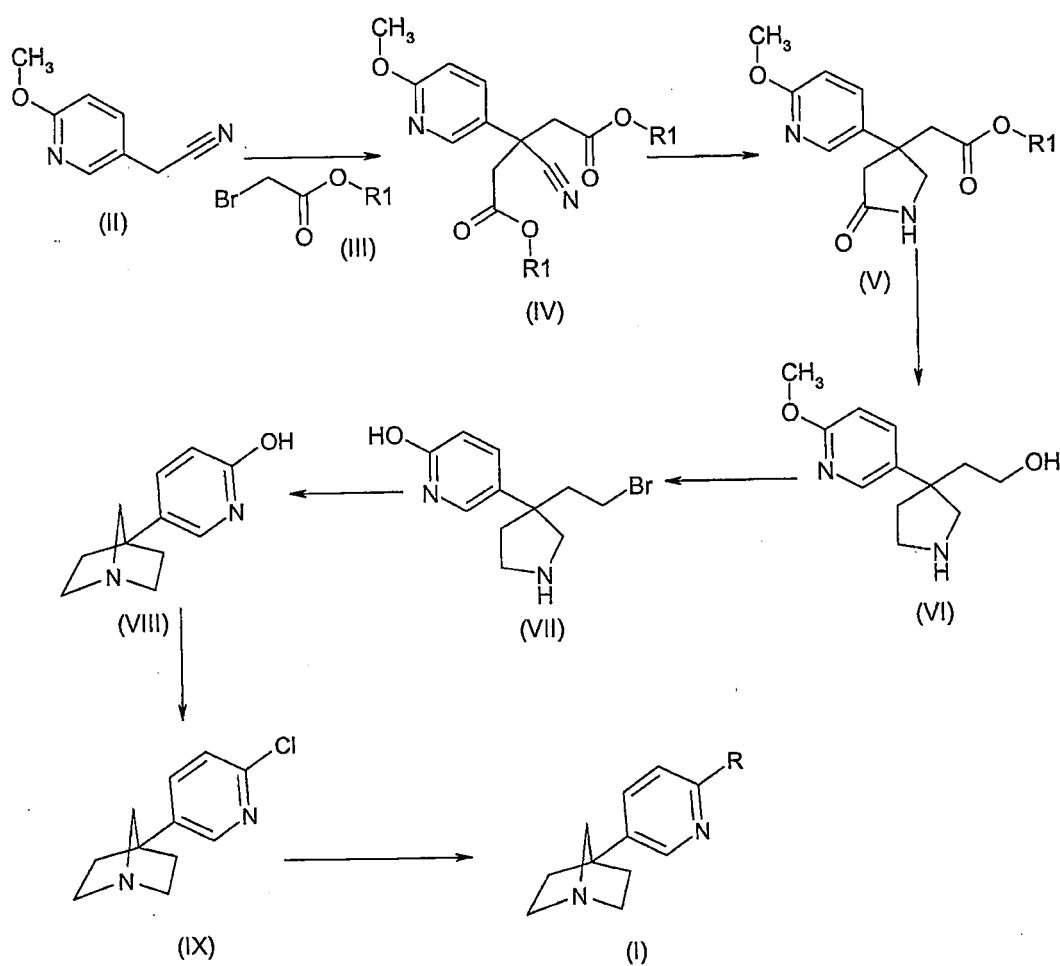
- avec un dérivé stanneux de formule $R-Sn[(CH_2)_3CH_3]_3$ dans laquelle R est tel que défini dans la formule générale (I), en présence d'un catalyseur au palladium, par

5 exemple le bis(triphénylphosphino)dichloropalladium ;

- avec un composé de formule R-H dans laquelle R est tel que défini dans la formule générale (I), en présence de n-butyllithium, de chlorure de zinc et d'un catalyseur au palladium, par exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium.

10

Schéma 1

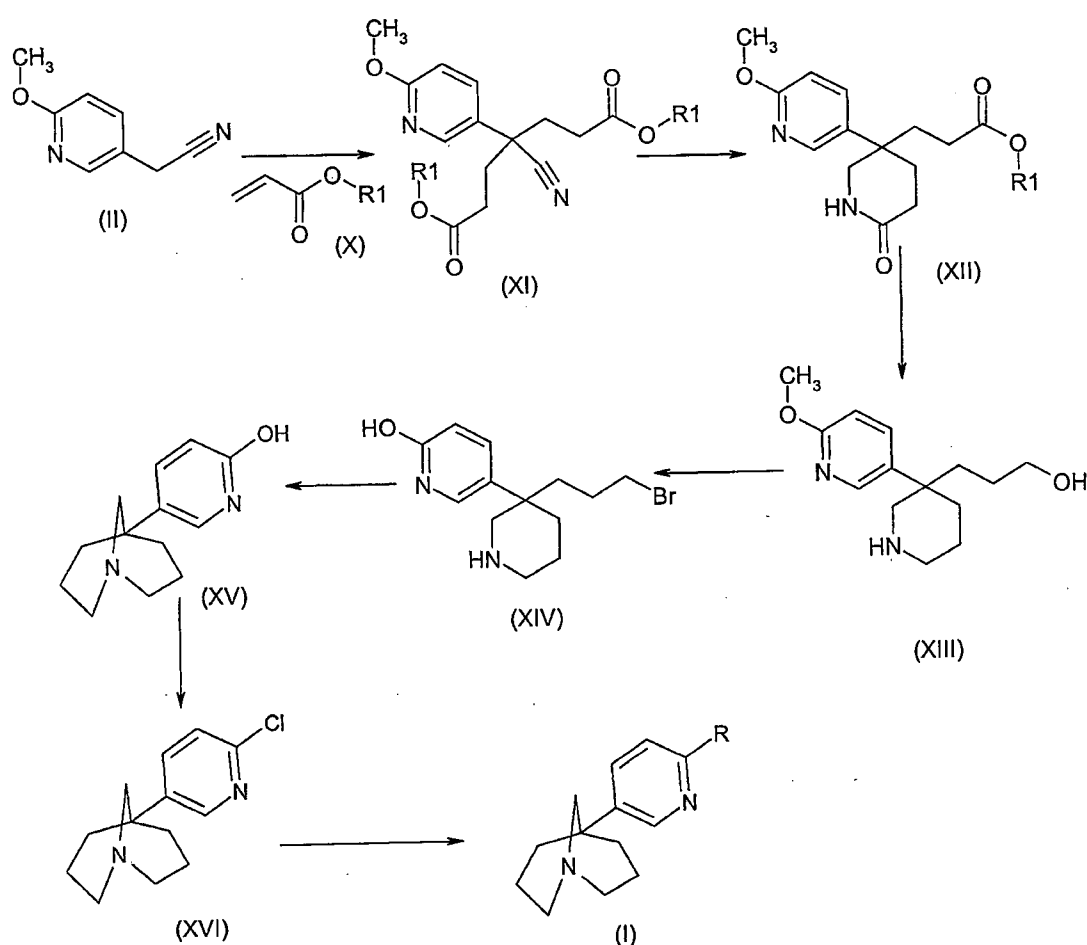


15

Conformément à l'invention et dans le cas où n et $m = 2$ et $o = 1$, on peut préparer les composés de formule générale (I) par le procédé illustré par le schéma 2 qui suit.

- 5 On fait réagir le composé de formule (II), avec l'acrylate d'éthyle de formule générale (X), dans laquelle R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle, en présence d'une base telle que le triton B, pour obtenir un composé de formule générale (XI). Le composé de formule générale (I) est ensuite obtenu à partir des intermédiaires (XII) à (XVI) selon des étapes analogues à celles ayant permis de préparer les
- 10 intermédiaires (V) à (IX) comme décrit précédemment dans le schéma 1.

Schéma 2



- 15 Le composé de formule (II) est accessible par des méthodes décrites dans la littérature, comme par exemple dans le document WO2004/111031.

25

Dans les schémas 1 et 2, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

5

Les composés de formule générale (I) correspondants aux autres valeurs de n, m et o peuvent être obtenus par adaptation des procédés décrits dans les schémas 1 et 2 selon des méthodes classiques de synthèse de chimie organique adaptables par l'homme du métier.

10

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (III) à (XVI). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule générale (I).

Notamment, l'invention a pour objet l'intermédiaire (XVI).

15

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés donnés entre parenthèses dans les titres renvoient à ceux donnés dans la première colonne du tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

20

Exemple 1 (Composé N°4)

5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-ol

25

1.1 4-cyano-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)heptanedioate de diéthyle

Dans un ballon de 250 ml on introduit 2,775g (18,73 mmoles) de (6-méthoxy-pyridin-3-yl)-acétonitrile (WO2004/111031) dans 125 ml d'acétonitrile anhydre et sous atmosphère d'argon. On additionne 0,87 ml (1,87 mmole) de triton B (40% dans le méthanol), le mélange réactionnel est porté à reflux puis 20,40 ml (187,30 mmoles) d'acrylate d'éthyle sont additionnés au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite agité à reflux pendant 48 heures, refroidit à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est versé dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, extrait deux fois par du

35

25

dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque dans les proportions 90/10/1.

5 On obtient 7,981 g de produit sous forme d'une huile orange.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,18 (d, 1H) ; 7,45 (dd, 1H) ; 6,71 (d, 1H) ; 4,00 (q, 4H) ; 3,87 (s, 3H) ; 2,55-1,97 (m, 8H) ; 1,14 (t, 6H).

1.2 3-[3-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-oxopipéridin-3-yl]propanoate d'éthyle

10

Dans un flacon d'hydrogénation on introduit 1,999 g (5,74 mmoles) de 4-cyano-4-(6-méthoxypyridin-3-yl)heptanedioate de diéthyle, tel que obtenu à l'étape 1.1, en solution dans 115 ml d'alcool éthylique, en présence de Nickel de Raney (0,1 éq.) 50% dans l'eau. On agite le milieu sous environ 5 atmosphères d'hydrogène à 60°C pendant 6 h, puis on le filtre sur terre de diatomées et on élimine le solvant par évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque dans les proportions 90/10/1 pour fournir 1,231 g du composé désiré sous forme d'une cire jaune.

15

20 RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,13 (d, 1H) ; 7,55 (dd, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 6,45 (br s, 1H) ; 4,09 (q, 2H) ; 3,96 (s, 3H) ; 3,80-3,37 (AB, 2H) ; 2,52-1,88 (m, 8H) ; 1,21 (t, 3H).

1.3 3-[3-(6-méthoxypyridin-3-yl)pipéridin-3-yl]propan-1-ol

25

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 2,321 g (7,58 mmoles) de 3-[3-(6-méthoxypyridin-3-yl)-6-oxopipéridin-3-yl]propanoate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.2, en solution dans 128 ml de tétrahydrofurane anhydre à température ambiante. On additionne 2,876 g (75,8 mmoles) par portions d'hydrure d'aluminium et de lithium, le mélange résultant est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures. Ce dernier est ensuite hydrolysé par une solution aqueuse saturée en sulfate de sodium, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque dans les proportions 90/10/1 pour fournir

30

35 1,80 g du composé désiré sous forme d'une cire jaune.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,94 (d, 1H) ; 7,37 (dd, 1H) ; 6,57 (d, 1H) ; 3,78 (s, 3H) ; 3,31 (t, 2H) ; 3,12-2,70 (AB, 2H) ; 2,65 (t, 2H) ; 2,11 (br s, 2H) ; 2,01-0,97 (m, 8H).

5 **1.4 Bromhydrate (1 :1) de 5-[3-(3-bromopropyl)pipéridin-3-yl]pyridin-2-ol**

Dans un tube scellé, on introduit 0,100 g (0,4 mmole) de 3-[3-(6-méthoxypyridin-3-yl)pipéridin-3-yl]propan-1-ol, obtenu à l'étape 1.3, en solution dans 5 ml d'acide bromhydrique aqueux (solution 48% massique). Le milieu réactionnel est agité à 10 110°C pendant 12 heures. Puis, cette solution est ramenée à température ambiante, concentrée sous pression réduite. Le résidu résultant est dissout dans le méthanol et évaporé sous pression réduite deux fois, trituré dans l'éther diéthylique pour conduire après filtration à 0,150 g du composé désiré sous forme d'une poudre marron.

15 Point de fusion : 230°C.

RMN ¹H (D₂O ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,88 (dd, 1H) ; 7,51 (d, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 3,65-3,27 (AB, 2H) ; 3,31 (t, 2H) ; 3,24-2,90 (m, 2H) ; 2,32-1,25 (m, 8H).

20 **1.5 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-ol (Composé N°4)**

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 2,17 g (5,71 mmoles) de bromhydrate (1 :1) de 5-[3-(3-bromopropyl)pipéridin-3-yl]pyridin-2-ol, obtenu à l'étape 1.4, en solution dans 114 ml de chloroforme et 40 ml d'eau. On additionne 3,94 g (28,54 mmoles) de carbonate de sodium et le mélange réactionnel est agité à 80°C pendant 2 25 heures. Ce dernier est ensuite ramené à température ambiante, versé dans une ampoule à décanter et extrait deux fois par le chloroforme. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est trituré dans l'éther diéthylique pour conduire après filtration et séchage à 0,813 g du composé désiré sous la forme d'une poudre 30 blanche.

Point de fusion : 191-192°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,89 (dd, 1H) ; 7,41 (d, 1H) ; 6,65 (d, 1H) ; 3,70-3,34 (m, 6H) ; 2,70-1,83 (m, 8H).

Exemple 2 (Composé N°5)**5-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.3.1]nonane**

Dans un tube scellé, on introduit 1 g (4,59 mmoles) de 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-yl)pyridin-2-ol, obtenu à l'exemple 1, en solution dans 12,8 ml (137,7 mmoles) d'oxychlorure de phosphore et le tout est ensuite agité à 140°C pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante, versé sur 200 g de glace pilée et agité 15 minutes. Puis, le milieu est ajusté très lentement à pH 10 par une solution de soude concentrée. Le tout est ensuite extrait deux fois par le chloroforme, les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour fournir 461 mg du composé désiré sous forme d'une poudre marron.

Point de fusion : 245-246°C.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,29 (d, 1H) ; 7,55 (dd, 1H) ; 7,23 (d, 1H) ; 3,30-3,10 (m, 6H) ; 2,42-2,00 (m, 4H) ; 1,92-1,63 (m, 4H).

Exemple 3 (Composé N°3)**Chlorhydrate (2 : 1) de 5-[6-(3,4-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane**

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 0,055 g (0,23 mmole) du 5-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[3.3.1]nonane, obtenu à l'exemple 2, en solution dans 12 ml d'un mélange 1,2-diméthoxyéthane/eau 8/4. Puis, 0,106 g (0,58 mmole) d'acide 3,4-diméthoxyphényle boronique, 0,08 g (0,58 mmole) de carbonate de potassium et 0,024 g (0,03 mmole) de dichlorobis(triphénylphosphine)-palladium(II) sont introduits successivement sous atmosphère d'argon. On chauffe le mélange à 110°C pendant 2 heures, on le refroidit à température ambiante, et on le verse dans 300 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse deux fois avec 100 ml de chloroforme, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 90/10/1. Le composé obtenu sous forme de base (5-[6-(3,4-diméthoxyphényl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[3.3.1]nonane) est transformé en chlorhydrate en ajoutant deux équivalents d'acide chlorhydrique en solution (5-6 N) dans l'alcool isopropylique. On obtient après trituration par l'éther diéthylique 0,035 g de produit attendu sous

forme d'une poudre jaune.

Point de fusion : 235-236°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ (ppm): 8,57 (s, 1H); 7,84-7,50 (m, 4H); 7,01 (d, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,30 (br s, 2H); 3,13-2,83 (m, 4H); 2,31-1,95 (m, 4H); 1,88-1,61 (m, 2H); 1,55-1,33 (m, 2H).

Exemple 4 (composé N°15)

5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-ol

10 4.1 3-cyano-3-(6-méthoxypyridin-3-yl)pentanedioate de diéthyle

Dans un ballon tricol de 100 ml on introduit 10,12 ml (20,25 mmoles) de diisopropylamide de lithium dans 22 ml de tétrahydrofurane anhydre et sous atmosphère d'argon à -78°C. On additionne 1,00 g (6,75 mmoles) de (6-méthoxypyridin-3-yl)-acétonitrile (WO2004/111031) en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite ramené doucement à 0°C et agité à cette température pendant une heure. Puis, le milieu réactionnel est refroidit à -78°C, et on ajoute 2,25 ml (20,25 mmoles) de bromure d'acétate d'éthyle au goutte à goutte. Le mélange résultant est ensuite lentement ramené à température ambiante puis laissé sous agitation 12 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, extrait deux fois par de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 90/10.

On obtient 1,758 g de produit sous forme d'une huile marron.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,08 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 3,90 (q, 4H); 3,72 (s, 3H); 3,11-2,79 (AB, 4H); 0,97 (t, 6H).

30 4.2 [3-(6-méthoxypyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]acétate d'éthyle

Dans un flacon d'hydrogénation on introduit 2,990 g (9,33 mmoles) de 3-cyano-3-(6-méthoxypyridin-3-yl)pentanedioate de diéthyle, tel que obtenu à l'étape 4.1, en solution dans 186 ml d'alcool éthylique, en présence de Nickel de Raney (0,1 éq.) 50% dans l'eau. On agite le milieu sous environ 5 atmosphères d'hydrogène à 60°C pendant 6 h, puis on le filtre sur terre de diatomées et on élimine le solvant par

30

évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 90/10/1 pour fournir 1,5 g du composé désiré sous forme d'une cire jaune.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,93 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,66 (d, 1H); 6,52 (br s, 1H); 3,91 (q, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,84-3,57 (AB, 2H); 2,71 (t, 4H); 1,04 (t, 3H).

4.3 2-[3-(6-méthoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-3-yl]éthanol

- 10 Dans un ballon de 250 ml, on introduit 1,50 g (5,39 mmoles) de [3-(6-méthoxypyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]acétate d'éthyle, obtenu à l'étape 4.2, en solution dans 90 ml de tétrahydrofurane anhydre à température ambiante. On additionne 2,046 g (53,90 mmoles) par portions d'hydruure d'aluminium et de lithium, le mélange résultant est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures.
- 15 Ce dernier est ensuite hydrolysé par une solution aqueuse saturée en sulfate de sodium, filtré sur célite et concentré sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 90/10/1 pour fournir 0,41 g du composé désiré sous forme d'une cire jaune.
- 20 RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,95 (d, 1H) ; 7,39 (dd, 1H) ; 6,64 (d, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,60-2,91 (m, 8H); 2,09 (t, 2H); 1,92-1,64 (m, 2H).

4.4 Bromhydrate (1 : 1) de 5-[3-(2-bromoéthyl)pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-ol

- 25 Dans un tube scellé, on introduit 0,32 g (1,44 mmoles) de 2-[3-(6-méthoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-3-yl]éthanol, obtenu à l'étape 4.3, en solution dans 7,2 ml d'acide bromhydrique aqueux (solution 48% massique). Le milieu réactionnel est agité à 160°C pendant 5 heures. Puis, cette solution est ramenée à température ambiante, concentrée sous pression réduite. Le résidu résultant est dissout dans le méthanol
- 30 et évaporé sous pression réduite deux fois, trituré dans l'éther diéthylique pour conduire après filtration à 0,5 g du composé désiré sous forme d'une gomme marron.
- RMN ¹H (D₂O ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,72 (dd, 1H) ; 7,49 (d, 1H) ; 6,65 (d, 1H) ; 3,78-2,90 (m, 6H) ; 2,55-2,05 (m, 4H).

4.5 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-ol (Composé N°15)

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 1,5 g (4,26 mmoles) de Bromhydrate (1 : 1) de 5-[3-(2-bromoéthyl)pyrrolidin-3-yl]pyridin-2-ol, obtenu à l'étape 4.4, en solution dans 85 ml de chloroforme et 10 ml d'eau. On additionne 2,944 g (21,3 mmoles) de carbonate de sodium et le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 3 heures. Ce dernier est ensuite ramené à température ambiante, versé dans une ampoule à décanter et extrait deux fois par le chloroforme. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est trituré dans l'éther diéthylique pour conduire après filtration et séchage à 0,265 g du composé désiré sous la forme d'une poudre marron.

Point de fusion : 170-172°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,48 (dd, 1H) ; 7,08 (d, 1H) ; 6,27 (d, 1H) ; 2,94-2,74 (m, 2H) ; 2,65-2,42 (m, 2H) ; 2,35 (s, 2H) ; 1,75-1,50 (m, 2H) ; 1,50-1,33 (m, 2H).

Exemple 5 (composé N°1)

Chlorhydrate (2 : 1) de 4-[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane

5.1 4-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane

Dans un tube scellé, on introduit 0,37 g (1,94 mmoles) de 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)pyridin-2-ol, obtenu à l'exemple 4, en solution dans 5,44 ml (58,35 mmoles) d'oxychlorure de phosphore et le tout est ensuite agité à 140°C pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante, versé sur 200 g de glace pilée et agité 15 minutes. Puis, le milieu est ajusté très lentement à pH 10 par une solution de soude concentrée. Le tout est ensuite extrait deux fois par le chloroforme, les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour fournir 370 mg du composé désiré sous forme d'une poudre marron.

Point de fusion : 70-72°C.

RMN ¹H (DMSO ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,36 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H) ; 3,00-2,79 (m, 2H) ; 2,78-2,49 (m, 2H) ; 2,58 (s, 2H) ; 1,82-1,51 (m, 4H).

32

5.2 Chlorhydrate (2 : 1) de 4-[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane (Composé N° 1).

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 0,055 g (0,26 mmole) du 4-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane, obtenu à l'étape 5.1, en solution dans 12 ml d'un mélange 1,2-diméthoxyéthane/eau 8/4. Puis, 0,137 g (0,66 mmole) de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole, 0,091 g (0,66 mmole) de carbonate de potassium et 0,028 g (0,04 mmole) de dichlorobis(triphénylphosphine)-palladium(II) sont introduits successivement sous atmosphère d'argon. On chauffe le mélange à 110°C pendant 2 heures, on le refroidit à température ambiante, et on le verse dans 300 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse deux fois avec 100 ml de chloroforme, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 90/10/1. Le composé obtenu sous forme de base (4-[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane) est transformé en chlorhydrate en ajoutant deux équivalents d'acide chlorhydrique en solution (5-6 N) dans l'alcool isopropylique. On obtient après trituration par l'éther diéthylique 0,053 g (62%) de produit attendu sous forme d'une poudre blanche. Point de fusion : 281-283°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 3,55-3,31 (m, 4H); 2,31-2,07 (m, 4H).

25 Exemple 6 (Composé N° 13)

4-[6-(4-benzylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane

Dans un ballon de 50 ml sous argon contenant 0,036 g (0,37 mmole) de *tert*-butanolate de sodium en solution dans 5 ml de toluène préalablement bullés à l'argon, on introduit 0,055 g (0,32 mmole) de 1-benzyl-pipérazine. Puis, sont successivement additionnés sous atmosphère d'argon, 0,06 g (0,29 mmole) de 4-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane, obtenu à l'étape 5.1 de l'exemple 5, 0,003 g (0,01 mmole) de palladium(II) acétate et 0,011 g (0,03 mmole) de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényl. On chauffe le mélange à 100°C pendant 3 heures, on le refroidit à température ambiante, dilué avec 40 ml de dichlorométhane, et on le verse dans 300 ml d'une solution aqueuse saturée en

carbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse deux fois avec 100 ml de dichlorométhane, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 90/10/1. On obtient 0,04 g de produit attendu sous forme d'une poudre beige.

Point de fusion : 109-111°C.

RMN ^1H (d^6 -DMSO) δ (ppm): 8,05 (d, 1H) ; 7,49 (dd, 1H) ; 7,38-7,15 (m, 5H) ; 6,73 (d, 1H) ; 3,50 (s, 2H) ; 3,40 (br t, 4H) ; 3,01-2,79 (m, 2H) ; 2,69-2,35 (m, 8H) ; 1,78-1,42 (m, 4H).

Exemple 7 (Composé N° 29)

4-(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane

Dans un tube scellé contenant 0,060 g (0,29 mmole) de 4-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane, obtenu à l'étape 5.1 de l'exemple 5, est additionné 0,852 g (11,98 mmoles) de pyrrolidine. On chauffe le mélange à 130°C pendant 3 heures, on le refroidit à température ambiante, dilué avec 40 ml de toluène et le tout est concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est dilué avec 50 ml de dichlorométhane et on le verse dans 300 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse deux fois avec 100 ml de dichlorométhane, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 85/15/1,5. On obtient 0,029 g de produit attendu sous forme d'une poudre brune.

Point de fusion : 119-121°C.

RMN ^1H (d^6 -DMSO) δ (ppm): 7,99 (d, 1H) ; 7,42 (dd, 1H) ; 6,35 (d, 1H) ; 3,43-3,18 (m, 6H) ; 2,96-2,78 (m, 2H) ; 2,62-2,44 (m, 2H) ; 2,00-1,82 (m, 4H) ; 1,75-1,41 (m, 4H).

Exemple 8 (Composé N° 62)

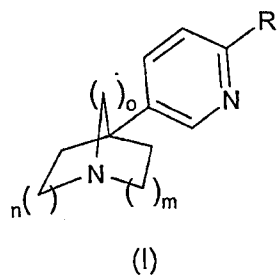
4-[6-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-azabicyclo[2.2.1]heptane

Dans un ballon de 50 ml sous argon contenant 0,055g (0,26 mmole) de 4-(6-

- chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane, obtenu à l'étape 5.1 de l'exemple 5, en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane, sont successivement introduits 0,246 g (0,66 mmole) de 2-tributylstannylthiazole et 0,055 g (0,08 mmole) de bis(triphénylphosphine)palladium(II) chloride. On chauffe le mélange à reflux
- 5 pendant 12 heures, on le refroidit à température ambiante, dilué avec 40 ml de dichlorométhane et on le verse dans 300 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est ajustée à pH = 5 avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est séparée, puis la phase aqueuse est ajustée à pH = 10 avec du carbonate de sodium en poudre. On extrait la phase
- 10 aqueuse deux fois avec 100 ml de dichlorométhane, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 95/5/0.5. On obtient 0,038 g de produit attendu sous forme d'une poudre blanche.
- 15 Point de fusion : 127-129°C.
- RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ (ppm): 8,60 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,98-7,82 (m, 2H); 7,77 (d, 1H); 3,02-2,76 (m, 2H); 2,70-2,33 (m, 4H); 1,90-1,51 (m, 4H).

- Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de
- 20 quelques exemples de composés selon l'invention. Dans la colonne "Sel" de ce tableau, "-" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate et "HCl" désigne un chlorhydrate. Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard. « BOC » désigne un groupement *t*-butyloxycarbonyle.

Tableau 1



N°	n	m	o	R	Sel	PF (°C) (Point de fusion)
1	1	1	1	1-méthyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl	HCl 2:1	281-283
2	2	2	1	1-méthyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl	HCl 2:1	271-273
3	2	2	1	3,4-diméthoxyphényl	HCl 2:1	235-236
4	2	2	1	OH	-	191-192
5	2	2	1	Cl	-	245-246
6	1	1	1	1-méthyl-1 <i>H</i> -indol-5-yl	-	186-187
7	2	2	1	pyridin-4-yl	-	134-136
8	1	1	1	4-fluorophényl	-	147-149
9	1	1	1	1-benzofur-2-yl	-	164-165
10	2	2	1	1-benzofur-2-yl	-	152-154
11	1	1	1	pyridin-4-yl	-	254-256
12	1	1	1	quinolin-6-yl	HCl 2:1	327-328
13	1	1	1	4-benzylpipérazin-1-yl	-	109-111
14	1	1	1	1-benzothièn-2-yl	-	202-203
15	1	1	1	OH	-	170-172
16	1	1	1	1,3-benzodioxol-5-yl	-	256-258
17	1	1	1	3,4-diméthoxyphényl	HCl 2:1	247-249
18	1	1	1	3-(trifluorométhyl)phényl	HCl 2:1	191-192

36

N°	n	m	o	R	Sel	PF (°C) (Point de fusion)
19	1	1	1	3-fluorophényl	-	88-90
20	2	2	1	3-fluorophényl	-	102-104
21	1	1	1	3-furyl	-	279-281
22	1	1	1	Dibenzo[b,d]fur-4-yl	-	158-160
23	1	1	1	quinolin-3-yl	-	267-268
24	1	1	1	pyridin-3-yl	-	228-229
25	1	1	1	4-(trifluorométhoxy)phényl	-	75-76
26	2	2	1	1-benzothièn-2-yl	-	176-178
27	1	1	1	4-fluoro-2-méthoxyphényl	-	169-170
28	1	1	1	1H-pyrrol-3-yl	HCl 2 : 1	324-326
29	1	1	1	pyrrolidin-1-yl	-	119-121
30	2	2	1	dibenzo[b,d]fur-4-yl	-	142-144
31	2	2	1	1,3-benzodioxol-5-yl	-	124-126
32	2	2	1	quinolin-6-yl	-	151-153
33	2	2	1	1-méthyl-1H-indol-5-yl	-	166-168
34	2	2	1	1H-pyrrol-3-yl	-	152-154
35	2	2	1	3-(trifluorométhyl)phényl	HBr 2 : 1	155-157
36	2	2	1	4-fluorophényl	-	107-109
37	1	1	1	pyrimidin-5-yl	-	244-246

35

N°	n	m	o	R	Sel	PF (°C) (Point de fusion)
38	1	1	1	2,4-diméthoxypyrimidin-5-yl	-	104-106
39	2	2	1	biphényl-4-yl	-	146-148
40	2	2	1	3-furyl	-	335-337
41	2	2	1	pyridin-3-yl	-	118-120
42	2	2	1	4-(trifluorométhoxy)phényl	-	120-122
43	2	2	1	4-fluoro-2-méthoxyphényl	-	148-150
44	2	2	1	quinolin-3-yl	-	160-162
45	1	1	1	biphényl-4-yl	-	191-192
46	1	1	1	quinolin-8-yl	-	176-178
47	2	2	1	1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl	HCl 1 : 1	258-260
48	2	2	1	Dibenzo[b,d]thièn-2-yl	HCl 2 : 1	242-244
49	2	2	1	4-méthoxyphényl	-	138-139
50	2	2	1	3-méthoxyphényl	HCl 2 : 1	267-269
51	1	1	1	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	-	139-140
52	1	1	1	2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl	-	226-227
53	1	1	1	1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl	HCl 2 : 1	248-250
54	1	1	1	3-fluoro-5-méthoxyphényl	-	95-97
55	1	1	1	3-fluoro-4-méthoxyphényl	-	125-126

38

N°	n	m	o	R	Sel	PF (°C) (Point de fusion)
56	1	1	1	2-fluoro-3-méthoxyphényl	-	144-146
57	2	2	1	3-fluoro-4-méthoxyphényl	-	138-140
58	2	2	1	2-fluoro-3-méthoxyphényl	-	144-146
59	2	2	1	1-méthyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl	-	105-107
60	2	2	1	2-furyl	HCl 2 : 1	292-294
61	2	2	1	3-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)phényl	-	135-137
62	1	1	1	thiazol-2-yl	-	127-129
63	2	2	1	pyrimidin-5-yl	-	139-141
64	2	2	1	1-naphthyl	-	167-169
65	2	2	1	2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl	-	189-191
66	2	2	1	2,4-diméthoxypyrimidin-5-yl	-	81-83
67	2	2	1	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	-	151-153
68	2	2	1	phényl	-	103-105
69	2	2	1	2,5-diméthoxyphényl	-	101-103
70	2	2	1	4-(trifluorométhyl)phényl	-	135-137
71	2	2	1	6-méthoxypyridin-3-yl	-	134-136
72	2	2	1	isoquinolin-4-yl	HBr 2 : 1	332-334
73	2	2	1	3,5-bis(trifluorométhyl)phényl	HBr 2 : 1	226-228

N°	n	m	o	R	Sel	PF (°C) (Point de fusion)
74	2	2	1	thiazol-2-yl	-	124-126
75	2	2	1	4-phénoxyphényl	-	129-131
76	2	2	1	2-fluorophényl	-	117-119
77	2	2	1	(4-N-pyrrolidine)pyridin-3-yl	-	301-303
78	2	2	1	(N-(N'-BOC)pipérazine)- pyridin-3-yl	-	202-204
79	2	2	1	2-méthoxyphényl	HBr 2 : 1	239-241
80	2	2	1	2,4-diméthoxyphényl	HBr 2 : 1	198-200
81	2	2	1	3-(trifluorométhoxy)phényl	HBr 2 : 1	267-269
82	2	2	1	3-(N,N- diméthylamino)phényl	HBr 3 : 1	256-258
83	1	1	1	isoquinolin-4-yl	-	143-145
84	1	1	1	isoquinolin-5-yl	-	176-178
85	1	1	1	phenyl	-	126-128
86	1	1	1	3,5- bis(trifluorométhyl)phényl	-	117-119
87	1	1	1	6-méthoxypyridin-3-yl	-	97-99
88	1	1	1	(N-(N'-BOC)pipérazine)- pyridin-3-yl	-	216-218
89	2	2	1	isoquinolin-5-yl	HBr 3 : 1	246-248
90	1	1	1	4-fluoropyridin-3-yl	-	108-109

N°	n	m	o	R	Sel	PF (°C) (Point de fusion)
91	2	2	1	2-fluoropyridin-3-yl	-	98-99
92	1	1	1	2-méthoxyphényl	HBr 2 : 1	114-116
93	1	1	1	2,4-diméthoxyphényl	HBr 2 : 1	195-197
94	1	1	1	2,5-diméthoxyphényl	HBr 2 : 1	152-154
95	1	1	1	2-fluorophényl	-	110-112
96	1	1	1	4-méthoxyphényl	-	160-162
97	1	1	1	2-naphthyl	-	154-156
98	1	1	1	4-phénoxyphényl	-	141-143
99	1	1	1	2-(trifluorométhyl)phényl	HBr 2 : 1	310-312
100	2	2	1	2-naphthyl	-	163-165
101	1	1	1	2-fluoropyridin-3-yl	-	116-117
102	2	2	1	4-fluoropyridin-3-yl	-	121-122
103	1	1	1	3-trifluorométhoxy-phényl	HCl 1 : 1	152-154
104	2	2	1	quinolin-5-yl	-	147-149
105	2	2	1	2-fluoro-biphényl-4-yl	-	144
106	2	2	1	3-acétyl-phényl	HBr 2 : 1	284-285
107	1	1	1	3-acétyl-phényl	-	95-98

N°	n	m	o	R	Sel	PF (°C) (Point de fusion)
108	1	1	1	4-méthyl-phényl	-	134-136
109	1	1	1	2-fluoro-biphényl-4-yl	-	153-155
110	1	1	1	quinolin-5-yl	-	129-131
111	1	1	1	3-méthoxy-phényl	-	87-89
112	1	1	1	3,4-difluoro-phényl	-	85-87
113	1	1	1	3-pyrazol-1-yl-phényl	-	114-116

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

- 5 Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.

- 10 On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4 °C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4 °C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

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

- de tampon HEPES 20 mM, polyéthylènimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 h avec de la polyéthylènimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide.
- 5 On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 μ M finale ; la liaison non spécifique représente environ 60 % de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [^{3} H]- α -bungarotoxine, puis on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.
- 10 Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 1 μ M. Les données expérimentales de quelques composés spécifiques sont indiquées dans le tableau 2 qui suit.

Tableau 2

Composé N°	$CI_{50} \alpha_7$ (nM)
113	4,7
16	9,1
12	37,1
19	13,8

- 15 Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* 1994, **253**, 261 et par Hall et coll. dans *Brain Res.* 1993, **600**, 127.
- 20 On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et centrifuge le surnageant à 20000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15
- 25 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau (buffy coat) à 40000 G pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en suspension dans 15 ml d'eau bidistillée et on le centrifuge encore une fois à 40000 G avant de le conserver à -80°C.
- 30 Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait incuber 150 μ l de cette suspension

43

membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 µl de [³H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 µl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/BTM préalablement traités avec de la polyéthylèneimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 µM; la liaison non spécifique représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-cytisine, à des doses de 1 µM et 10 µM. Pour les composés les plus affins de l'invention, on calcule la Cl₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique. Les Cl₅₀ des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 1 µM.

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques périphériques de type ganglionnaire selon la méthode décrite par Houghtling et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1995, **48**, 280.

On décongèle des glandes surrénales de boeuf conservées à -80°C, et on les homogénéise à l'aide d'un broyeur PolytronTM dans 20 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à pH 7,4 et à 4°C, puis on les centrifuge à 35000 G pendant 10 min. On élimine le surnageant et on remet le culot en suspension dans 30 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM à 4°C et on ré-homogénéise avant de re-centrifuger à 35000 G pendant 10 min. On reprend le dernier culot dans 10 volumes de tampon Tris-HCl à 4°C. On fait incuber 100 µl de membrane soit 10 mg de tissu frais à 24°C pendant 3h en présence de 50 µl de [³H]-epibatidine 0,66 nM finale dans un volume final de 250 µl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par dilution des échantillons avec du tampon Tris-HCl 50 µM pH 7,4 à 4°C puis on filtre sur des filtres Whatman GF/CTM préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres deux fois avec 5 ml de tampon et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine 2 mM finale; la liaison non spécifique représente 30 à 40% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de produit étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-epibatidine, puis on calcule la Cl₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les Cl₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,001 et 1 µM.

44

Les résultats obtenus montrent que certains composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour la sous-unité α_7 du récepteur nicotinique et que d'autres sont mixtes $\alpha_4\beta_2$ et α_7 .

5

Ces résultats suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central mais aussi au niveau du système périphérique.

10

Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques (acquisition, consolidation et rappel), mais également les atteintes des processus attentionnels, et les troubles des fonctions exécutives liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI) ou normal (senile dementia), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), aux pathologies psychiatriques, en particulier les troubles cognitifs associés à la schizophrénie (Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia, CIAS), les troubles liés au stress post-traumatique (Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MDI), aux traumatismes crâniens.

15

20

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

25

Ils pourraient aussi présenter une activité thérapeutique neuro-protectrice vis à vis des atteintes anatomo-histo-pathologiques liées aux maladies neuro-dégénératives susnommées.

30

Ils pourraient également être utiles dans le traitement de la sclérose en plaques.

Les composés de l'invention pourraient également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux. Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques :

35

schizophrénie (symptômes positifs et/ou négatifs), troubles bipolaires, dépression, anxiété, attaques de panique, PTSD, troubles de l'attention avec hyperactivité (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), comportements compulsifs et obsessionnels.

5

Ils pourraient prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

10 Ils pourraient être utiles dans le traitement de la douleur d'origine diverse (y compris les douleurs chroniques, neuropathiques ou inflammatoires).

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

20 Les composés de l'invention pourraient aussi être utilisés pour le traitement des processus inflammatoires d'origines diverses, en particulier les inflammations concernant le système nerveux central, l'inflammation pulmonaire liée aux allergies ou à l'asthme, la parodontite, la sarcoïdose, la pancréatite, les lésions de reperfusion, la polyarthrite rhumatoïde.

25

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement de pathologies dermatologiques telle que le psoriasis et dans le traitement de l'asthme.

30 Les composés de l'invention pourraient être aussi utilisés pour le traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique.

35 Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment des désordres ci-dessus mentionnés.

4b

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment des désordres ci-dessus mentionnés.

10

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

20

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

25

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels,

30

35

pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

5	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
10	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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

20 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

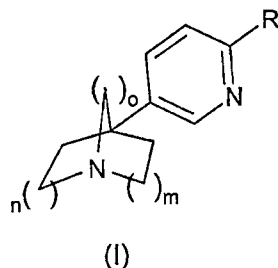
25 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

28

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)

5



dans laquelle :

R représente

- 10 soit un atome d'hydrogène ou d'halogène ;
 soit un groupe hydroxyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle-O- ou (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène-O- ;
 soit un groupe hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle ; ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes
 15 d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyle-O-, (C₃-C₇)cycloalkyle-(C₁-C₃)alkylène-O-, (C₁-C₆)fluoroalkyle, (C₁-C₆)fluoroalcoxy, nitro, cyano, hydroxyle, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino, hétérocycloalkyle, aryle, aryle-(C₁-C₆)alkylène, hétéroaryle, hétéroaryle-(C₁-C₆)alkylène, aryle-O-, -C(O)-(C₁-C₆)alkyle,
 20 le groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par -C(O)O(CH₃)₃ ;
 n représente 1 ou 2 ;
 m représente 1 ou 2 ;
 o représente 1 ou 2 ;
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de
 25 solvat ;
 le cas où n et o = 1 et m = 2 étant exclu ;
 les composés suivants étant exclus :
 - 4-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane ;
 - 4-(6-chloropyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane ;
 30 - 4-(6-bromopyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane ;
 - 4-(pyridin-3-yl)-1-azabicyclo[2.2.1]heptane.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R représente

soit un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

5 soit un groupe hydroxyle ;

soit un groupe hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle ; ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)fluoroalkyle, (C₁-C₆)fluoroalcoxy, nitro, cyano, hydroxyle, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino, hétérocycloalkyle, aryle, aryle-(C₁-C₆)alkylène, hétéroaryle, aryle-O-, -C(O)-(C₁-C₆)alkyle, le groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par -C(O)O(CH₃)₃ ;

10

n représente 1 ou 2 ;

m représente 1 ou 2 ;

15 o représente 1 ou 2 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que

20 R représente

soit un atome d'halogène ;

soit un groupe hydroxyle ;

soit un groupe hétérocycloalkyle, soit un groupe aryle, soit un groupe hétéroaryle ; ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes

25 choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)fluoroalkyle, (C₁-C₆)fluoroalcoxy, di(C₁-C₆)alkylamino, hétérocycloalkyle, aryle, aryle-(C₁-C₆)alkylène, hétéroaryle, aryle-O-, -C(O)-(C₁-C₆)alkyle ; le groupe hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par -C(O)O(CH₃)₃ ;

n représente 1 ou 2 ;

30 m représente 1 ou 2 ;

o représente 1 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que n et m et $o = 1$; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 5 5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que n et $m = 2$ et $o = 1$; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 10 6. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat.
- 15 7. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 20 8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des altérations cognitives ; des atteintes des processus attentionnels ; des troubles des fonctions exécutives liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique ou normal, au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21, aux pathologies psychiatriques, au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires, aux traumatismes crâniens ; des troubles moteurs observés
- 25 dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques ou des atteintes anatomo-histo-pathologiques liées aux maladies neuro-dégénératives susnommées ; de la sclérose en plaques.
- 30 9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des accidents vasculaires cérébraux, des épisodes hypoxiques cérébraux, des pathologies psychiatriques.
- 35 10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention

des symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la douleur.
12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'ischémie des membres inférieurs, de l'artérite oblitérante des membres inférieurs, de l'ischémie cardiaque, de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque, du déficit de cicatrisation cutanée des patients diabétiques, des ulcères variqueux de l'insuffisance veineuse, des chocs septiques.
13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des
15 revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des processus inflammatoires.
14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des
20 revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des pathologies dermatologiques, de l'asthme, de la recto-colite ulcéro-hémorragique.

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
18 Septiembre 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) Número de publicación internacional

WO 2008/110699 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/08 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2008/000137

(22) Fecha de presentación internacional:
4 Febrero 2008 (04.02.2008)

(25) Idioma de la presentación:
francés

(26) Idioma de la publicación:
francés

(30) Datos de prioridad:
0700940 9 Febrero 2007 (09.02.2007) FR

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

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): BEN
AYAD, Omar [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
LECLERC, Odile [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). LOCHEAD, Alistair [FR/FR]; c/o Sanofi-
aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-
75013 Paris

(FR). SAADY, Mourad [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). SLOWINSKI, Franck [FR/FR]; c/o Sanofi-
aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-
75013 Paris (FR). VACHE, Julien [FR/FR]; c/o Sanofi-
aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-
75013 Paris (FR).

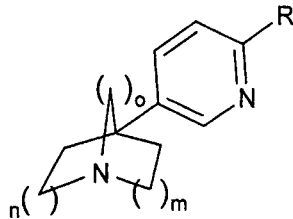
(74) Agente: GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra
cosa, para todo tipo de protección nacional disponible):
AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME,
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.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI,

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE AZABICICLOALCANO, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que R representa bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ; bien un grupo hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O- o cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O-; bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O-, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O-, fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilen(C₁-C₆), heteroarilo, heteroarilo-alquilen(C₁-C₆), arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃; n representa 1 ó 2; m representa 1 ó 2; o representa 1 ó 2; en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

53

WO 2008/110699 A3

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *Antes de expirar el plazo previsto para la modificación
de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se
reciben las modificaciones.*

Publicada:

— *Con informe de búsqueda internacional.*

**(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda
internacional:**

15 Enero 2009

34

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
18 Septiembre 2008 (18.09.2008)

PCT

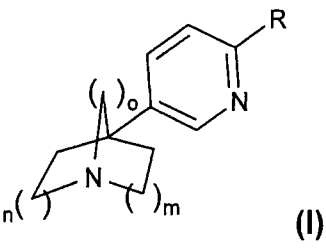
(10) Número de publicación internacional
WO 2008/110699 A2

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/08 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2008/000137
- (22) Fecha de presentación internacional:
4 Febrero 2008 (04.02.2008)
- (25) Idioma de la presentación:
francés
- (26) Idioma de la publicación:
francés
- (30) Datos de prioridad:
0700940 9 Febrero 2007 (09.02.2007) FR
- (71) Solicitante(para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris Cedex (FR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): BEN AYAD, Omar [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). LECLERC, Odile [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). LOCHEAD, Alistair [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris

- (FR). SAADY, Mourad [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). ALOWINSKI, Franck [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). VACHE, Julien [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (74) Agente: GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, 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.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE AZABICICLOALCANO, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(57) Resumen: La invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) en la que R representa bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ; bien un grupo hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O- o cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O-; bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O-, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O-, fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilen(C₁-C₆), heteroarilo, heteroarilo-alquilen(C₁-C₆), arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃; n representa 1 ó 2; m representa 1 ó 2; o representa 1 ó 2; en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

WO 2008/110699 A2

SS

WO 2008/110699 A2

Publicada:

— *sin informe de búsqueda internacional, se volverá a publicar después de la recepción de este informe.*

56

DERIVADOS DE AZABICICLOALCANO, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

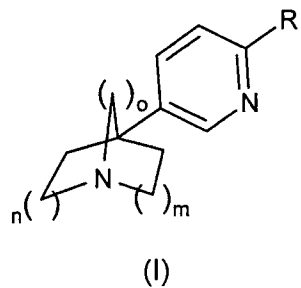
La presente invención se refiere a derivados de azabicicloalcano, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

El documento WO03/057697A describe derivados de 5-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[3.2.1]octano ligandos de los receptores nicotínicos, y que son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente a nivel del sistema nervioso central.

Actualmente, existe una necesidad de encontrar y de desarrollar productos afines para los receptores nicotínicos.

La invención responde a este objetivo proponiendo compuestos nuevos, que presentan una afinidad por los receptores nicotínicos.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula general (I)



en la que :

R representa

bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ;

bien un grupo hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O- o cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilenilo(C₁-C₃)-O- ;

bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilenilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O-, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilenilo(C₁-C₃)-O-, fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilenilo(C₁-C₆), heteroarilo, heteroarilo-alquilenilo(C₁-C₆), arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -

$C(O)O(CH_3)_3$;

n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

o representa 1 ó 2 ;

estando excluido el caso en el que n y $o = 1$ y $m = 2$;

estando excluidos los compuestos siguientes :

- 4-(6-fluoropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(6-bromopiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano.

El 4-(6-fluoropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, 4-(6-bromopiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano y 4-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano se describen en el documento WO95/03306A como compuestos artropodocidas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios centros estereógenos, tal como por ejemplo uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención. Estas sales pueden prepararse con ácidos aceptables farmacéuticamente, aunque las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman igualmente parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman igualmente parte de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por :

- C_t-C_z en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 7 : una cadena carbonada

que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo C_1-C_3 una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono ;

- un átomo de halógeno : un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo : un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, etc ;
- un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- un alquileo : un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo- C_{1-3} representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo un metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno ;
- un cicloalquilo : un grupo carbonado cíclico. Como ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc ;
- un fluoroalquilo : un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;
- un fluoroalcoxi : un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;
- un grupo heterocicloalquilo : un grupo cíclico de 3 a 7 eslabones que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, S o N ; Como ejemplos de grupos heterocicloalquilo, se pueden citar los grupos pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo ;
- un grupo arilo : un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos arilos, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo ;
- un grupo heteroarilo : un grupo cíclico parcialmente saturado o aromático de 5 a 15 eslabones que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S o N. Como ejemplo, se pueden citar los grupos indolilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, benzodioxolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dibenzofurilo, dibenzotienilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R representa

bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ;

bien un grupo hidroxilo ;

bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilenilo(C₁-C₆), heteroarilo, arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

o representa 1 ó 2 ;

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R representa

bien un átomo de halógeno, más particularmente un cloro ;

bien un grupo hidroxilo ;

bien un grupo heterocicloalquilo, más particularmente un grupo pirrolidinilo o piperazinilo, bien un grupo arilo, más particularmente un grupo fenilo o naftilo, bien un grupo heteroarilo, más particularmente un grupo pirazolilo, indolilo, piridinilo, benzofurilo, quinolinilo, benzotienilo, furilo, dibenzofurilo, pirrolilo, pirimidinilo, benzotriazolilo, dibenzotienilo, benzoxadiazolilo, tiazolilo o isoquinolinilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, más particularmente con uno o dos grupos, elegidos entre los átomos de halógenos, más particularmente flúor, los grupos alquilo(C₁-C₆), más particularmente metilo, alcoxi(C₁-C₆), más particularmente metoxi, fluoroalquilo(C₁-C₆), más particularmente trifluorometilo, fluoroalcoxi(C₁-C₆), más particularmente trifluorometoxi, dialquilamino(C₁-C₆), más particularmente dimetilamino, heterocicloalquilo, más particularmente morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, arilo, más particularmente fenilo, arilo-alquilenilo(C₁-C₆), más particularmente bencilo, heteroarilo, más particularmente pirazolilo, arilo-O-, más particularmente fenoxi, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), más particularmente -C(O)-CH₃ ; estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

o representa 1.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención y del segundo subgrupo anterior, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

n y m y $o = 1$.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención y del segundo subgrupo anterior, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

n y $m = 2$ y $o = 1$.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :

1. 4-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
2. 5-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
3. 5-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
4. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-ol
5. 5-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
6. 5-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-indol
7. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)-2,4'-bipiridina
8. 4-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
9. 4-[6-(1-benzofur-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
10. 5-[6-(1-benzofur-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
11. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)-2,4'-bipiridina
12. 6-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]quinolina
13. 4-[6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
14. 4-[6-(1-benzotien-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
15. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-ol
16. 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
17. 4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
18. 4-[6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
19. 4-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
20. 5-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
21. 4-[6-(3-furil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
22. 4-(6-dibenzo[*b,d*]fur-4-il)piridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

23. 3-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]quinolina
24. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)-2,3'-bipiridina
25. 4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il}-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
26. 5-[6-(1-benzotien-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
27. 4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
28. 4-[6-(1*H*-pirrol-3-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
29. 4-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
30. 5-(6-dibenzo[*b,d*]fur-4-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
31. 5-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
32. 6-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]quinolina
33. 5-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-indol
34. 5-[6-(1*H*-pirrol-3-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
35. 5-[6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
36. 5-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
37. 4-(6-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
38. 4-[6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
39. 5-(6-bifenil-4-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
40. 5-[6-(3-furil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
41. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)-2,3'-bipiridina
42. 5-[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
43. 5-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
44. 3-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]quinolina
45. 4-(6-bifenil-4-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
46. 8-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]quinolina
47. 1-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]-1*H*-1,2,3-benzotriazol
48. 5-(6-dibenzo[*b,d*]tien-2-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
49. 5-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
50. 5-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
51. 5-[5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]-2,1,3-benzoxadiazol
52. 4-[6-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
53. 4-[6-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
54. 4-[6-(3-fluoro-5-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
55. 4-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
56. 4-[6-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

57. 5-[6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
58. 5-[6-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
59. 5-[6-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
60. 5-[6-(2-furil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
61. 5-[6-[3-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
62. 4-[6-(tiazol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
63. 5-(6-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
64. 5-[6-(1-naftil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
65. 5-[6-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
66. 5-[6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
67. 5-[5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]-2,1,3-benzoxadiazol
68. 5-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
69. 5-[6-(2,5-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
70. 5-[6-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
71. 5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)-4'-metoxi-2,3'-bipiridina
72. 4-[5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]isoquinolina
73. 5-[6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
74. 5-[6-(tiazol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
75. 5-[6-(4-fenoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
76. 5-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
77. 5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)-6'-pirrolidin-1-il-2,3'-bipiridina
78. 4-[5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)-2,3'-bipiridin-6'-il]piperazina-1-carboxilato
de *terc*-butilo
79. 5-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
80. 5-[6-(2,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
81. 5-[6-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il]-1-azabicciclo[3.3.1]nonano
82. 3-[5-(1-azabicciclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]-*N,N*-dimetilaminofenilo
83. 4-[5-(1-azabicciclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]isoquinolina
84. 5-[5-(1-azabicciclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-il]isoquinolina
85. 4-(6-fenilpiridin-3-il)-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
86. 4-[6-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]piridin-3-il]-1-azabicciclo[2.2.1]heptano
87. 5-(1-azabicciclo[2.2.1]hept-4-il)-4'-metoxi-2,3'-bipiridina
88. 4-[5-(1-azabicciclo[2.2.1]hept-4-il)-2,3'-bipiridin-6'-il]piperazina-1-carboxilato
de *terc*-butilo

89. 5-[5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-il]isoquinolina
90. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)-6'-fluoro-2,3'-bipiridina
91. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)-2'-fluoro-2,3'-bipiridina
92. 4-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
93. 4-[6-(2,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
94. 4-[6-(2,5-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
95. 4-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
96. 4-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
97. 4-[6-(2-naftil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
98. 4-[6-(4-fenoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
99. 4-[6-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano
100. 5-[6-(2-naftil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano
101. 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)-2'-fluoro-2,3'-bipiridina
102. 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)-6'-fluoro-2,3'-bipiridina
103. 4-[6-(3-Trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptano
104. 5-[5-(1-Aza-bicyclo[3.3.1]non-5-il)-piridin-2-il]-quinolina
105. 5-[6-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-piridin-3-il]-1-aza-bicyclo[3.3.1]nonano
106. 1-{3-[5-(1-Aza-bicyclo[3.3.1]non-5-il)-piridin-2-il]-fenil}-etanona
107. 1-{3-[5-(1-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-4-il)-piridin-2-il]-fenil}-etanona
108. 4-[6-(4-metilfenil)-piridin-3-il]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptano
109. 4-[6-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-piridin-3-il]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptano
110. 5-[5-(1-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-4-il)-piridin-2-il]-quinolina
111. 4-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptano
112. 4-[6-(3,4-Difluoro-fenil)-piridin-3-il]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptano
113. 4-[6-(3-Pirazol-1-il-fenil)-piridin-3-il]-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptano

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se proporcionan en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 1991.

Se entiende por grupo saliente en el texto que sigue, un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula por rotura de un enlace heterolítico, con salida

de un par electrónico. Este grupo se puede así reemplazar fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxil activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

Según la invención y en el caso en el que n y m y $o = 1$, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) por el procedimiento ilustrado en el esquema 1 a continuación.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II), con el bromuro de acetato de etilo de fórmula general (III), en el que R_1 representa un grupo alquilo (C_1-C_4), en presencia de una base tal como el diisopropilamido de litio, para obtener un compuesto de fórmula general (IV). La hidrogenación de la función nitrilo bajo atmósfera de hidrógeno comprendida entre 1 y 5 atmósferas en presencia de un catalizador tal como por ejemplo el Níquel de Raney, proporciona un compuesto de fórmula general (V). El compuesto de fórmula general (V) se reduce con un reductor tal como por ejemplo el hidruro mixto de aluminio y de litio para dar lugar al compuesto de fórmula (VI). El compuesto de fórmula (VI) se transforma en compuesto de fórmula (VII), por ejemplo en presencia de ácido bromhídrico concentrado. El compuesto de fórmula (VII) se pone a reaccionar en medio básico con una base tal como el carbonato de sodio para obtener un compuesto de fórmula (VIII). El tratamiento de este compuesto, por ejemplo con oxiclورو de fósforo, da lugar al compuesto de fórmula (IX). Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (IX) según cualquier método conocido por el experto en la técnica, tal como por ejemplo :

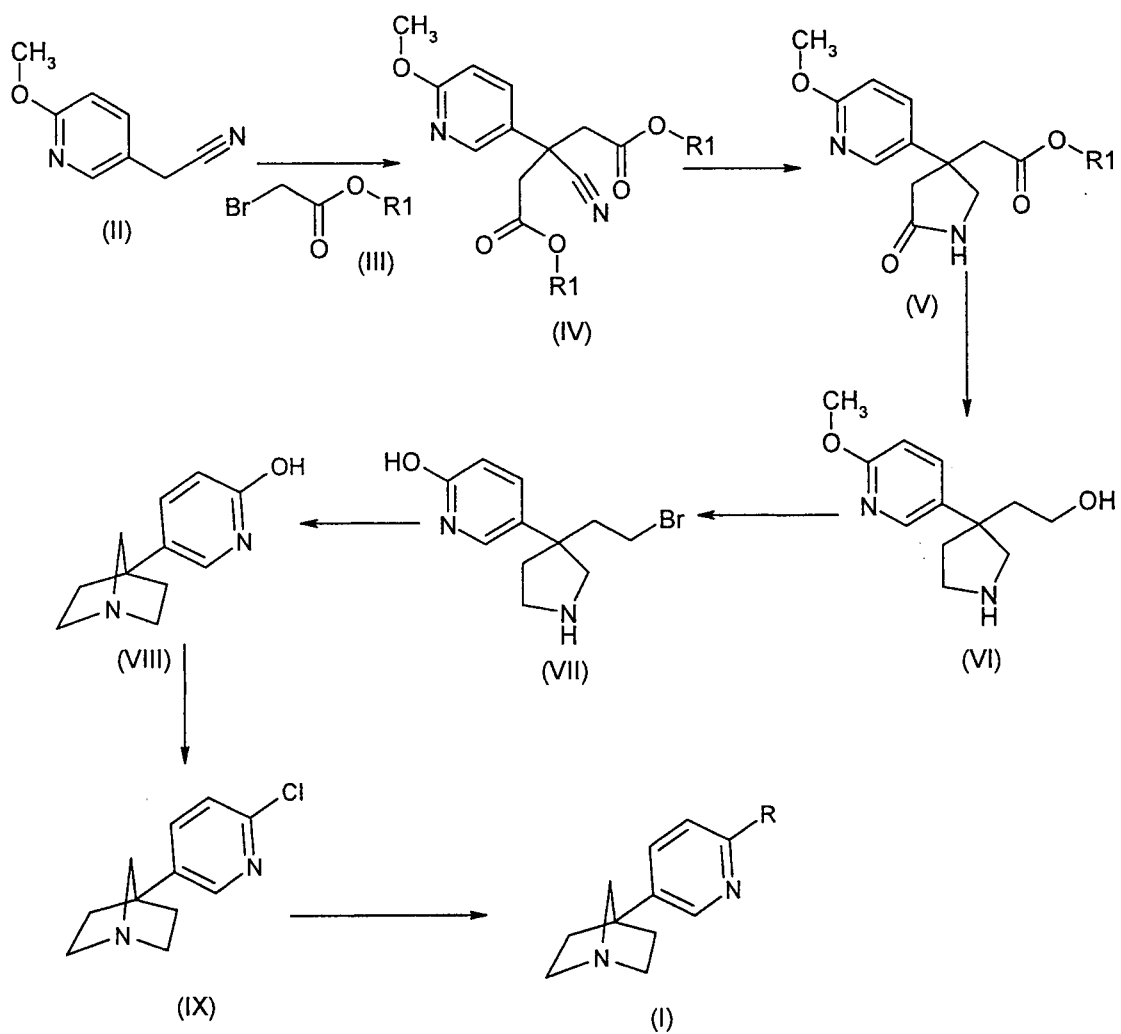
- con un ácido borónico de fórmula $R-B(OH)_2$ en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo tetraquistrifenilfosfina paladio ;
- con un compuesto de fórmula $R-H$ en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia o no de una base fuerte, por ejemplo el hidruro de sodio, en un disolvente, por ejemplo la dimetilformamida o sin disolvente ;
- con un compuesto de fórmula $R-H$ en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de una base, por ejemplo el *tert*-butanolato de

sodio, de un catalizador de paladio, por ejemplo acetato de paladio(II) y de un ligando, por ejemplo el 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo ;

- con un derivado de estaño de fórmula $R-Sn[(CH_2)_3CH_3]_3$ en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, bis(trifenilfosfino)dichloropaladio ;

- con un compuesto de fórmula R-H en la que R es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de n-butil-litio, cloruro de zinc y un catalizador de paladio, por ejemplo tetraquistrifenilfosfina paladio.

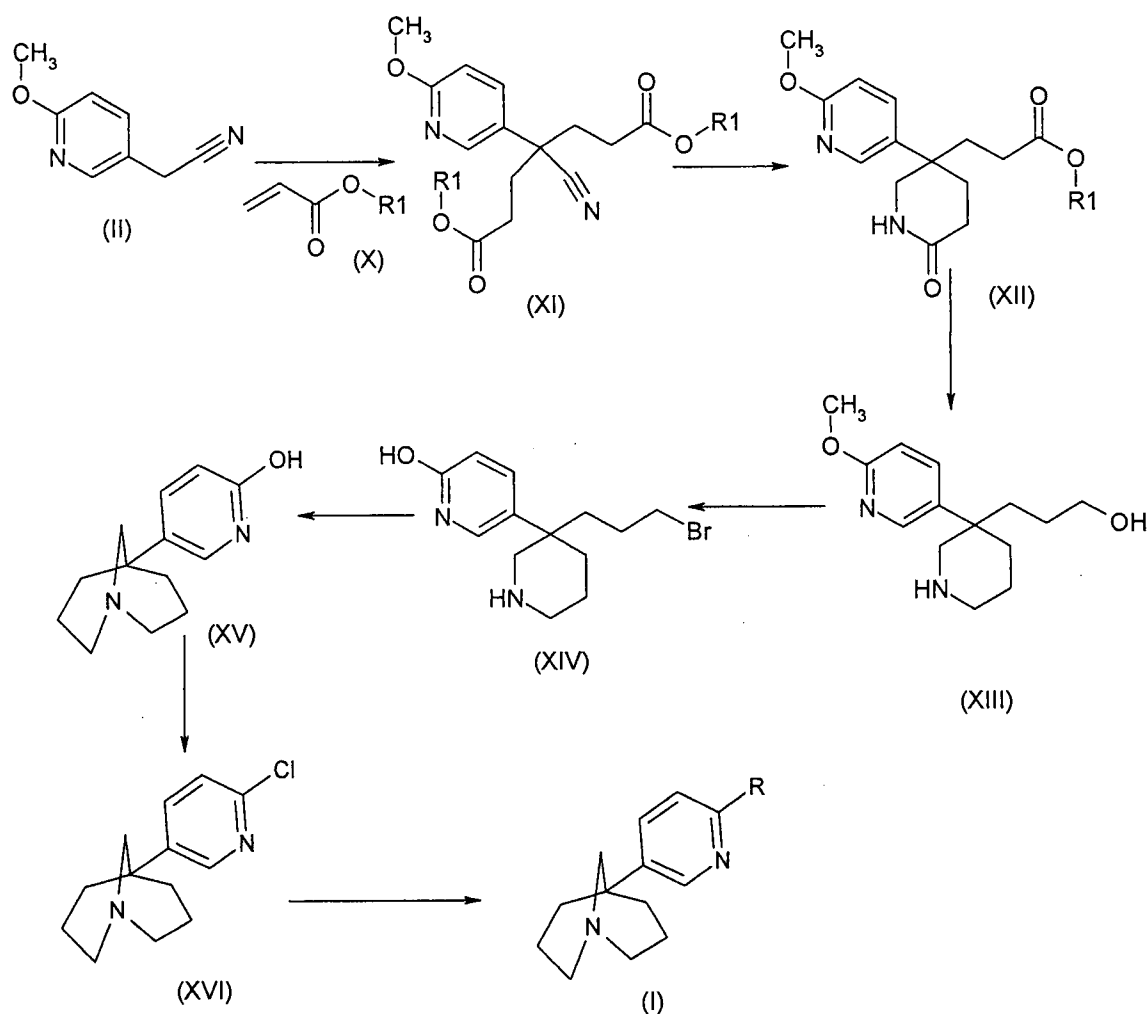
Esquema 1



Según la invención y en el caso en el que n y $m = 2$ y $o = 1$, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) por el procedimiento ilustrado en el esquema 2 a continuación.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II), con el acrilato de etilo de fórmula general (X), en la que R_1 representa un grupo alquilo (C_1-C_4), en presencia de una base tal como el tritón B, para obtener un compuesto de fórmula general (XI). El compuesto de fórmula general (I) se obtiene a partir de los intermedios (XII) a (XVI) según etapas análogas a las que han permitido preparar los intermedios (V) a (IX) como se ha descrito anteriormente en el esquema 1.

Esquema 2



El compuesto de fórmula (II) es accesible por métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo en el documento WO2004/111031.

En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen allí o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula general (I) correspondientes a otros valores de n, m y o pueden obtenerse por adaptación de los procedimientos descritos en los esquemas 1 y 2 según los métodos clásicos de síntesis de la química orgánica adaptables por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (III) a (XVI). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula general (I).

Principalmente, la invención tiene por objeto el intermedio (XVI).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Esos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos que se proporcionan entre paréntesis en los títulos reflejan los proporcionados en la primera columna de la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Ejemplo 1 (Compuesto N° 4)

5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-ol

1.1 4-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)heptanodioato de dietilo

En un matraz de 250 ml se introducen 2,775g (18,73 mmoles) de (6-metoxi-piridin-3-il)-acetonitrilo (WO2004/111031) en 125 ml de acetonitrilo anhidro y bajo atmósfera de argón. Se añaden 0,87 ml (1,87 mmoles) de tritón B (40% en metanol), la mezcla de reacción se lleva a reflujo y se añaden gota a gota 20,40 ml (187,30 mmoles) de acrilato de etilo. El medio de reacción se agita a reflujo durante 48 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto así obtenido se vierte en una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se

secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoniaco en las proporciones 90/10/1.

Se obtienen 7,981 g de producto en forma de un aceite naranja.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,18 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 6,71 (d, 1H); 4,00 (q, 4H); 3,87 (s, 3H); 2,55-1,97 (m, 8H); 1,14 (t, 6H).

1.2 3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-oxopiperidin-3-il]propanoato de etilo

En un matraz de hidrogenación se introducen 1,999 g (5,74 mmoles) de 4-ciano-4-(6-metoxipiridin-3-il)heptanodioato de dietilo, tal como se ha obtenido en la etapa 1.1, en disolución en 115 ml de alcohol etílico, en presencia de Níquel de Raney (0,1 eq.) al 50% en agua. Se agita el medio bajo aproximadamente 5 atmósferas de hidrógeno a 60°C durante 6 h, se filtra sobre tierra de diatomeas y se elimina el disolvente por evaporación bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoniaco en las proporciones 90/10/1 para proporcionar 1,231 g del compuesto deseado en forma de una cera amarilla.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,13 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,45 (br s, 1H); 4,09 (q, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,80-3,37 (AB, 2H); 2,52-1,88 (m, 8H); 1,21 (t, 3H).

1.3 3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il]propan-1-ol

En un matraz de 250 ml, se introducen 2,321 g (7,58 mmoles) de 3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-oxopiperidin-3-il]propanoato de etilo, obtenido en la etapa 1.2, en disolución en 128 ml de tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente. Se añaden 2,876 g (75,8 mmoles) por partes de hidruro de aluminio y de litio y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Ésta última se hidroliza con una disolución acuosa saturada en sulfato de sodio, se filtra sobre celite y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoniaco en las proporciones 90/10/1 para proporcionar 1,80 g del compuesto deseado en forma de una cera amarilla.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,94 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,57 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,31 (t, 2H); 3,12-2,70 (AB, 2H) ; 2,65 (t, 2H); 2,11 (br s, 2H) ; 2,01-0,97 (m, 8H).

1.4 Hidrobromuro (1 :1) de 5-[3-(3-bromopropil)piperidin-3-il]piridin-2-ol

En un tubo sellado, se introducen 0,100 g (0,4 mmoles) de 3-[3-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il]propan-1-ol, obtenido en la etapa 1.3, en disolución en 5 ml de ácido bromhídrico acuoso (disolución 48% másica). El medio de reacción se agita a 110 °C durante 12 horas. A continuación, esta disolución se vuelve a llevar a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto resultante se disuelve en metanol y se evapora bajo presión reducida dos veces y se tritura en éter dietílico para dar lugar después de filtrar a 0,150 g del compuesto deseado en forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 230°C.

RMN ^1H (D_2O ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,88 (dd, 1H); 7,51 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 3,65-3,27 (AB, 2H) ; 3,31 (t, 2H); 3,24-2,90 (m, 2H); 2,32-1,25 (m, 8H).

1.5 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-ol (Compuesto N°4)

En un matraz de 250 ml, se introducen 2,17 g (5,71 mmoles) de hidrobromuro (1 :1) de 5-[3-(3-bromopropil)piperidin-3-il]piridin-2-ol, obtenido en la etapa 1.4, en disolución en 114 ml de cloroformo y 40 ml de agua. Se añaden 3,94 g (28,54 mmoles) de carbonato de sodio y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 horas. Ésta última se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se vierte en una ampolla para decantar y se extrae dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto así obtenido se tritura en éter dietílico para dar lugar después de filtrar y de secar a 0,813 g del compuesto deseado en la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión : 191-192°C.

RMN ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$; 200 MHz) : δ (ppm): 7,89 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 3,70-3,34 (m, 6H); 2,70-1,83 (m, 8H).

Ejemplo 2 (Compuesto N° 5)**5-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano**

En un tubo sellado, se introduce 1 g (4,59 mmoles) de 5-(1-azabicyclo[3.3.1]non-5-il)piridin-2-ol, obtenido en el ejemplo 1, en disolución en 12,8 ml (137,7 mmoles) de oxiclورو de fósforo y el conjunto se agita a 140°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se vierte sobre 200 g de hielo triturado y se agita 15 minutos. A continuación, el medio se ajusta muy lentamente a pH 10 con una disolución de sosa concentrada. El conjunto se extrae dos veces con cloroformo, las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 461 mg del compuesto deseado en forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 245-246°C.

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,29 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,23 (d, 1H); 3,30-3,10 (m, 6H); 2,42-2,00 (m, 4H); 1,92-1,63 (m, 4H).

Ejemplo 3 (Compuesto N° 3)**Hidrocloruro (2: 1) de 5-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano**

En un matraz de 100 ml, se introducen 0,055 g (0,23 mmoles) de 5-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[3.3.1]nonano, obtenido en el ejemplo 2, en disolución en 12 ml de una mezcla 1,2-dimetoxietano/agua 8/4. A continuación, se introducen sucesivamente bajo atmósfera de argón 0,106 g (0,58 mmoles) de ácido 3,4-dimetoxifenil borónico, 0,08 g (0,58 mmoles) de carbonato de potasio y 0,024 g (0,03 mmoles) de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II). Se calienta la mezcla a 110°C durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de cloroformo, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo en una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 90/10/1. El compuesto obtenido en forma de base (5-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-1-azabicyclo[3.3.1]nonano) se transforma en hidrocloruro añadiendo dos equivalentes de ácido clorhídrico en disolución (5-6 N) en alcohol isopropílico. Se obtienen después de triturar con éter dietílico 0,035 g del producto esperado en forma de un

polvo amarillo.

Punto de fusión : 235-236°C.

RMN ^1H (d^6 -DMSO) δ (ppm): 8,57 (s, 1H); 7,84-7,50 (m, 4H); 7,01 (d, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,30 (br s, 2H); 3,13-2,83 (m, 4H); 2,31-1,95 (m, 4H); 1,88-1,61 (m, 2H); 1,55-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 4 (compuesto N°15)

5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-ol

4.1 3-ciano-3-(6-metoxipiridin-3-il)pentanodioato de dietilo

En un matraz de tres bocas de 100 ml se introducen 10,12 ml (20,25 mmoles) de diisopropilamiduro de litio en 22 ml de tetrahidrofurano anhidro y bajo atmósfera de argón a -78°C . Se añade 1,00 g (6,75 mmoles) de (6-metoxi-piridin-3-il)-acetonitrilo (WO2004/111031) en disolución en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se vuelve a llevar con cuidado a 0°C y se agita a esta temperatura durante una hora. A continuación, el medio de reacción se enfría a -78°C y se añaden 2,25 ml (20,25 mmoles) de bromuro de acetato de etilo gota a gota. La mezcla resultante se vuelve a llevar lentamente a temperatura ambiente y se deja con agitación 12 horas. El medio de reacción se vierte en una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio y se extrae dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo en las proporciones 90/10.

Se obtienen 1,758 g de producto en forma de un aceite marrón.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,08 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 3,90 (q, 4H); 3,72 (s, 3H); 3,11-2,79 (AB, 4H); 0,97 (t, 6H).

4.2 [3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il]acetato de etilo

En un matraz de hidrogenación se introducen 2,990 g (9,33 mmoles) de 3-ciano-3-(6-metoxipiridin-3-il)pentanodioato de dietilo, tal como se ha obtenido en la etapa 4.1, en disolución en 186 ml de alcohol etílico, en presencia de Níquel de Raney (0,1 eq.) al 50% en agua. Se agita el medio bajo aproximadamente 5 atmósferas de hidrógeno a 60°C durante 6 h, se filtra sobre tierra de diatomeas y se elimina el

disolvente por evaporación bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 90/10/1 para proporcionar 1,5 g del compuesto deseado en forma de una cera amarilla.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,93 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 6,66 (d, 1H); 6,52 (br s, 1H); 3,91 (q, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,84-3,57 (AB, 2H); 2,71 (t, 4H); 1,04 (t, 3H).

4.3 2-[3-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-il]etanol

En un matraz de 250 ml, se introducen 1,50 g (5,39 mmoles) de [3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il]acetato de etilo, obtenido en la etapa 4.2, en disolución en 90 ml de tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente. Se añaden 2,046 g (53,90 mmoles) por partes de hidruro de aluminio y de litio y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Ésta última se hidroliza con una disolución acuosa saturada en sulfato de sodio, se filtra sobre celite y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 90/10/1 para proporcionar 0,41 g del compuesto deseado en forma de una cera amarilla.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,95 (d, 1H); 7,39 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,60-2,91 (m, 8H); 2,09 (t, 2H); 1,92-1,64 (m, 2H).

4.4 Hidrobromuro (1 :1) de 5-[3-(2-bromoetil)pirrolidin-3-il]piridin-2-ol

En un tubo sellado, se introducen 0,32 g (1,44 mmoles) de 2-[3-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-il]etanol, obtenido en la etapa 4.3, en disolución en 7,2 ml de ácido bromhídrico acuoso (disolución 48% másica). El medio de reacción se agita a 160 °C durante 5 horas. A continuación, esta disolución se vuelve a llevar a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto resultante se disuelve en metanol y se evapora bajo presión reducida dos veces y se tritura en éter dietílico para dar lugar después de filtrar a 0,5 g del compuesto deseado en forma de una goma marrón.

RMN ^1H (D_2O ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,72 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 3,78-2,90 (m, 6H); 2,55-2,05 (m, 4H).

4.5 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-ol (Compuesto N°15)

En un matraz de 250 ml, se introducen 1,5 g (4,26 mmoles) de Hidrobromuro (1 :1) de 5-[3-(2-bromoetil)pirrolidin-3-il]piridin-2-ol, obtenido en la etapa 4.4, en disolución en 85 ml de cloroformo y 10 ml de agua. Se añaden 2,944 g (21,3 mmoles) de carbonato de sodio y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 horas. Ésta última se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se vierte en una ampolla para decantar y se extrae dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto así obtenido se tritura en éter dietílico para dar lugar después de filtrar y de secar a 0,265 g del compuesto deseado en la forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 170-172°C.

RMN ¹H (d⁶-DMSO ; 200 MHz) : δ (ppm): 7,48 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 2,94-2,74 (m, 2H); 2,65-2,42 (m, 2H); 2,35 (s, 2H); 1,75-1,50 (m, 2H); 1,50-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 5 (compuesto N°1)

Hidrocloruro (2: 1) de 4-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

5.1 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

En un tubo sellado, se introducen 0,37 g (1,94 mmoles) de 5-(1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-il)piridin-2-ol, obtenido en el ejemplo 4, en disolución en 5,44 ml (58,35 mmoles) de oxiclورو de fósforo y el conjunto se agita a 140°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vuelve a llevar a temperatura ambiente, se vierte sobre 200 g de hielo triturado y se agita 15 minutos. A continuación, el medio se ajusta muy lentamente a pH 10 con una disolución de sosa concentrada. El conjunto se extrae dos veces con cloroformo, las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 370 mg del compuesto deseado en forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 70-72°C.

RMN ¹H (DMSO ; 200 MHz) : δ (ppm): 8,36 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 3,00-2,79 (m, 2H); 2,78-2,49 (m, 2H); 2,58 (s, 2H); 1,82-1,51 (m, 4H).

74

5.2 Hidrocloruro (2 : 1) de 4-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano (Compuesto N° 1).

En un matraz de 100 ml, se introducen 0,055 g (0,26 mmoles) de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, obtenido en la etapa 5.1, en disolución en 12 ml de una mezcla 1,2-dimetoxietano/agua 8/4. A continuación, se introducen sucesivamente bajo atmósfera de argón, 0,137 g (0,66 mmoles) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, 0,091 g (0,66 mmoles) de carbonato de potasio y 0,028 g (0,04 mmoles) de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II). Se calienta la mezcla a 110°C durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de cloroformo, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo en una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 90/10/1. El compuesto obtenido en forma de base (4-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano) se transforma en hidrocloruro añadiendo dos equivalentes de ácido clorhídrico en disolución (5-6 N) en alcohol isopropílico. Se obtienen después de triturar con éter dietílico 0,053 g (62%) del producto esperado en forma de un polvo blanco.

Punto de fusión : 281-283°C.

RMN ¹H (*d*⁶-DMSO) δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 3,55-3,31 (m, 4H); 2,31-2,07 (m, 4H).

Ejemplo 6 (Compuesto N° 13)

4-[6-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

En un matraz de 50 ml bajo argón que contiene 0,036 g (0,37 mmoles) de *terc*-butanolato de sodio en disolución en 5 ml de tolueno previamente burbujeados con argón, se introducen 0,055 g (0,32 mmoles) de 1-bencil-piperacina. A continuación, se añaden sucesivamente bajo atmósfera de argón, 0,06 g (0,29 mmoles) de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, obtenido en la etapa 5.1 del ejemplo 5, 0,003 g (0,01 mmoles) de acetato de paladio(II) y 0,011 g (0,03 mmoles) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo. Se calienta la mezcla a 100°C durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 40 ml de diclorometano y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en

JS

carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de diclorometano, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo en una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 90/10/1. Se obtienen 0,04 g del producto esperado en forma de un polvo beige.

Punto de fusión : 109-111°C.

RMN ^1H (d^6 -DMSO) δ (ppm): 8,05 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,38-7,15 (m, 5H); 6,73 (d, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (br t, 4H) ; 3,01-2,79 (m, 2H); 2,69-2,35 (m, 8H); 1,78-1,42 (m, 4H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 29)

4-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

En un tubo sellado que contiene 0,060 g (0,29 mmoles) de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, obtenido en la etapa 5.1 del ejemplo 5, se añaden 0,852 g (11,98 mmoles) de pirrolidina. Se calienta la mezcla a 130°C durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 40 ml de tolueno y el conjunto se concentra bajo presión reducida. El resto así obtenido se diluye con 50 ml de diclorometano y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de diclorometano, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo en una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 85/15/1,5. Se obtienen 0,029 g del producto esperado en forma de un polvo marrón.

Punto de fusión : 119-121°C.

RMN ^1H (d^6 -DMSO) δ (ppm): 7,99 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 6,35 (d, 1H); 3,43-3,18 (m, 6H); 2,96-2,78 (m, 2H); 2,62-2,44 (m, 2H); 2,00-1,82 (m, 4H); 1,75-1,41 (m, 4H).

Ejemplo 8 (Compuesto N° 62)

4-[6-(tiazol-2-il)piridin-3-il]-1-azabicyclo[2.2.1]heptano

En un matraz de 50 ml bajo argón que contiene 0,055g (0,26 mmols) de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, obtenido en la etapa 5.1 del ejemplo 5,

en disolución en 10 ml de tetrahidrofurano, se introducen sucesivamente 0,246 g (0,66 mmoles) de 2-tributilestañotiazol y 0,055 g (0,08 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Se calienta la mezcla a reflujo durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 40 ml de diclorometano y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio. La fase acuosa se ajusta a pH = 5 con una disolución de ácido clorhídrico 1N. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se ajusta a pH = 10 con carbonato de sodio en polvo. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de diclorometano, se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en las proporciones 95/5/0,5. Se obtienen 0,038 g del producto esperado en forma de un polvo blanco.

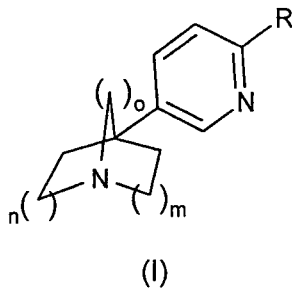
Punto de fusión : 127-129°C.

RMN ^1H (d^6 -DMSO) δ (ppm): 8,60 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,98-7,82 (m, 2H); 7,77 (d, 1H); 3,02-2,76 (m, 2H); 2,70-2,33 (m, 4H); 1,90-1,51 (m, 4H).

La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En la columna "Sal" de esta tabla, "-" designa un compuesto en forma de base, "HBr" designa un hidrobromuro y "HCl" designa un hidrocloreuro. Las relaciones molares ácido:base se indican en frente. « BOC » designa un grupo *t*-butiloxicarbonilo.

77

Tabla 1



N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
1	1	1	1	1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo	HCl 2:1	281-283
2	2	2	1	1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo	HCl 2:1	271-273
3	2	2	1	3,4-dimetoxifenilo	HCl 2:1	235-236
4	2	2	1	OH	-	191-192
5	2	2	1	Cl	-	245-246
6	1	1	1	1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-ilo	-	186-187
7	2	2	1	piridin-4-ilo	-	134-136
8	1	1	1	4-fluorofenilo	-	147-149
9	1	1	1	1-benzofur-2-ilo	-	164-165
10	2	2	1	1-benzofur-2-ilo	-	152-154
11	1	1	1	piridin-4-ilo	-	254-256
12	1	1	1	quinolin-6-ilo	HCl 2:1	327-328
13	1	1	1	4-bencilpiperazin-1-ilo	-	109-111
14	1	1	1	1-benzotien-2-ilo	-	202-203
15	1	1	1	OH	-	170-172
16	1	1	1	1,3-benzodioxol-5-ilo	-	256-258
17	1	1	1	3,4-dimetoxifenilo	HCl 2:1	247-249

H

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
18	1	1	1	3-(trifluorometil)fenilo	HCl 2:1	191-192
19	1	1	1	3-fluorofenilo	-	88-90
20	2	2	1	3-fluorofenilo	-	102-104
21	1	1	1	3-furilo	-	279-281
22	1	1	1	Dibenzo[b,d]fur-4-ilo	-	158-160
23	1	1	1	quinolin-3-ilo	-	267-268
24	1	1	1	piridin-3-ilo	-	228-229
25	1	1	1	4-(trifluorometoxi)fenilo	-	75-76
26	2	2	1	1-benzotien-2-ilo	-	176-178
27	1	1	1	4-fluoro-2-metoxifenilo	-	169-170
28	1	1	1	1H-pirrol-3-ilo	HCl 2 : 1	324-326
29	1	1	1	pirrolidin-1-ilo	-	119-121
30	2	2	1	dibenzo[b,d]fur-4-ilo	-	142-144
31	2	2	1	1,3-benzodioxol-5-ilo	-	124-126
32	2	2	1	quinolin-6-ilo	-	151-153
33	2	2	1	1-metil-1H-indol-5-ilo	-	166-168
34	2	2	1	1H-pirrol-3-ilo	-	152-154
35	2	2	1	3-(trifluorometil)fenilo	HBr 2 : 1	155-157
36	2	2	1	4-fluorofenilo	-	107-109
37	1	1	1	pirimidin-5-ilo	-	244-246

39

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
38	1	1	1	2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo	-	104-106
39	2	2	1	bifenil-4-ilo	-	146-148
40	2	2	1	3-furilo	-	335-337
41	2	2	1	piridin-3-ilo	-	118-120
42	2	2	1	4-(trifluorometoxi)fenilo	-	120-122
43	2	2	1	4-fluoro-2-metoxifenilo	-	148-150
44	2	2	1	quinolin-3-ilo	-	160-162
45	1	1	1	bifenil-4-ilo	-	191-192
46	1	1	1	quinolin-8-il	-	176-178
47	2	2	1	1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-ilo	HCl 1 : 1	258-260
48	2	2	1	Dibenzo[<i>b,d</i>]tien-2-ilo	HCl 2 : 1	242-244
49	2	2	1	4-metoxifenilo	-	138-139
50	2	2	1	3-metoxifenilo	HCl 2 : 1	267-269
51	1	1	1	2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo	-	139-140
52	1	1	1	2-morfolin-4-ilpirimidin-5-ilo	-	226-227
53	1	1	1	1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo	HCl 2 : 1	248-250
54	1	1	1	3-fluoro-5-metoxifenilo	-	95-97
55	1	1	1	3-fluoro-4-metoxifenilo	-	125-126

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
56	1	1	1	2-fluoro-3-metoxifenilo	-	144-146
57	2	2	1	3-fluoro-4-metoxifenilo	-	138-140
58	2	2	1	2-fluoro-3-metoxifenilo	-	144-146
59	2	2	1	1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-ilo	-	105-107
60	2	2	1	2-furilo	HCl 2 : 1	292-294
61	2	2	1	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenilo	-	135-137
62	1	1	1	tiazol-2-ilo	-	127-129
63	2	2	1	pirimidin-5-ilo	-	139-141
64	2	2	1	1-naftilo	-	167-169
65	2	2	1	2-morfolin-4-ilpirimidin-5-ilo	-	189-191
66	2	2	1	2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo	-	81-83
67	2	2	1	2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo	-	151-153
68	2	2	1	fenilo	-	103-105
69	2	2	1	2,5-dimetoxifenilo	-	101-103
70	2	2	1	4-(trifluorometil)fenilo	-	135-137
71	2	2	1	6-metoxipiridin-3-ilo	-	134-136
72	2	2	1	isoquinolin-4-ilo	HBr 2 : 1	332-334
73	2	2	1	3,5-bis(trifluorometil)fenilo	HBr 2 : 1	226-228

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
74	2	2	1	tiazol-2-ilo	-	124-126
75	2	2	1	4-fenoxifenilo	-	129-131
76	2	2	1	2-fluorofenilo	-	117-119
77	2	2	1	(4- <i>N</i> -pirrolidina)piridin-3-ilo	-	301-303
78	2	2	1	(<i>N</i> -(<i>N'</i> -BOC)piperazina)- piridin-3-ilo	-	202-204
79	2	2	1	2-metoxifenilo	HBr 2 : 1	239-241
80	2	2	1	2,4-dimetoxifenilo	HBr 2 : 1	198-200
81	2	2	1	3-(trifluorometoxi)fenilo	HBr 2 : 1	267-269
82	2	2	1	3-(<i>N,N</i> -dimetilamino)fenilo	HBr 3 : 1	256-258
83	1	1	1	isoquinolin-4-ilo	-	143-145
84	1	1	1	isoquinolin-5-ilo	-	176-178
85	1	1	1	fenilo	-	126-128
86	1	1	1	3,5-bis(trifluorometil)fenilo	-	117-119
87	1	1	1	6-metoxipiridin-3-ilo	-	97-99
88	1	1	1	(<i>N</i> -(<i>N'</i> -BOC)piperazina)- piridin-3-ilo	-	216-218
89	2	2	1	isoquinolin-5-ilo	HBr 3 : 1	246-248
90	1	1	1	4-fluoropiridin-3-ilo	-	108-109

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
91	2	2	1	2-fluoropiridin-3-ilo	-	98-99
92	1	1	1	2-metoxifenilo	HBr 2 : 1	114-116
93	1	1	1	2,4-dimetoxifenilo	HBr 2 : 1	195-197
94	1	1	1	2,5-dimetoxifenilo	HBr 2 : 1	152-154
95	1	1	1	2-fluorofenilo	-	110-112
96	1	1	1	4-metoxifenilo	-	160-162
97	1	1	1	2-naftilo	-	154-156
98	1	1	1	4-fenoxifenilo	-	141-143
99	1	1	1	2-(trifluorometil)fenilo	HBr 2 : 1	310-312
100	2	2	1	2-naftilo	-	163-165
101	1	1	1	2-fluoropiridin-3-ilo	-	116-117
102	2	2	1	4-fluoropiridin-3-ilo	-	121-122
103	1	1	1	3-trifluorometoxi-fenilo	HCl 1 : 1	152-154
104	2	2	1	quinolin-5-ilo	-	147-149
105	2	2	1	2-fluoro-bifenil-4-ilo	-	144
106	2	2	1	3-acetil-fenilo	HBr 2 : 1	284-285
107	1	1	1	3-acetil-fenilo	-	95-98

N°	n	m	o	R	Sal	PF (°C) (Punto de fusión)
108	1	1	1	4-metil-fenilo	-	134-136
109	1	1	1	2-fluoro-bifenil-4-ilo	-	153-155
110	1	1	1	quinolin-5-ilo	-	129-131
111	1	1	1	3-metoxi-fenilo	-	87-89
112	1	1	1	3,4-difluoro-fenilo	-	85-87
113	1	1	1	3-pirazol-1-il-fenilo	-	114-116

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

Así, se han estudiado en cuanto a su afinidad frente a los receptores nicotínicos que contienen la sub-unidad α_7 , según los métodos descritos por Mark y Collins en *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564 y por Marks *et al.* en *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.

Se decapitan ratas macho OFA de 150 a 200 g, se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se homogeneiza mediante un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de una disolución de sacarosa a 0,32 M a 4°C, y luego se centrifuga a 1.000 G durante 10 min. Se elimina el sedimento y se centrifuga el sobrenadante a 8.000 G durante 20 min a 4 °C. Se recupera el sedimento y se homogeneiza mediante un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C y se centrifuga a 8.000 G durante 20 min. Se elimina el sedimento y se centrifuga el sobrenadante y la capa leucoplaquetaria ("buffy coat") a 40.000 G durante 20 min. Se recupera el sedimento, se vuelve a poner en suspensión con 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C y se centrifuga todavía una vez más a 40.000 G durante 20 min antes de conservarlo a -80°C.

El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se pone en suspensión en 5 volúmenes de tampón. Se preincuban 150 µl de esta suspensión de membrana a 37°C durante 30 min, en oscuridad, en presencia o ausencia del compuesto que se va a ensayar. Luego las membranas se incuban durante 60 min

a 37°C, en oscuridad, en presencia de 50 µl de [³H]-α-bungarotoxina 1nM en un volumen final de 250 µl de tampón HEPES 20 mM, polietilenimina al 0,05%. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/C™ tratados previamente durante 3 h con polietilenimina al 0,05%. Se lavan los filtros dos veces con 5 ml de tampón a 4°C y se mide la radioactividad retenida sobre cada filtro por gammagrafía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de α-bungarotoxina 1µM final ; la unión no específica representa aproximadamente el 60 % de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiada se determina el porcentaje de inhibición de la unión específica de [³H]-α-bungarotoxina, y se calcula la CI₅₀, concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión específica.

Las CI₅₀ de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 0,001 y 1µM. Los datos experimentales de algunos compuestos específicos están indicados en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Compuesto N°	CI ₅₀ α ₇ (nM)
113	4,7
16	9,1
12	37,1
19	13,8

Los compuestos de la invención también se han estudiado en relación con su afinidad frente a los receptores nicotínicos que contienen la subunidad α₄β₂ según los métodos descritos por Anderson y Arneric en Eur. J. Pharmacol. 1994, **253**, 261 y por Hall et al. en Brain Res. 1993, **600**, 127.

Se decapitan ratas macho Sprague Dawley de 150 a 200 g y se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se homogeneiza en 15 volúmenes de una disolución de sacarosa 0,32 M a 4 °C, y luego se centrifuga a 1.000 G durante 10 min. Se elimina el sedimento y se centrifuga el sobrenadante a 20.000 G durante 20 min a 4 °C. Se recupera el sedimento y se homogeneiza mediante un triturador Polytron™ en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C y se centrifuga a 8.000 G durante 20 min. Se elimina el sedimento y se centrifuga el sobrenadante y la capa leucoplaquetaria (buffy coat) a 40.000 G durante 20 min, se recupera el sedimento, se vuelve a poner en suspensión en 15 ml de agua bidestilada y se centrifuga todavía una vez a 40.000 G antes de conservarlo a -80°C.

65

El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se pone en suspensión en 3 volúmenes de tampón. Se incuban 150 μ l de esta suspensión de membrana a 4°C durante 120 min en presencia de 100 μ l de [^{3} H]-citisina 1 nM en un volumen final de 500 μ l de tampón, en presencia o en ausencia del compuesto que se va a ensayar. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/BTM previamente tratados con polietilenimina, se lavan los filtros dos veces con 5 ml de tampón 4°C, y se mide la radioactividad retenida sobre el filtro por gammagrafía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de (-)-nicotina 10 μ M; la unión no específica representa 75 a 85% de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición de la unión específica de [^{3} H]-citisina, para dosis de 1 μ M y 10 μ M. Para los compuestos más afines de la invención, se calcula la CI_{50} , concentración del compuesto que inhibe el 50% de la unión específica.

Las CI_{50} de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 0,001 y 1 μ M.

Los compuestos de la invención se han estudiado igualmente respecto a su afinidad frente a los receptores nicotínicos periféricos de tipo ganglionario según el método descrito por Houghtling et al. en *Mol. Pharmacol.* 1995, **48**, 280.

Se descongelan las glándulas suprarrenales de buey conservadas a -80°C, y se homogeneizan mediante un triturador PolytronTM en 20 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 y a 4°C, y luego se centrifuga a 35.000 G durante 10 min. Se elimina el sobrenadante y se pone de nuevo el sedimento en suspensión en 30 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM a 4°C y se vuelve a homogeneizar antes de volver a centrifugar a 35.000 G durante 10 min. Se recoge el último sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl a 4°C. Se incuban 100 μ l de membrana es decir 10 mg de tejido fresco a 24°C durante 3h en presencia de 50 μ l de [^{3} H]-epibatidina 0,66 nM final en un volumen final de 250 μ l de tampón, en presencia o en ausencia del compuesto que se va a ensayar. Se detiene la reacción por dilución de las muestras con tampón Tris-HCl 50 μ M pH 7,4 a 4°C y luego se filtra sobre filtros Whatman GF/CTM previamente tratados durante 3 horas con polietilenimina al 0,5%. Se lavan los filtros dos veces con 5 ml de tampón y se mide la radioactividad retenida sobre el filtro por gammagrafía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de (-)-nicotina 2 mM final; la unión no específica representa del 30 al 40% de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de producto estudiada se determina el porcentaje de inhibición de la unión específica de [^{3} H] - epibatidina, y se calcula la CI_{50} , concentración de compuesto que inhibe el 50% de

la unión específica.

Las CI_{50} de los compuestos de la invención se sitúan entre 0,001 y 1 μM .

Los resultados obtenidos muestran que ciertos compuestos de la invención son ligandos selectivos para la subunidad α_7 del receptor nicotínico y que otros son mixtos $\alpha_4\beta_2$ y α_7 .

Estos resultados sugieren la utilización de los compuestos en el tratamiento o la prevención de los trastornos ligados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente a nivel del sistema nervioso central, aunque también a nivel del sistema periférico.

Estos trastornos comprenden alteraciones cognitivas, más específicamente mnésicas (adquisición, consolidación y recuerdo), pero igualmente afecciones de los procesos de atención, y trastornos de las funciones ejecutivas ligadas a la enfermedad de Alzheimer, al envejecimiento patológico (Age Associated Memory Impairment, AAMI) o normal (demencia senil), al síndrome de Parkinson, a la trisomía 21 (síndrome de Down), a las patologías psiquiátricas, en particular los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia (**Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia, CIAS**), los trastornos asociados al estrés post-traumático (**Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD**), al síndrome alcohólico de Korsakoff, a las demencias vasculares (multi-infarct dementia, MDI) y a los traumatismos craneales.

Los compuestos de la invención podrían ser útiles igualmente en el tratamiento de los trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson o en otras enfermedades neurológicas tales como la corea de Huntington, el síndrome de Tourette, la disquinesia tardía y la hiperquinesia.

También podrían presentar una actividad terapéutica neuro-protectora frente a las afecciones anatomo-histo-patológicas asociadas a las enfermedades neuro-degenerativas mencionadas.

Podrían igualmente ser útiles en el tratamiento de la esclerosis en placas.

87

Los compuestos de la invención podrían constituir igualmente un tratamiento curativo o sintomático de los accidentes vasculares cerebrales y de los episodios hipóxicos cerebrales. Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el caso de patologías psiquiátricas : esquizofrenia (síntomas positivos y/o negativos), trastornos bipolares, depresión, ansiedad, ataques de pánico, **PTSD**, trastornos de la atención con hiperactividad (**Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD**), comportamientos compulsivos y obsesivos.

Podrían prevenir síntomas debidos al síndrome de abstinencia del tabaco, del alcohol, de las diferentes sustancias que inducen una dependencia, tales como la cocaína, LSD, cannabis, benzodiazepinas.

Podrían ser útiles en el tratamiento del dolor de origen diverso (incluidos los dolores crónicos, neuropáticos o inflamatorios).

Por otra parte, los compuestos de la invención podrían utilizarse para el tratamiento de la isquemia de los miembros inferiores, arteritis obliterante de los miembros inferiores (PAD: peripheral arterial disease), isquemia cardiaca (angor stable), infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, déficit de cicatrización cutánea de los pacientes diabéticos, úlceras varicosas de la insuficiencia venosa, choques sépticos.

Los compuestos de la invención podrían también utilizarse para el tratamiento de los procesos inflamatorios de orígenes diversos, en particular las inflamaciones relativas al sistema nervioso central, la inflamación pulmonar asociada a las alergias o al asma, la sarcoidosis, la pancreatitis, las lesiones de reperfusión, la poliartritis reumatoide.

Los compuestos de la invención podrían igualmente ser útiles en el tratamiento de patologías dermatológicas tales como la psoriasis y en el tratamiento del asma.

Los compuestos de la invención podrían también utilizarse para el tratamiento de la recto-colitis úlcero-hemorrágica.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente de los trastornos mencionados aquí anteriormente.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido aceptable farmacéuticamente, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento o la prevención de los trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente los trastornos mencionados aquí anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía

oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

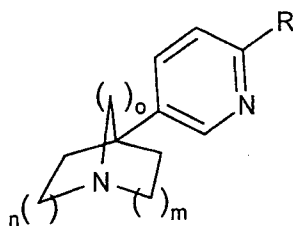
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas ; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales aceptables farmacéuticamente o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



(I)

en la que :

R representa

bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ;

bien un grupo hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O- o cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O- ;

bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)-O-, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O-, fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilen(C₁-C₆), heteroarilo, heteroarilo-alquilen(C₁-C₆), arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

o representa 1 ó 2 ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato ;

estando excluido el caso en el que n y o = 1 y m = 2 ;

estando excluidos los compuestos siguientes :

- 4-(6-fluoropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;
- 4-(6-bromopiridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano ;

- 4-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

R representa

bien un átomo de hidrógeno o de halógeno ;

bien un grupo hidroxil ;

bien un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), nitro, ciano, hidroxil, amino, alquilamino(C₁-C₆) o dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilenil(C₁-C₆), heteroarilo, arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

o representa 1 ó 2 ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

R representa

bien un átomo de halógeno ;

bien un grupo hidroxil ;

bien un grupo heterocicloalquilo, bien un grupo arilo, bien un grupo heteroarilo ; pudiendo estar este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógenos, los grupos alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), fluoroalquilo(C₁-C₆), fluoroalcoxi(C₁-C₆), dialquilamino(C₁-C₆), heterocicloalquilo, arilo, arilo-alquilenil(C₁-C₆), heteroarilo, arilo-O-, -C(O)-alquilo(C₁-C₆) ; estando el grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con -C(O)O(CH₃)₃ ;

n representa 1 ó 2 ;

m representa 1 ó 2 ;

o representa 1 ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque n y m y $o = 1$; en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.
5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque n y $m = 2$ y $o = 1$; en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.
6. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente, o también un hidrato o un solvato.
7. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal aceptable farmacéuticamente, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.
8. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las alteraciones cognitivas ; afecciones de los procesos de atención ; trastornos de las funciones ejecutivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer, al envejecimiento patológico o normal, al síndrome de Parkinson, a la trisomía del 21, a las patologías psiquiátricas, al síndrome alcohólico de Korsakoff, a las demencias vasculares, a los traumatismos craneales ; trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson u otras enfermedades neurológicas o afecciones anatomo-histo-patológicos asociadas a las enfermedades neurodegenerativas mencionadas anteriormente; **esclerosis en placas**.
9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los accidentes vasculares cerebrales, episodios hipóxicos cerebrales, patologías psiquiátricas.

10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención de los síntomas debidos al síndrome de abstinencia del tabaco, alcohol o diferentes sustancias que inducen una dependencia.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la isquemia de los miembros inferiores, arteritis obliterante de los miembros inferiores, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, déficit de cicatrización cutánea de los pacientes diabéticos, úlceras varicosas de la insuficiencia venosa, choques sépticos.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los procesos inflamatorios.

14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías dermatológicas, asma y recto-colitis úlcero-hemorrágica.

94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/000137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/08 C07D487/08 A61K31/4748 A61P25/00 A61P29/00
A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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.
X	WO 03/057697 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; GALLI FREDERIC [FR]; LECLERC ODILE [FR]; LOCHE) 17 July 2003 (2003-07-17) cited in the application pages 9,14,15; compound 2	1-14
P, X	WO 2007/020344 A (SANOFI AVENTIS [FR]; GALLI FREDERIC [FR]; LECLERC ODILE [FR]; LOCHEAD) 22 February 2007 (2007-02-22) table 1	1-14

☐ 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 novembre 2008

Date of mailing of the international search report

20/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bourghida, E

95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

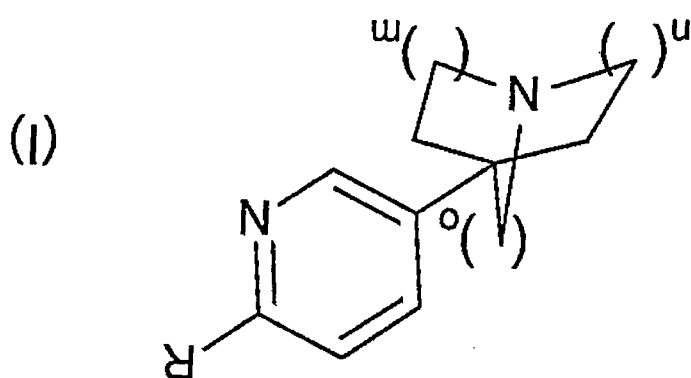
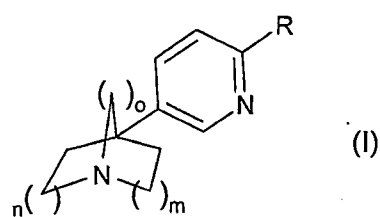
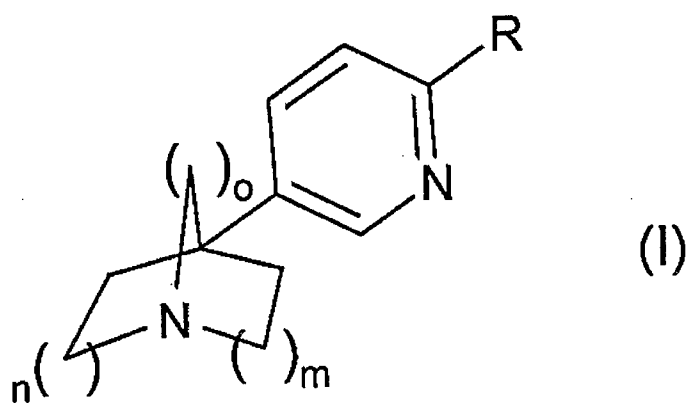
Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/000137

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03057697	A	17-07-2003	AT 355290 T	15-03-2006
			AU 2003216777 A1	24-07-2003
			BR 0306707 A	09-02-2005
			CA 2471628 A1	17-07-2003
			CN 1612876 A	04-05-2005
			CN 1911928 A	14-02-2007
			DE 60312123 T2	13-09-2007
			DK 1465893 T3	04-06-2007
			EP 1465893 A1	13-10-2004
			ES 2281631 T3	01-10-2007
			FR 2834511 A1	11-07-2003
			HK 1066547 A1	24-08-2007
			HR 20040617 A2	31-10-2004
			IS 7322 A	16-06-2004
			JP 2005514422 T	19-05-2005
			MA 27165 A1	03-01-2005
			MX PA04006630 A	10-11-2004
			NZ 533793 A	26-01-2007
			UA 77229 C2	15-09-2004
			US 2005020568 A1	27-01-2005
			US 2007185137 A1	09-08-2007
			YU 59904 A	27-10-2006
			ZA 200405002 A	31-05-2006
WO 2007020344	A	22-02-2007	AU 2006281341 A1	22-02-2007
			CA 2617828 A1	22-02-2007
			CN 101238125 A	06-08-2008
			EP 1915375 A1	30-04-2008
			FR 2889701 A1	16-02-2007
			KR 20080033378 A	16-04-2008
			NO 20081151 B	13-05-2008
			US 2008146608 A1	19-06-2008
			UY 29744 A1	30-03-2007

en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.



DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RESOLUCION No. 00956

Por la cual se declara la caducidad de un Título de Marca

EXPEDIENTE No. : 94 7.146
RESOLUCION No. : 00177 de 17 de Enero de 1995
EVENTO : REGISTRO
MARCA MIXTA : GOL DE GOLFES (SEGUN MODELO ADJUNTO)
CLASE : 35
SOLICITANTE : CANO ISAZA & CIA.
VENCIMIENTO : 23 de Mayo de 1995

LA JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
en ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO.- Que mediante la resolución de la referencia, proferida por el jefe de la División de Signos Distintivos, notificada en debida forma al interesado, se concedió el título solicitado en el evento del rubro.

SEGUNDO.- Que de conformidad con lo establecido en el artículo 25 del Decreto 117 expedido el 14 de enero de 1994 y publicado en el Diario Oficial No. 41174 del 14 de enero de 1994 "La Superintendencia de Industria y Comercio declarará la caducidad de los títulos referentes a concesiones, renovaciones, traspasos, prórogas, licencias, cambios de nombre y de domicilio del titular otorgados a partir de la fecha de publicación del presente Decreto, cuyo pago no se acredite ante dicha entidad dentro de los tres meses siguientes a la ejecutoria del acto administrativo respectivo."

TERCERO.- Que el término de tres (3) meses a que hace referencia la norma anterior, venció el día indicado en el epígrafe, fecha para la cual el titular del registro no acreditó el pago de las tasas vigentes al momento de la solicitud de entrega del título.

En virtud de lo expuesto, se

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO.- Declarar la caducidad del título correspondiente al evento de la referencia.

ARTICULO SEGUNDO.- Notifíquese personalmente el contenido de la presente providencia al apoderado de la solicitante, doctor EDGAR VILLAMIZAR MARULANDA, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella proceden los Recursos de Reposición ante el jefe de la División de Signos Distintivos y el de Apelación ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuestos dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a su notificación.

98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081875- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 53,089
FECHA : JULIO 21 DE 2009

Fecha: 2009-08-05 17:12:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19805542	21/07/2009	22,635,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Pdo 14775-841-099-6



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 ☐

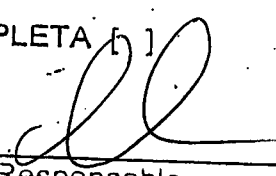
INCOMPLETA ☐

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fect



No. 09-081875- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:12:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	9 81875
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/000137
	Fecha inicio fase nacional	09/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10736

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 SET. 2009
adpall