(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
24 décembre 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/106425 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C07D 217/02

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/01813

(22) Date de dépôt international : 16 juin 2003 (16.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/07507 18 juin 2002 (18.06.2002) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BARONI, Marco** [IT/IT]; Via Umberto I n°9, I-20010 Vanzago-Milano (IT). **BOURRIE, Bernard** [FR/FR]; 678, rue de la Colline, F-34980 Saint-Gély-du-Fesc (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; 10, rue Carl Von Linné, F-34090 Montpellier (FR).

(74) Mandataire : **VARADY, Peter**; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

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

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

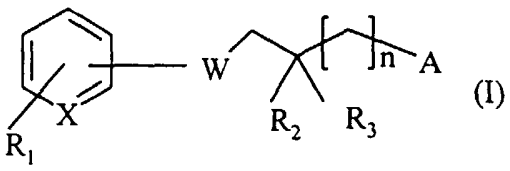
Publiée :

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

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

(54) **Title:** PHENYL- AND PYRIDYL-DIAZAHETEROCYCLES HAVING A TNF-MODULATING ACTIVITY

(54) **Titre :** PHENYL- ET PYRIDYL-DIAZAHETEROCYCLES AYANT UNE ACTIVITE MODULATRICE DU TNF



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula (I), wherein X denotes N or CH; R_1 denotes a hydrogen or halogen atom or a CF_3 group; W denotes a diazoheterocycle; R_2 and R_3 denote independently a hydrogen atom or a methyl group; n is 0 or 1; A denotes a quinoline or an isoquinoline which may be optionally substituted.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle X représente N ou CH; R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF_3; W représente un diazohétérocycle ; R_2 et R_3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle; n est 0 ou 1; A représente une quinoléine ou une isoquinoléine éventuellement substituées.

WO 03/106425 A2

« Phényl- et pyridyl-diazahétérocycles ayant une activité modulatrice du TNF ».

La présente invention concerne de nouvelles phényl- et pyridyl-diazahétérocycles ayant une activité modulatrice du TNF, les compositions pharmaceutiques les contenant et un procédé pour leur préparation.

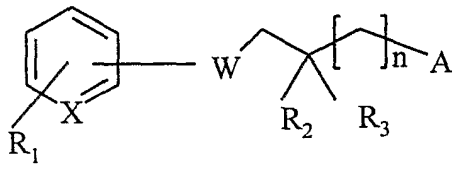
US3,188,313 décrit des pipérazines substituées par un radical indolyl-alkyle montrant une activité sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire et sur les systèmes musculaire et osseux.

WO01/29026 décrit certaines tétrahydro-pyridines, substituées par un radical quinolinyl-alkyle ou isoquinolyl-alkyle à activité sur la modulation du TNF-alpha (de l'anglais Tumour Necrosis Factor).

Le TNF-alpha est une cytokine qui a récemment suscité de l'intérêt en tant que médiateur de l'immunité, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de la fibrose etc. Ce médiateur est copieusement présent dans le tissu synovial enflammé et exerce un rôle important dans la pathogenèse de l'autoimmunité (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32:241-250).

Il a été maintenant trouvé que, des diazahétérocycles portant un radical quinolinyl-alkyle ou isoquinolyl-alkyle possèdent une puissante activité vis-à-vis de la modulation du TNF-alpha.

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des diazahétérocycles de formule (I) :



(I)

dans laquelle

X	représente N ou CH ;
R_1	représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF_3 ;
R_2 et R_3	représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
n	est 0 ou 1 ;
W	représente un diazohétérocycle de formule (a) à (d)



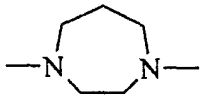
(a)



(b)

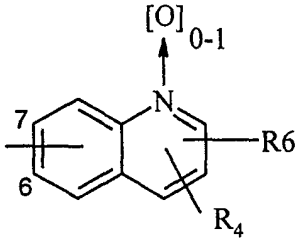


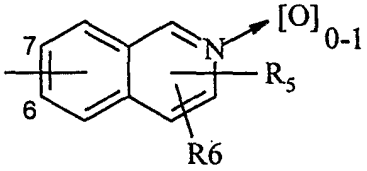
(c)



(d)

A représente un groupe de formule (e) ou (f)





(e) (f)

où

R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe CF_3, un groupe amino, mono(C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino ;

R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkoxy, un groupe (C_1-C_4)alkyle ou un groupe CF_3 ;

R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle ou un groupe (C_1-C_4)alkoxy ;

un seul ou les deux atomes des diazohétérocycles (a) à (d) pouvant être oxydés;

ainsi que leurs sels ou solvates.

Dans la présente description, le terme "(C_1-C_4)alkyle" désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en C_1-C_4 saturé à chaîne droite ou ramifiée.

Dans la présente description, le terme "halogène" désigne un atome choisi parmi le chlore, le brome, le iode et le fluor.

Comme indiqué dans les formules (e) et (f) ci-dessus, les noyaux quinoléine et isoquinoléine peuvent être rattachés au reste de la molécule de formule (I) par l'un quelconque des atomes de carbone des positions 6 ou 7.

Des composés préférés de formule (I) sont ceux où n est zéro.

D'autres composés préférés sont ceux où R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène.

D'autres composés préférés sont ceux où R_1 est un groupe CF_3.

D'autres composés préférés sont ceux où R_1 est un atome de fluor ou de chlore.

D'autres composés préférés sont ceux où X est CH et R_1 est dans la position 2 ou 3 du benzène.

D'autres composés préférés sont ceux où X est CH et R_1 est un groupe CF_3.

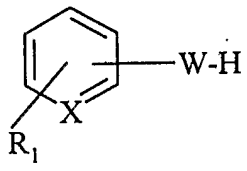
D'autres composés préférés sont ceux où X est N et la pyridine est substituée dans les positions 2,6.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) peuvent exister comme dérivés N-oxydes. Comme indiqué ci-dessus, les composés de formule (I) peuvent notamment porter un ou deux groupes N-oxyde sur les diazohétérocycles (a) à (d) et/ou un groupe N-oxyde sur la quinoléine ou l'isoquinoléine du groupe A. Bien qu'en principe les trois azotes ci-dessus puissent tous être oxydés, les composés portant un seul ou deux groupes N-oxyde, dont un sur le diazohétérocycle et l'autre sur la quinoléine ou l'isoquinoléine, sont préférés.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

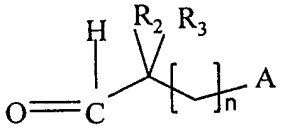
Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), dus au carbone asymétrique, quand l'un de R_2 et R_3 est un méthyle et l'autre un hydrogène, dans une proportion quelconque, font partie de la présente invention.

Les composés de formule (I) peuvent être synthétisés par un procédé qui prévoit une réaction de condensation/réduction à partir d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle X, W et R_1 sont tels que définis ci-dessus, avec un aldéhyde de formule (III) :

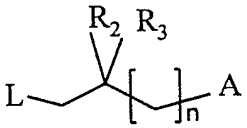


(III)

dans laquelle R_2, R_3, n et A sont tels que définis précédemment, isolement du composé de formule (I) et transformation éventuelle en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxydes.

La réaction de condensation/réduction est conduite en mélangeant les composés de départ (II) et (III) dans un solvant organique tel qu'un alcool tel que par exemple le méthanol, en milieu acide, en présence d'un agent de réduction tel que le cyano-borohydrure de sodium, selon les méthodes conventionnelles.

Alternativement, les composés de formule (I) peuvent aussi être préparés par une condensation qui prévoit faire réagir un composé de formule (II) ci-dessus avec un composé de formule (IV)



(IV)

dans laquelle R_2, R_3, n et A sont tels que définis précédemment et L est un groupe partant, isolement du composé de formule (I) et transformation éventuelle en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxydes.

La réaction de condensation est normalement conduite en mélangeant les composés de départ (II) et (IV) dans un solvant organique inerte, selon les méthodes conventionnelles.

Par "solvant organique inerte" on entend un solvant qui n'interfère pas avec la réaction. De tels solvant sont par exemple les alcools tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol ou le butanol.

Comme groupe partant L on peut par exemple utiliser un atome de chlore ou de brome ou bien un groupe mésyloxy (CH_3-SO_2-O-).

La réaction est conduite à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du mélange réactionnel, la température de reflux étant préférée.

La réaction peut être convenablement conduite en présence d'un accepteur de protons, par exemple d'un carbonate alcalin ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

La réaction est normalement terminée après quelques heures, normalement de 1 à 6 heures suffisent pour compléter la condensation.

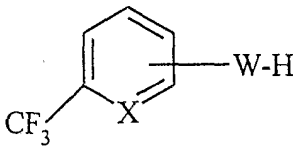
Le composé de formule (I) voulu est isolé selon les techniques conventionnelles sous forme de base libre ou d'un de ses sels. La base libre peut être transformée dans un de ses sels par simple salification dans un solvant organique tel qu'un alcool, de préférence l'éthanol ou l'isopropanol, un éther comme le 1,2-diméthoxyéthane, l'acétate d'éthyle, l'acétone ou un hydrocarbure comme l'hexane.

Les composés de départ de formule (II) contenant un noyau diazoté (a) ou (d) sont connus ou bien ils peuvent être préparés de façon analogue aux composés connus.

Les composés de départ de formule (II) où le noyau diazoté est (b) ou (c) et X est N sont eux aussi connus ou bien ils peuvent être préparés de façon analogue aux composés connus, comme décrit par exemple dans J. Med. Chem., 1998, 41, 674-681.

Les composés de départ de formule (II) où le noyau diazoté est (b) ou (c) et X est CH peuvent être préparés par réaction d'un bromo-benzène éventuellement substitué avec le noyau (b) ou (c), l'azote ne devant pas prendre partie à la réaction étant préalablement protégé de façon convenable. Des exemples de telle réaction sont donnés dans la partie expérimentale.

Les composés de formule (II')



(II')

dans laquelle W représente un groupe de formule (b) ou (c) ci-dessus sont nouveaux et représentent un autre aspect de la présente invention.

Les composés de formule (III) et (IV) sont connus et peuvent être préparés de façon analogue aux composés connus par exemple comme décrit dans WO01/29026.

Les composés de formule (I) portant un groupe N-oxyde sur l'atome d'azote de la quinoléine ou de l'isoquinoléine peuvent être préparés à partir des dérivés N-oxyde des composés de formule (III).

Les composés de formule (I) portant un groupe N-oxyde sur les atomes d'azote des noyaux (a) à (d) peuvent être préparés par oxydation des composé de formule (I) correspondant. Dans ce cas, le composé de formule (I) tel qu'obtenu par les synthèses ci-dessus, est soumis à une réaction d'oxydation selon les méthodes conventionnelles, par exemple à une réaction avec de l'acide m-chloro-perbenzoïque dans un solvant convenable et isolé selon les techniques usuelles bien connues à l'homme du métier.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés intéressantes vis-à-vis de l'inhibition du TNF-α.

Ces propriétés ont été mises en évidence à l'aide d'un test visant à mesurer l'effet de molécules sur la synthèse du TNF-α induite chez la souris Balb/c par du lipopolysaccharide (LPS) d'Escherichia Coli (055 :B5, Sigma, St Louis, Mo).

Les produits à tester sont administrés par voie orale à des groupes de 5 souris Balb/c femelles (Charles River, France) âgées de 7 à 8 semaines. Une heure après, le LPS est administré par voie intravéneuse (10μg/souris). Le sang de chaque animal est prélevé 1,5 heure après l'administration du LPS. Les échantillons sont centrifugés, le plasma est récupéré et congelé à -80°C. Le TNF-α est mesuré à l'aide de kits commerciaux (R et D, Abingdon, UK).

Dans ce test, des composés représentatifs de l'invention se sont montrés très actifs, en inhibant la synthèse du TNF-α même à doses très faibles.

Grâce à cette activité et à leur faible toxicité, les composés de formule (I) et ses sels ou solvates peuvent bien être utilisés dans le traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires ou comme analgésiques. Notamment les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour traiter l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glumérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde,

l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiniques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcérative, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations.

Les composés de formule (I) et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables sont de préférence administrés par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention par voie orale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des affections susmentionnées. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du

méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

La quantité de principe actif à administrer dépend comme toujours du degré d'avancement de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient. Néanmoins, les doses unitaires comprennent généralement de 0,001 à 100 mg, mieux de 0,01 à 50 mg, de préférence de 0,1 à 20 mg de principe actif, avantageusement de 0,5 à 10 mg.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une association comprenant un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, et au moins un composé choisi parmi les agents immunosuppresseurs, tel que l'interféron bêta-1b; l'hormone adrénocorticotrope; les glucocorticoïdes tels que la prednisone ou la méthylprednisolone; les inhibiteurs de l'interleukine-1.

Plus particulièrement, les composés de l'invention peuvent être associés avec un composé choisi parmi le roquinimex (1,2-dihydro-4-hydroxy-N,1-diméthyl-2-oxo-3-quinolinecarboxanilide), le myloran (produit de la société Autoimmune contenant de la myéline bovine), l'antegren (anticorps humain monoclonal des sociétés Elan/Athena Neurosciences) l'interféron bêta-1b recombinant.

D'autres associations possibles sont celles constituées par un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et un bloqueur des canaux potassiques, tel que par exemple la fampridine (4-aminopyridine).

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une méthode de traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires

ainsi que dans le traitement de la douleur, notamment l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glumérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiniques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcérative, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, l'attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations, comprenant l'administration d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, seul ou en association avec d'autres principes actifs.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

PREPARATION 1

8-(3-Trifluorométhyl-phényl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane et son sel monochlorhydrate

(i) 3-Benzyl-8-(3-trifluoromethyl-phényl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane

On dissout 640 mg (3,2 mmoles) de 3-benzyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane dans 8 ml de tétrahydrofurane anhydre et on refroidit à 0°C sous courant d'azote. On ajoute au mélange avec précaution 2 ml (3,2 mmoles) d'une solution de butyl-lithium dans l'hexane et on attend que la solution prend une couleur rouge foncé. On ajoute donc goutte à goutte 748 mg (3,96 mmoles) de 3-trifluorométhyl-1-bromobenzène dans 2 ml de tétrahydrofurane anhydre et on agite à 0°C pendant deux heures. On lave le mélange avec de l'eau, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression

réduite. On obtient une huile qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane 1/10. On obtient le composé du titre.

(ii) 8-(3-Trifluorométhyl-phényl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane et son sel monochlorhydrate

On hydrogène à la pression atmosphérique, à 47,5°C, une solution de 800 mg (2,3 moles) du produit de l'étape précédente et 100 mg de Pd/C à 10% dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre et 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On filtre le catalyseur, on évapore le solvant sous pression réduite et on obtient ainsi le composé du titre sous forme de sel chlorhydrate. P.f. 206-207°C.

PREPARATION 2

3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane et son sel monochlorhydrate

(i) 8-Benzyl-3-(3-trifluoromethyl-phényl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane

On dissout 1,89 g (10 mmoles) de 3-trifluorométhyl-1-bromobenzène 2,32 g (11,5 mmoles) de 8-benzyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane dans 40 ml de toluène anhydre et on y ajoute 22,5 mg de acétate de palladium, 93 mg (0,15 mmoles) de BINAP (2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle) et une solution de tert-butylate de potassium dans 18 ml de tétrahydrofurane. La solution devient d'une couleur rouge foncé et on laisse réagir à 80°C pendant 10 heures et ensuite pendant une nuit à la température ambiante. On lave le mélange avec de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient une huile qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane 1/7. On obtient le composé du titre (Rf= 0,31).

(ii) 3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane et son sel monochlorhydrate

On hydrogène le composé de l'étape précédente comme décrit dans la Préparation 1(ii) et on obtient ainsi le composé du titre. P.f. 234-236°C.

EXEMPLE 1

7-(2-(4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl)éthyl)-isoquinoléine et son dichlorhydrate trihydraté.

On mélange 0,4 ml de 1-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazine (produit commercialement disponible), 5 ml de méthanol, 0,35 ml d'acide acétique

glaciale, 0,18 g d'acétate de sodium. On refroidit jusqu'à 0-5°C et on y ajoute 0,38 g (0,0022 mole) de 7-isoquinolyl-acétaldéhyde (telle qu'obtenue par la Préparation 1 de WO01/29026) et avec précaution, 0,35 g de cyanoborohydure de sodium. On agite pendant 1 heure à 0-5 °C et ensuite une nuit à la température ambiante. On ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique concentré, on agite pendant 10 minutes, on évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu avec un mélange acétate d'éthyle/NH_4OH dilué. On sépare les deux phases, sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle. On obtient le composé du titre sous forme de base. On prépare le chlorhydrate à l'aide d'une solution d'isopropanol saturée en acide chlorhydrique. On obtient 0,06 g du produit du titre.

P.f. (dichlorhydrate trihydraté) 210-212°C.

EXEMPLE 2

7-(2-(4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl)éthyl)-quinoléine et son dichlorhydrate

On dissout 339 mg (1,78 mmole) de 7-(2-chloroéthyl)-quinoléine dans 12 ml d'isopropanol et on y ajoute 791 mg (3,56 mmole) de 4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine. On chauffe au reflux pendant 4 heures et après on agite une nuit à la température ambiante. On évapore le solvant sous pression réduite et on obtient le produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi le produit du titre. On prépare son sel dichlorhydrate par réaction avec de l'acide chlorhydrique dans de l'isopropanol.

P.f. 221-223°C.

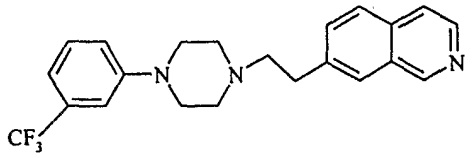
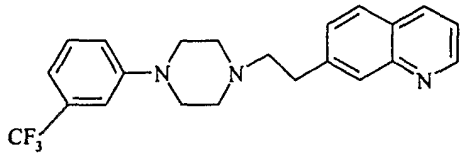
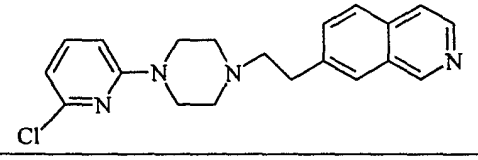
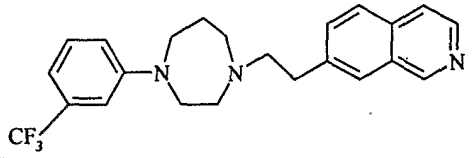
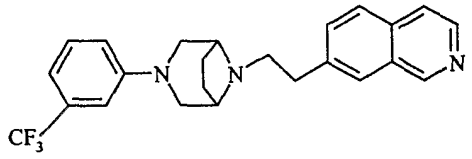
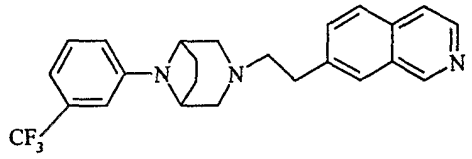
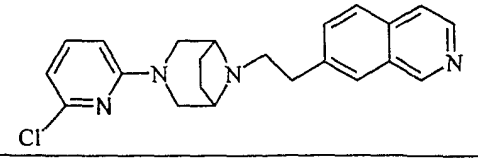
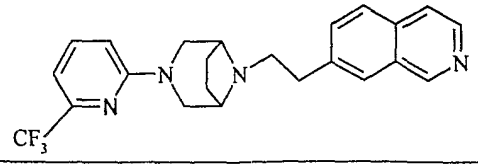
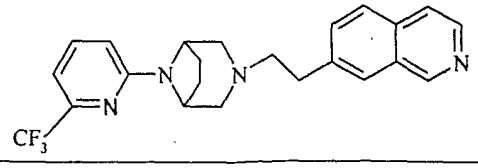
EXEMPLES 3 à 13

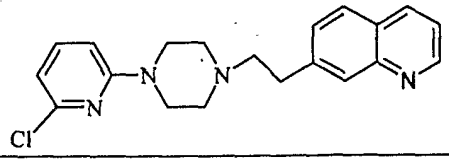
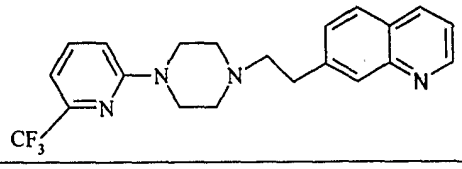
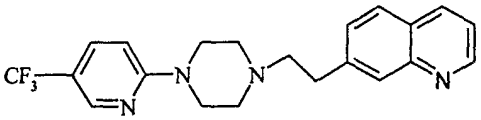
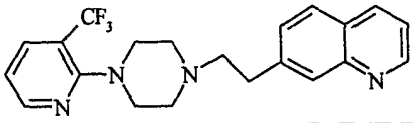
Les composes des Exemples 3 à 9 sont préparés en suivant les modes opératoires décrits dans l'Exemple 1.

Les composes des Exemples 10 à 13 sont préparés en suivant les modes opératoires décrits dans l'Exemple 2.

Les structures des composés ainsi que leurs caractéristiques sont données dans le Tableau suivant.

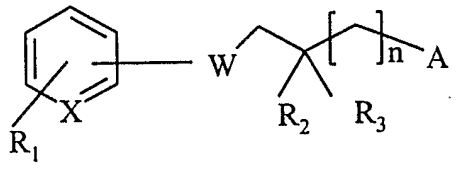
TABLEAU

Exemple	Structure	P.f.
1		210-212°C°C (dichlorhydrate, trihydraté)
2		221-223°C (dichlorhydrate)
3		108-110°C (dichlorhydrate, dihydraté)
4		135-137°C (oxalate)
5		97-99°C (oxalate)
6		151-153°C (dichlorhydrate, dihydraté)
7		141-142°C (base)
8		258-260°C (dichlorhydrate, dihydraté)
9		158-160°C (dichlorhydrate, dihydraté)

10		170-172°C (oxalate)
11		228-230°C (dichlorhydrate)
12		108-110°C (dichlorhydrate)
13		163-164°C (dichlorhydrate)

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle

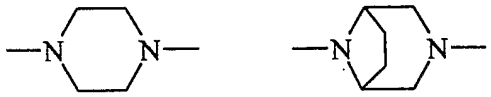
X représente N ou CH ;

R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF_3 ;

R_2 et R_3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

n est 0 ou 1 ;

W représente un diazohétérocycle de formule (a) à (d)

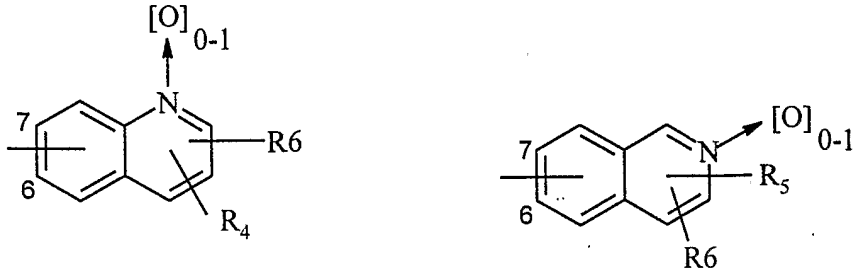


(a) (b)



(c) (d)

A représente un groupe de formule (e) ou (f)



(e) (f)

où

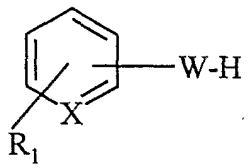
R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe CF_3, un groupe amino, mono(C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino ;

R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkoxy, un groupe (C_1-C_4)alkyle ou un groupe CF_3 ;

R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle ou un groupe (C_1-C_4)alkoxy ;

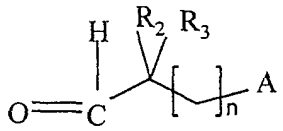
un seul ou les deux atomes des noyaux (a) à (d) pouvant être oxydés;
ainsi que leurs sels ou solvates.

2. Composé selon la revendication 1 où n est zéro.
3. Composé selon les revendications 1 ou 2 où R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène.
4. Composé selon les revendications 1 ou 2 où R_1 est un groupe CF_3.
5. Composé selon les revendications 1 ou 2 où R_1 est un atome de fluor ou de chlore.
6. Composé selon les revendications de 1 à 3 où X est CH et R_1 est dans la position 3 du benzène.
7. Composé selon les revendications de 1 à 3 où X est CH et R_1 est dans la position 2 du benzène.
8. Composé selon les revendications de 1 à 3 où X est N et la pyridine est substituée dans les position 2,6.
9. Composé selon les revendications de 1 à 8 choisi parmi ses dérivés mono-N-oxyde, ses bis-N-oxyde et ses tri-N-oxyde.
10. Procédé pour la préparation du composé de la revendication 1 caractérisé en ce qu'on conduit une réaction de condensation/réduction d'un composé de formule (II) :



(II)

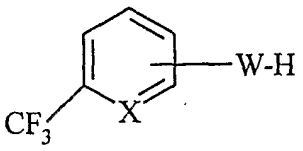
dans laquelle X, W et R_1 sont tels que définis dans la revendication 1, avec un aldéhyde de formule (III) :



(III)

dans laquelle R_2, R_3, n et A sont tels que définis précédemment, isolement du composé de formule (I) et transformation éventuelle en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxydes.

11. Composé de formule (II')



(II')

dans laquelle W représente un groupe de formule (b) ou (c) selon la revendication 1, ainsi que ses sels ou solvates.

12. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 9 ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.
13. Composition selon la revendication 12 caractérisée en ce qu'elle contient de 0,001 à 100 mg de principe actif.
14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 9 ou d'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments analgésiques et/ou destinés au traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires.
15. Médicament comprenant en tant que principe actif un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 9 ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.