

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



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

PCT

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

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 487/08, 519/00, A61K 31/55, 31/551

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002929

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

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/12500 8 octobre 2002 (08.10.2002) FR

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

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

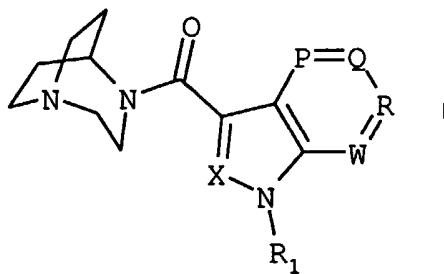
Publiée :

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

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

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

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



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

WO 2004/033456 A2

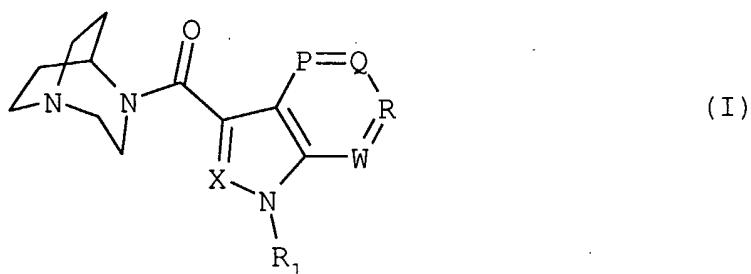
(57) Abrégé : Composés de formule générale dans laquelle X représente un atome d'azote ou un groupe de formule C-R₂; P représente de formule C-R₃; Q représente de formule C-R₄; R représente de formule C-R₅; W représente de formule C-R₆; ou bien l'un des symboles P, Q, R et W représente un atome d'azote,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

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonanecarboxamides, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de la présente invention sont des ligands des récepteurs nicotiniques. Ces composés sont utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement de ces récepteurs, notamment au niveau du système nerveux central.

10 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)

15



dans laquelle

20 X représente un atome d'azote ou un groupe de formule générale C-R₂,
 P représente de formule générale C-R₃,
 Q représente de formule générale C-R₄,
 R représente de formule générale C-R₅,
 25 W représente de formule générale C-R₆,
 ou bien l'un des symboles P, Q, R et W représente un atome d'azote,
 R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle,
 30 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle,
 R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle,
 35 cyano, ou de formule générale -NR₇R₈, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇C(=O)NR₈R₉, -NR₇C(=O)OR₈, -NR₇S(=O)₂NR₈R₉, -OR₇, -OC(=O)R₇, -OC(=O)OR₇, -OC(=O)ONR₇R₈, -OC(=O)SR₇, -OS(=O)₂R₇, -C(=O)OR₇, -C(=O)NR₇R₈, -SR₇, -S(=O)R₇, -S(=O)₂R₇, -S(=O)₂NR₇R₈, (C₆-C₁₁) aryle ou (C₃-C₁₂) hétéroaryle éventuellement substitué

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

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

R_7 , R_8 et R_9 peuvent être éventuellement substitués, indépendamment l'un de l'autre, par un atome d'halogène, ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale $-NR_{10}R_{11}$, 20 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-OR_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)OR_{10}$, $-OC(=O)ONR_{10}R_{11}$, $-OC(=O)SR_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)NR_{10}R_{11}$, $-SR_{10}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(=O)_2R_{10}$, $-S(=O)_2NR_{10}R_{11}$, R_{10} , R_{11} et R_{12} représentent chacun, indépendamment l'un de 25 l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C_2-C_6) alcényle linéaire ou ramifié, ou un groupe (C_2-C_6) alcynyle linéaire ou ramifié ou un groupe (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_4-C_8) cycloalcényle, ou un groupe hétérocycloalkyle ayant 3 à 8 atomes dans le cycle 30 ou un groupe (C_5-C_{11}) bicycloalkyle, (C_7-C_{11}) bicycloalcényle, hétérobicycloalkyle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, bicyclohétéroalcényle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, (C_6-C_{11}) aryle ou hétéroaryle ayant 5 à 12 atomes dans le cycle, 35 R_{10} , R_{11} et R_{12} peuvent être éventuellement substitués, indépendamment l'un de l'autre, par un atome d'halogène, ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou $-NR_{13}R_{14}$, $-NR_{13}C(=O)R_{14}$, $-NR_{13}C(=O)NR_{14}R_{15}$, $-NR_{13}C(=O)OR_{14}$, $-NR_{13}S(=O)_2NR_{14}R_{15}$, $-OR_{13}$,

-OC(=O)R₁₃, -OC(=O)OR₁₃, -OC(=O)ONR₁₃R₁₄, -OC(=O)SR₁₃,
-C(=O)OR₁₃, -C(=O)R₁₃, -C(=O)NR₁₃R₁₄, -SR₁₃, -S(=O)R₁₃,
-S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂NR₁₃R₁₄,

R₁₃, R₁₄ et R₁₅ représentent chacun, indépendamment l'un de
5 l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C₂-C₆) alcényle linéaire ou ramifié, ou un groupe (C₂-C₆) alcynyle linéaire ou ramifié, ou un groupe (C₃-C₈) cycloalkyle, (C₄-C₈) cycloalcényle, ou un groupe hétérocycloalkyle ayant 3 à 8 atomes dans le cycle,
10 ou un groupe (C₅-C₁₁) bicycloalkyle, (C₇-C₁₁) bicycloalcényle, hétérobicycloalkyle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, bicyclohétéroalcényle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, (C₆-C₁₁) aryle ou hétéroaryle ayant 5 à 12 atomes dans le cycle, et

15 R₃ et R₄, ou R₄ et R₅, ou R₅ et R₆, peuvent former ensemble, et avec les deux atomes de carbone qui les portent, un autre cycle aromatique ou hétéroaromatique ayant 6 atomes dans le cycle, éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi ceux définis pour R₇, R₈ et R₉.

20

Un premier sous-ensemble de composés intéressants est celui des composés de formule générale (I), dans laquelle X représente un groupe de formule générale C-R₂ tel que défini ci-dessus.

25 Parmi ces composés on peut distinguer, d'une part, les composés de formule générale (I) dans laquelle P, Q, R et W représentent chacun, respectivement, un groupe de formule générale C-R₃, C-R₄, C-R₅ et C-R₆, tels que définis ci-dessus, et, d'autre part, les composés de formule générale
30 (I) dans laquelle l'un des symboles P, Q, R et W représente un atome d'azote.

Un second sous-ensemble de composés intéressants est celui des composés de formule générale (I), dans laquelle X représente un atome d'azote.

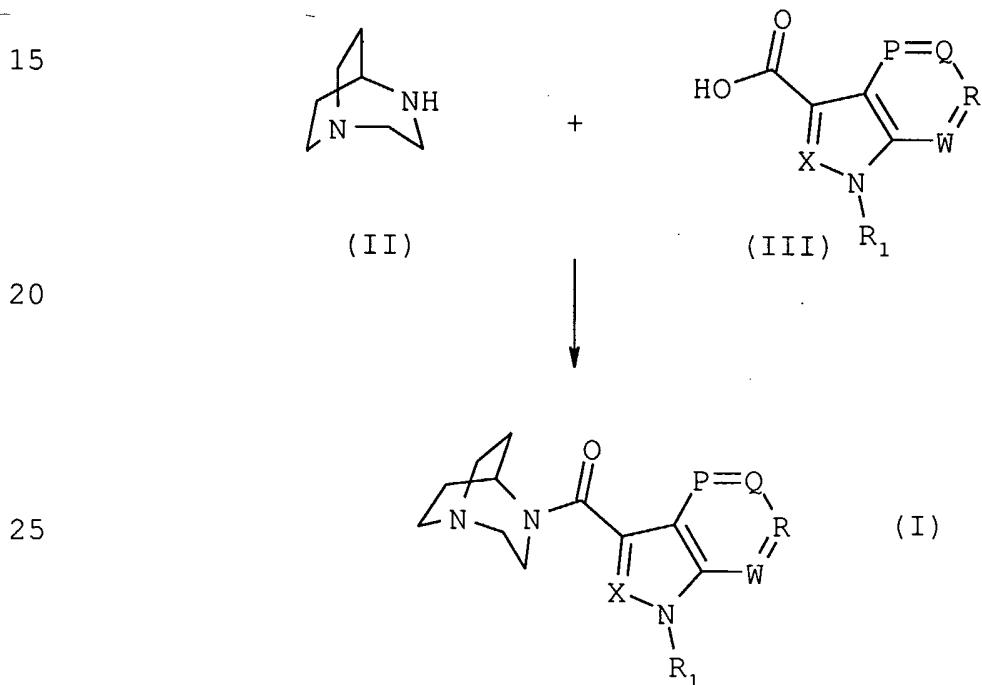
Parmi ces composés on peut distinguer, d'une part, les composés de formule générale (I) dans laquelle P, Q, R et W représentent chacun, respectivement, un groupe de formule générale C-R₃, C-R₄, C-R₅ et C-R₆, tels que définis ci-

dessus, et, d'autre part, les composés de formule générale (I) dans laquelle l'un des symboles P, Q, R et W représente un atome d'azote.

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

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par un procédé illustré par le 10 schéma 1 qui suit.

Schéma 1



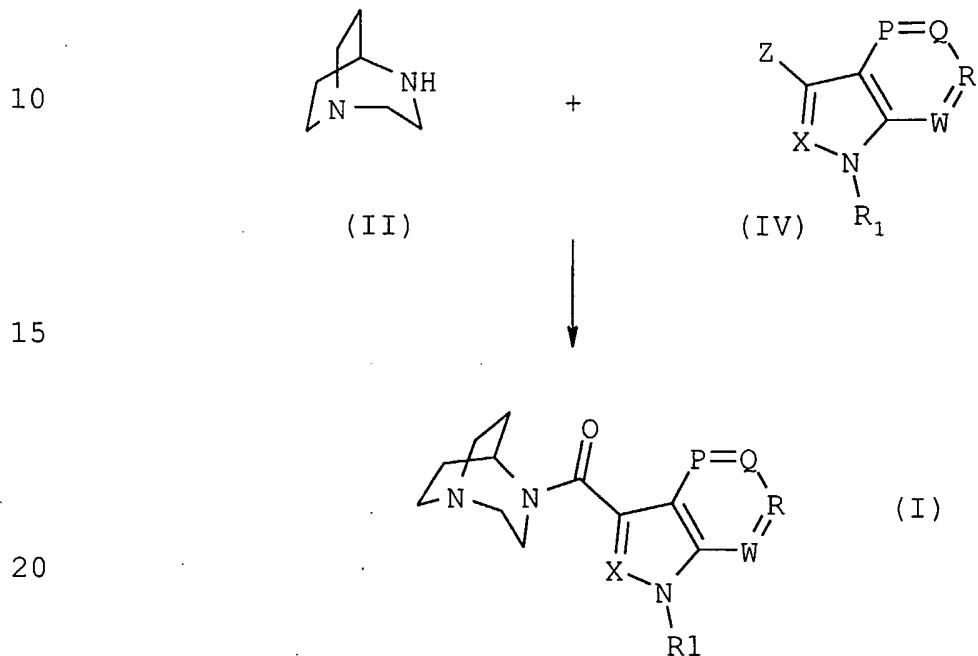
30

On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule (II) avec un composé de formule générale (III), dans laquelle X, P, Q, R, W et R₁ sont tels que définis ci-dessus, en présence d'un agent de couplage tel que, par exemple, le *N,N'*-carbonyldiimidazole, dans un solvant tel que le *N,N*-diméthylformamide. Alternativement, la fonction acide carboxylique présente sur le composé de formule générale (III) peut, dans une étape préalable, être transformée en fonction chlorure d'acide pour réagir avec

le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans un solvant tel que le dichloroéthane.

Les composés de formule générale (I) peuvent aussi être
5 préparés par un procédé illustré par le schéma 2 qui suit.

Schéma 2



On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane de formule (II) avec un composé de formule générale (IV) dans laquelle
25 X, P, Q, R, W et R₁ sont tels que définis ci-dessus, et Z
représente un atome de brome ou d'iode, en présence de
monoxyde de carbone et d'un catalyseur au palladium tel
que, par exemple, le bis(triphénylphosphino)dichloro-
palladium, et d'une base telle que, par exemple, la
30 triéthylamine, dans un solvant tel que, par exemple, le
N,N-diméthylformamide.

Pour certains composés, les substituants peuvent ne pas
être présents dans le composé de départ de formule générale
35 (III) ou (IV) ; selon leur nature, ces substituants peuvent
être introduits sur le composé final de formule générale
(I). Ainsi, par exemple des composés de formule générale
(I) dans lesquelles P, Q, R et W représentent chacun,
respectivement, un groupe de formule générale C-R₃, C-R₄,

C-R₅ et C-R₆ où R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent chacun un groupement (C₆-C₁₁)aryle ou (C₅-C₁₂)hétéroaryle, peuvent être préparés à partir des composés correspondants, dans la formule desquels R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent chacun un 5 atome de brome ou d'iode, selon toutes méthodes connues, telles qu'un couplage de type Suzuki en présence d'un acide boronique et d'un catalyseur au palladium, par exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium.

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

— Les composés de formule générale (IV) sont accessibles dans 15 le commerce ou par des méthodes décrites dans la littérature comme, par exemple dans *J. Het. Chem.* 1983, 475.

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

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

25 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "—" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de 30 ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°2).

Chlorhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1H-indazole.

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

carbonyldiimidazole. On agite le mélange à température ambiante pendant 45 min, puis on ajoute 1,7 g (13,4 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane en solution dans 20 ml de *N,N*-diméthylformamide, et on agite le mélange à température ambiante pendant 15 h.

On le dilue dans 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche et on la filtre. On concentre le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque dans les proportions 85/15/1.5. On obtient 1,7 g de produit que l'on dissout dans 30 ml d'alcool isopropylique avant d'ajouter 1,5 ml d'une solution 5N d'acide chlorhydrique dans l'alcool isopropylique. On collecte les cristaux obtenus par filtration et on les sèche sous pression réduite.

On obtient 1,2 g de chlorhydrate.

Point de fusion : 282-283°C.

20

Exemple 2 (Composé N°8).

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine.

25 Dans un réacteur de 50 ml on introduit successivement 1 g (5 mmoles) de 3-bromo-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine, 0,53 g (0,75 mmoles) de bis(triphénylphosphino)dichloropalladium, 1,9 g (15,1 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 3,5 ml (25 mmoles) de triéthylamine en solution dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide. On purge ensuite le mélange avec du monoxyde de carbone et on chauffe à 110°C pendant 20 h. On verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau et on extrait la phase aqueuse par du chloroforme. Après séchage des phases organiques on les sèche, on les filtre et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniaque dans les proportions 90/10/1.

On obtient ainsi 0,41 g de produit sous forme de solide

cristallisé.

Point de fusion : 232-234°C.

Exemple 3 (Composé N°1).

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

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

On obtient 0,008 g de chlorhydrate.

Point de fusion : 332-333°C.

15 Exemple 4 (Composé N°6).

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

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

On obtient 0,13 g de chlorhydrate.

Point de fusion : >300°C.

25

Exemple 5 (Composé N°9).

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

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

On obtient 0,16 g de bromhydrate.

35 Point de fusion : >300°C.

Exemple 6 (Composé N°27).

Bromhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-méthyl-2-thiényl)-1*H*-indazole.

5 Dans un réacteur de 10 ml on introduit successivement 0,1 g (0,29 mmole) de 5-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole, 0,057 g (0,4 mmole) d'acide 5-méthyl-2-thiophèneboronique, 0,016 g (0,01 mole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, 0,058 g (0,27 mmole) 10 de carbonate de sodium, 2 ml de toluène et 0,2 ml d'éthanol et on chauffe le mélange à 100°C pendant 4 h.

On l'hydrolyse par 2 ml d'eau, on extrait la phase aqueuse par du chloroforme, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de magnésium, on les filtre et on les concentre 15 sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur plaque de silice en éluant par un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient ainsi 0,083 g de produit que l'on dissout dans 2 ml d'alcool isopropylique pour ajouter 0,08 ml d'une 20 solution 5,7N d'acide bromhydrique dans l'acide acétique.

On collecte les cristaux formés par filtration et on les sèche sous vide.

On obtient 0,068 g de produit.

Point de fusion : 339-340°C.

25

Exemple 7 (Composé N°83)

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-fluorophényl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine.

30 7.1. 2,2,2-Trichloro-1-(6-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthanone.

On place dans un ballon avec réfrigérant, agitation magnétique et garde à chlorure de calcium, 4 g (0,03 mole) de trichlorure d'aluminium, 3 ml de dichlorométhane, 3,6 g (0,02 mole), soit 2,23 ml, de chlorure de trichloroacétyle et on agite le mélange à température ambiante pendant 30 min.

On ajoute, par petites fractions, 1,52 g (0,01 mole) de 6-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine et on chauffe le mélange

au reflux pendant 3 h.

En le refroidissant dans un bain de glace, on ajoute 50 ml de glace dans le ballon et on agite vigoureusement pendant 30 min.

5 On obtient une masse pâteuse qu'on sépare de la phase aqueuse par décantation.

On utilise le produit directement dans l'étape suivante.

7.2. Acide 6-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbo-
10 xylique.

On reprend le dérivé brut de l'étape précédente par 10 ml d'eau et 6 ml de lessive de soude à 35% et on chauffe le mélange dans un bain d'huile à 90°C pendant 10 min.

Après refroidissement on filtre le milieu réactionnel, on 15 refroidit le filtrat dans un bain de glace et on l'acidifie à pH environ 3 avec de l'acide chlorhydrique concentré.

On obtient une précipitation blanche qu'on filtre, essore et sèche au dessiccateur sous vide.

On isole 1,72 g de produit.

20 Point de fusion : 283-284°C.

7.3. 6-Chloro-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-
1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (Composé N°82).

Dans un tube à micro ondes (Personal Chemistry) on place 25 375 mg (2 mmoles) du dérivé de l'étape précédente, 760 mg (4 mmoles) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 50 mg de diméthylaminopyridine, 5 ml d'acetonitrile et 500 mg (4 mmoles) de diazabicyclononane, on capsule le tube et on le chauffe à 100°C pendant 10 min.

30 On noie le mélange dans 50 ml d'eau, on l'extract au dichlorométhane et on évapore la phase organique.

Par trituration dans l'éther isopropylique on obtient 310 mg d'un composé cristallisé.

Point de fusion : 228-229°C.

35

7.4. 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-
6-(4-fluorophényl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine.

Dans un tube à micro ondes (Personal Chemistry) on place 87 mg (0,287 mmole) du dérivé obtenu à l'étape précédente,

80 mg (2 équivalents) d'acide (4-fluorophényl)boronique, 20 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), 2 ml de toluène, 2 ml d'acétonitrile, 2 ml de solution 2N de carbonate de sodium et on chauffe le mélange à 150 °C 5 pendant 10 min.

On dépose la phase organique sur une cartouche de silice et on élue avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, méthanol et ammoniaque.

Le résidu huileux obtenu cristallise par trituration dans 10 l'éther isopropylique.

On en isole 60 mg.

Point de fusion : 285-286 °C.

15 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans les colonnes P, Q, R et W, "Ms" désigne un groupe méthylsulfonyle, iC_3H_7 désigne un groupe 1-méthyléthyle,

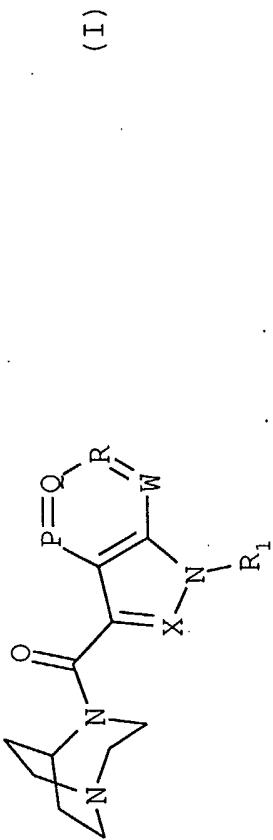
20 $x-C_4H_3S$ désigne un groupe x -thiényle, $x-C_4H_3O$ désigne un groupe x -furyle, $x-C_4H_4N$ désigne un groupe x -pyrrolyle, $x-C_5H_4N$ désigne un groupe x -pyridinyle.

Dans la colonne "Sel", "—" désigne un composé à l'état de

base, "HBr" désigne un bromhydrate, "HCl" désigne un

25 chlorhydrate et "ox." désigne un oxalate.

Tableau



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

N°	X	R ₁	P	Q	R	W	Sel	F (°C)
13	N	H	Ch	C-OMs	CH	CH	ox.	242-243
14	Ch	H	Ch	C-C ₆ H ₅	CH	CH	HC1	322-323
15	Ch	H	Ch	C-(4-F-C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	356-357
16	CH	H	CH	C-(4-Cl-C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	316
17	CH	H	CH	C-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	289-290
18	CH	H	CH	C-(4-(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	350-351
19	CH	H	CH	C-(4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	293-294
20	CH	H	CH	C-(4-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	300-301
21	CH	H	CH	C-(4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	292
22	CH	H	CH	C-(3-Cl-4-F-C ₆ H ₃)	CH	CH	HC1	321-322
23	CH	H	CH	C-(3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	CH	CH	HC1	
24	CH	H	CH	C-(2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	CH	CH	HC1	260-261
25	CH	H	CH	C-(3-F-4-OCH ₃ -C ₆ H ₅)	CH	CH	HC1	287-288
26	N	H	CH	C-CH ₃	CH	CH	HBr	291-292
27	N	H	CH	C-(5-CH ₃ -2-C ₄ H ₃ S)	CH	CH	HBr	339-340
28	N	H	CH	C-Cl	CH	CH	-	248-249
29	CH	H	CH	C-(3-F-C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	250-252
30	CH	H	CH	C-(3-CN-C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	221-223
31	CH	H	CH	C-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄)	CH	CH	HC1	367-369

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

N°	X	R ₁	P	Q	R	W	Se1	F (°C)
51	CH	H	CH	CH	CH	C-C ₆ H ₅	HCl	222-224
52	CH	H	CH	CH	CH	C-(4-F-C ₆ H ₄)	HCl	264-266
53	CH	H	CH	CH	CH	C-(4-Cl-C ₆ H ₄)	HCl	369-371
54	CH	H	CH	CH	CH	C-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄)	HCl	303-305
55	CH	H	CH	CH	CH	C-(4-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄)	HCl	254-256
56	CH	H	CH	CH	CH	C-(4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	HCl	226-228
57	CH	H	CH	CH	CH	C-(4-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	HCl	306-308
58	CH	H	CH	CH	CH	C-(4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	HCl	305-307
59	CH	H	CH	CH	CH	C-(3-F-C ₆ H ₄)	HCl	286-288
60	CH	H	CH	CH	CH	C-(3-CN-C ₆ H ₄)	HCl	189-191
61	CH	H	CH	CH	CH	C-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄)	HCl	261-263
62	CH	H	CH	CH	CH	C-(4-iC ₃ H ₇ -C ₆ H ₄)	HCl	293-295
63	CH	H	CH	CH	CH	C-(3-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	HCl	302-304
64	CH	H	CH	CH	CH	C-3-C ₄ H ₃ S	HCl	317-319
65	CH	H	CH	CH	CH	C-(5-CH ₃ -2-C ₄ H ₃ S)	HCl	
66	CH	H	CH	CH	CH	C-3-C ₄ H ₃ O	HCl	
67	CH	H	CH	CH	CH	C-4-C ₅ H ₄ N	HCl	
68	CH	H	CH	CH	CH	C-Br	-	197-199
69	CH	H	CH	CH	CH	C-3-C ₅ H ₄ N	HCl	

N°	X	R ₁	P	Q	R	W	Sel	F (°C)
70	N	H	CH	C-2-C ₄ H ₄ N	CH	CH	ox.	171-172
71	CH	H	CH	C-Br	CH	CH	-	237-239
72	CH	H	CH	CH	C-Br	CH	-	237-239
73	N	H	C-Cl	CH	CH	CH	HCl	339-340
74	N	H	CH	CH	CH	C-CH ₃	HCl	327-328
75	N	H	CH	CH	CH	C-Cl	HCl	316-317
76	N	H	CH	N	CH	CH	-	217-219
77	N	H	CH	CH	CH	C-OCH ₃	-	272-273
78	N	H	CH	C-CH ₃	CH	C-Cl	HCl	313-314
79	N	H	C-F	CH	CH	CH	HBr	302-303
80	N	H	CH	C-Br	CH	C-CH ₃	HBr	305-306
81	N	H	CH	CH	C-3-C ₄ H ₃ O	CH	HBr	331-332
82	CH	H	CH	CH	C-Cl	N	-	228-229
83	CH	H	CH	CH	C-(4-F-C ₆ H ₄)	N	-	285-286
84	N	H	CH	C-NH ₂	CH	CH	ox.	144-145
85	N	H	CH	CH	C-4-C ₅ H ₄ N	CH	ox.	281-282
86	N	H	CH	CH	C-3-C ₄ H ₃ O	CH	ox.	310-311
87	N	H	CH	CH	2-C ₄ H ₄ N	CH	HBr	324-325

Les composés de la présente invention ont été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* 1994, **253**, 261 et par Hall et coll. dans *Brain Res.* 1993, **600**, 127.

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 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.

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 µl de cette suspension 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/B™ préalablement traités avec de la polyéthylénimine, 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, puis on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

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

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427. On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucre 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 15 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 μ l de cette suspension membranaire à 37 °C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du 25 composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37 °C, à l'obscurité, en présence de 50 μ l de [3 H] α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 μ l de tampon HEPES 20 mM, polyéthylénimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ 30 préalablement traités pendant 3 h avec de la polyéthylénimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4 °C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de 35 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 IC_{50} ,

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

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se 5 situent entre 0,005 et 0,15 μM .

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

10

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

15

Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au 20 syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la 25 maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un 30 traitement curatif ou symptomatique des pathologies neurodégénératives aiguës telles que les accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des pathologies neurodégénératives chroniques comme la maladie d'Alzheimer. Ils peuvent aussi être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : 35 schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

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

benzodiazepines.

On sait, par ailleurs, que l'activation des récepteurs nicotiniques vasculaires stimule la prolifération des 5 cellules endothéliales et musculaires lisses artérielles, réduit leur apoptose, et accroît la formation des tubes capillaires *in vitro*. *In vivo*, ces effets se traduisent par une action angiogénique bien documentée dans des modèles d'ischémie des membres inférieurs. La nicotine administrée 10 chroniquement augmente la densité capillaire, le diamètre des artères collatérales, et la perfusion sanguine dans le muscle squelettique ischémisé. Les effets angiogéniques et artériogéniques de la nicotine apparaissent concomitamment à l'augmentation du recrutement des monocytes, et sont médiés 15 en partie par la libération de facteurs angiogéniques comme le monoxyde d'azote, et le VEGF (vascular endothelial growth factor). Par son activité angiogénique, la nicotine, appliquée en topique, accélère la cicatrisation cutanée chez les animaux diabétiques.

20 Compte-tenu des activités résumées ci-dessus, les indications thérapeutiques sont le traitement de l'ischémie des membres inférieurs, de l'artérite oblitrante des membres inférieurs (PAD : peripheral arterial disease), de l'ischémie cardiaque (angor stable), de l'infarctus du 25 myocarde, de l'insuffisance cardiaque, du déficit de cicatrisation cutanée des patients diabétiques, des ulcères variqueux de l'insuffisance veineuse.

Pour chacune des pathologies pré-citées, le traitement se fera avec l'agent nicotinique seul et/ou en association avec 30 les médicaments de référence indiqués dans la pathologie. »

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

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

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

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, 10 des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires.

Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.

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

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

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

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

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granula-

tion sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou 5 retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence 10 acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de 15 dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des 20 suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des 25 suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

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

Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou

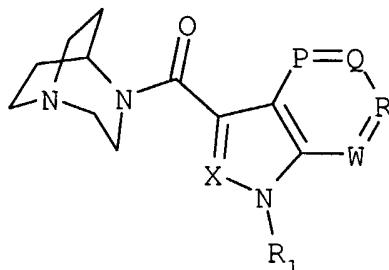
hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques 5 et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale 10 (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé de formule générale (I)

5



(I)

10

dans laquelle

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

15 P représente de formule générale C-R₃;
 Q représente de formule générale C-R₄;
 R représente de formule générale C-R₅;
 W représente de formule générale C-R₆;
 ou bien l'un des symboles P, Q, R et W représente un atome
 20 d'azote,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle,R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle,

25 R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₇R₈, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇C(=O)NR₈R₉, -NR₇C(=O)OR₈, -NR₇S(=O)₂NR₈R₉, -OR₇, -OC(=O)R₇, -OC(=O)OR₇, -OC(=O)ONR₇R₈, -OC(=O)SR₇, -OS(=O)₂R₇, -C(=O)OR₇, -C(=O)R₇, -C(=O)NR₇R₈, -SR₇, -S(=O)R₇, -S(=O)₂R₇, -S(=O)₂NR₇R₈, (C₆-C₁₁) aryle ou (C₃-C₁₂) hétéroaryl éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆) alkyles, (C₁-C₆) alcoxy,

30 35 nitro, amino, trifluorométhyles, cyano, ou de formules générales -NR₇R₈ ou -OR₇, R₇, R₈, et R₉ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle linéaire ou branché, un groupe (C₂-C₆) alcényle linéaire ou

ramifié, ou un groupe (C_2 - C_6)alcynyle linéaire ou ramifié ou un groupe (C_3 - C_8)cycloalkyle, (C_4 - C_8)cycloalcényle, ou un groupe hétérocycloalkyle ayant 3 à 8 atomes dans le cycle ou un groupe (C_5 - C_{11})bicycloalkyle, (C_7 - C_{11})bicycloalcényle,

5 hétérobicycloalkyle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, bicyclohétéroalcényle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, (C_6 - C_{11})aryle ou hétéroaryle ayant 5 à 12 atomes dans le cycle,

R_7 , R_8 et R_9 peuvent être éventuellement substitués,

10 indépendamment l'un de l'autre, par un atome d'halogène, ou un groupe (C_1 - C_6)alkyle, (C_1 - C_6)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale $-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}C(=O)OR_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-OR_{10}$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)OR_{10}$,

15 $-OC(=O)ONR_{10}R_{11}$, $-OC(=O)SR_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)NR_{10}R_{11}$, $-SR_{10}$, $-S(=O)R_{10}$, $-S(=O)_2R_{10}$, $-S(=O)_2NR_{10}R_{11}$,

R_{10} , R_{11} et R_{12} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1 - C_6)alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C_2 - C_6)alcényle linéaire ou

20 ramifié, ou un groupe (C_2 - C_6)alcynyle linéaire ou ramifié ou un groupe (C_3 - C_8)cycloalkyle, (C_4 - C_8)cycloalcényle, ou un groupe hétérocycloalkyle ayant 3 à 8 atomes dans le cycle ou un groupe (C_5 - C_{11})bicycloalkyle, (C_7 - C_{11})bicycloalcényle, hétérobicycloalkyle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle,

25 bicyclohétéroalcényle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, (C_6 - C_{11})aryle ou hétéroaryle ayant 5 à 12 atomes dans le cycle,

R_{10} , R_{11} et R_{12} peuvent être éventuellement substitués, indépendamment l'un de l'autre, par un atome d'halogène, ou

30 un groupe (C_1 - C_6)alkyle, (C_1 - C_6)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou $-NR_{13}R_{14}$, $-NR_{13}C(=O)R_{14}$, $-NR_{13}C(=O)NR_{14}R_{15}$, $-NR_{13}C(=O)OR_{14}$, $-NR_{13}S(=O)_2NR_{14}R_{15}$, $-OR_{13}$, $-OC(=O)R_{13}$, $-OC(=O)OR_{13}$, $-OC(=O)ONR_{13}R_{14}$, $-OC(=O)SR_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-SR_{13}$, $-S(=O)R_{13}$,

35 $-S(=O)_2R_{13}$, $-S(=O)_2NR_{13}R_{14}$,

R_{13} , R_{14} et R_{15} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1 - C_6)alkyle linéaire ou ramifié, un groupe (C_2 - C_6)alcényle linéaire ou ramifié, ou un groupe (C_2 - C_6)alcynyle linéaire ou ramifié, ou

un groupe (C_3-C_8) cycloalkyle, (C_4-C_8) cycloalcényle, ou un groupe hétérocycloalkyle ayant 3 à 8 atomes dans le cycle, ou un groupe (C_5-C_{11}) bicycloalkyle, (C_7-C_{11}) bicycloalcényle, hétérobicycloalkyle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle,

5 bicyclohétéroalcényle ayant 5 à 11 atomes dans le cycle, (C_6-C_{11}) aryle ou hétéroaryle ayant 5 à 12 atomes dans le cycle, et

10 R_3 et R_4 , ou R_4 et R_5 , ou R_5 et R_6 , peuvent former ensemble, et avec les deux atomes de carbone qui les portent, un autre cycle aromatique ou hétéroaromatique ayant 6 atomes dans le cycle, éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi ceux définis pour R_7 , R_8 et R_9 , à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

15 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un groupe de formule générale $C-R_2$.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que P, Q, R et W représentent chacun, respectivement, un groupe 20 de formule générale $C-R_3$, $C-R_4$, $C-R_5$ et $C-R_6$.

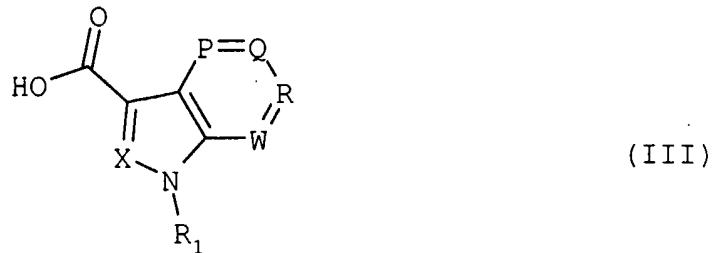
4. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'un des symboles P, Q, R et W représente un atome d'azote.

25 5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un atome d'azote.

6. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que P, Q, R et W représentent chacun, respectivement, un groupe 30 de formule générale $C-R_3$, $C-R_4$, $C-R_5$ et $C-R_6$.

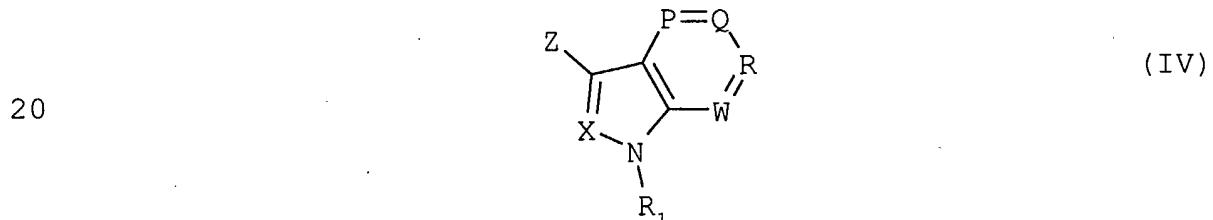
7. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'un des symboles P, Q, R et W représente un atome d'azote.

35 8. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un composé de formule générale (III)



10 dans laquelle X, P, Q, R, W et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1, en présence d'un agent de couplage et dans un solvant, éventuellement après une étape préalable de transformation de la fonction acide carboxylique en fonction chlorure d'acide.

9. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1,4-15 diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un composé de formule générale (IV)



25 dans laquelle X, P, Q, R, W et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1 et Z représente un atome de brome ou d'iode, en présence de monoxyde de carbone, d'un catalyseur au palladium et d'une base, dans un solvant.

30 10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 et un excipient.