(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 809 731**

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **00 06977**

(51) Int Cl[7] : **C 07 D 487/18,** A 61 K 31/551, A 61 P 25/00 // (C 07 D 487/18, 243:00, 211:04)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 31.05.00.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 07.12.01 Bulletin 01/49.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *SANOFI-SYNTHELABO Société anonyme* — FR.

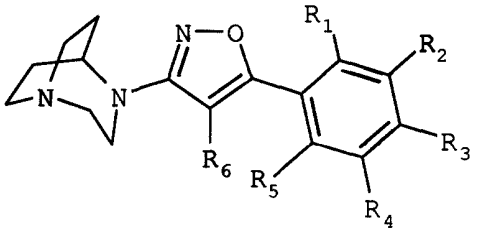
(72) **Inventeur(s) :** GALLI FREDERIC, LECLERC ODILE et LOCHEAD ALISTAIR.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :**

(54) DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO-[3.2.2] NONANE-PHEYLISOXAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) Composés répondant à la formule générale (I)



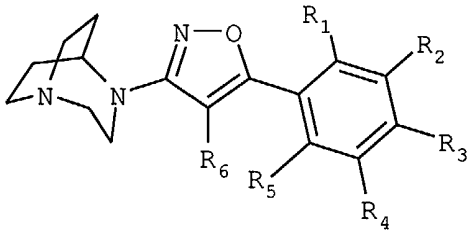
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy ou phényle, deux de ces substituants en positions adjacentes pouvant également représenter ensemble un groupe méthylènedioxy, et R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle.

Application en thérapeutique.

FR 2 809 731 - A1

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

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)



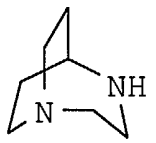
(I)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou phényle, deux de ces substituants en positions adjacentes pouvant également représenter ensemble un groupe méthylènedioxy, et

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6)alkyle.

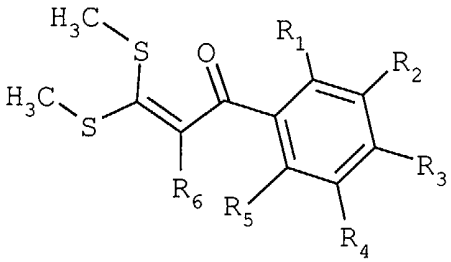
Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) en faisant réagir le 1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonane, de formule (II),

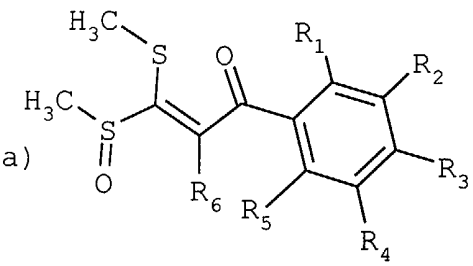


(II)

avec un composé de formule générale (IIIa) ou (IIIb)

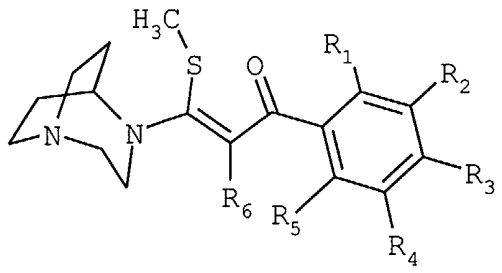


(IIIa)



(IIIb)

dans lesquelles R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus, puis en cyclisant le composé de formule générale (IV)



(IV)

ainsi obtenu, avec de l'hydroxylamine.

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

Les composés de formule générale (IIIb) sont accessibles à partir des précurseurs bis-méthylthio (IIIa), dont la synthèse est décrite dans la littérature, par exemple dans *Tetrahedron* 1976, **32**, 1779, ou par analogie avec cette synthèse.

L'étape de cyclisation avec l'hydroxylamine est décrite dans *Synthesis*, 1989, 20.

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

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 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 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°1).
Bromhydrate de 4-(5-phénylisoxazol-3-yl)-1,4-diazabicyclo_[3.2.2]nonane 2:1.

1.1. 1-Phényl-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one.
Dans un ballon de 250 ml on introduit 16,5 g (172 mmoles) de tertiobutylate de sodium en suspension dans 50 ml de toluène et 30 ml de *N,N*-diméthylformamide. On refroidit le milieu à 4°C pour ajouter lentement un mélange de 10 g (86 mmoles) d'acétophénone et 5,1 ml (86 mmoles) de sulfure de carbone. On laisse la température remonter jusqu'à l'ambiante et agite pendant 15 h.
On refroidit à nouveau à 4°C et ajoute lentement 10,7 ml (172 mmoles) d'iodométhane et on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 1 h, puis au reflux pendant 2 h. On verse le mélange sur de la glace et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On obtient 11,5 g de produit sous forme de solide.
Point de fusion : 94-95°C.

1.2. 1-Phényl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.
Dans un ballon de 100 ml on introduit 11 g (49 mmoles) de 1-(phényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one en solution dans 20 ml d'éthanol et 2,06 g (16 mmoles) de 1,4-diazabicyclo_[3.2.2]nonane, et on chauffe le mélange à 70°C pendant 3 h. On le refroidit à 4°C, on filtre précipité formé et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.
On obtient 2,3 g de produit sous forme d'huile.

1.3. Bromhydrate de 4-(5-phénylisoxazol-3-yl)-1,4-diaza_bicyclo[3.2.2]nonane 2:1
Dans un ballon de 100 ml on introduit 1,3 g (4,3 mmoles) de 1-phényl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)_

prop-2-èn-1-one dans 40 ml de toluène et 40 ml d'acide acétique. On ajoute ensuite une solution de 1,2 g (17,2 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,2 g (14,6 mmoles) d'acétate de sodium dans 5 ml d'eau et 10 ml d'éthanol, et on chauffe le mélange au reflux pendant 24 h. On élimine les solvants sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient 0,45 g de produit sous forme d'huile que l'on met en solution dans 10 ml d'acétone pour ajouter 0,7 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 5,7 N dans l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par filtration ; on obtient 0,5 g de produit.

Point de fusion : 253-255°C.

Exemple 2 (Composé N°4).

Bromhydrate de 4-[5-(3-méthylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

2.1. 1-(3-Méthylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one.

Dans un ballon de 250 ml on introduit 7,2 g (74 mmoles) de tertiobutylate de sodium en suspension dans 40 ml de toluène et 20 ml de *N,N*-diméthylformamide. On refroidit le milieu à 4°C pour ajouter lentement un mélange de 5 g (37 mmoles) de 3-méthylacétophénone et 2,2 ml (37 mmoles) de sulfure de carbone. On laisse la température remonter jusqu'à l'ambiante et on agite pendant 15 h.

On refroidit à nouveau à 4°C, on ajoute lentement 4,6 ml (74 mmoles) d'iodométhane et on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 1 h puis au reflux pendant 2 h. On verse le mélange sur de la glace et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.

On obtient 8,9 g de produit sous forme de solide.

Point de fusion : 81-82°C.

2.2. 1-(3-Méthylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)-prop-2-én-1-one.

Dans un ballon de 250 ml on introduit 8,6 g (36 mmoles) de 1-(3-méthylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one en solution dans 100 ml de chloroforme. On refroidit le mélange à 4°C et on ajoute 8,9 g (36 mmoles) d'acide 3-chloroperbenzoïque par fractions et on agite le mélange à température ambiante pendant 15 h.

On concentre le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 70/30 jusqu'à 80/20 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.

On obtient 3,8 g de produit sous forme de solide.

Point de fusion : 126-127°C.

2.3. 1-(3-Méthylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one

Dans un ballon de 100 ml on introduit 2,1 g (8,25 mmoles) de 1-(3-méthylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one en solution dans 50 ml d'éthanol et 0,35 g (2,8 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et on chauffe le mélange à 70°C pendant 1,5 h et on le refroidit à 4°C.

On sépare le précipité formé par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient 0,77 g de produit sous forme d'huile.

2.4. Bromhydrate de 4-[5-(3-méthylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

Dans un ballon de 100 ml on introduit 0,54 g (1,7 mmoles) de 1-(3-méthylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one dans 15 ml de toluène et 15 ml d'acide acétique. On ajoute ensuite une solution de 0,47 g (6,8 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,56 g (6,8 mmoles) d'acétate de sodium dans 5 ml d'eau et 10 ml d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.

On évapore les solvants sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en

éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.
On obtient 0,3 g de produit sous forme d'huile que l'on met en solution dans 5 ml d'acétone pour ajouter 0,37 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 5,7 N dans l'acide acétique.
On collecte les cristaux obtenus par filtration et on obtient 0,35 g de produit.
Point de fusion : 238-241°C.

Exemple 3 (Composé N°3).
Bromhydrate de 4-[5-(3-trifluorométhylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

3.1 1-(3-Trifluorométhylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one
On obtient ce composé à partir de 3-trifluorométhylacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.
Point de fusion : 88-89°C.

3.2 1-(3-Trifluorométhylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.
On obtient ce composé à partir de 1-(3-trifluorométhylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.
Point de fusion : 124-125°C.

3.3 1-(3-Trifluorométhylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.
On obtient ce composé partir de 1-(3-trifluorométhylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.3.
On obtient le composé sous forme d'huile.

3.4. Bromhydrate de 4-[5-(3-trifluorométhylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.
On obtient le composé à partir de 1-(3-trifluorométhylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4.
Point de fusion : 233-234°C.

Exemple 4 (Composé N°5).
Bromhydrate de 4-[5-(3-méthoxyphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 1:1.

4.1 1-(3-Méthoxyphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one.
On obtient ce composé à partir de 3-méthoxyacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.
Point de fusion : 59-60°C.

4.2 1-(3-Méthoxyphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)-prop-2-én-1-one.
On obtient ce composé à partir de 1-(3-méthoxyphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.
Point de fusion : 119-121°C.

4.3 1-(3-Méthoxyphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one.
On obtient ce composé à partir de 1-(3-méthoxyphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.3. On obtient le produit sous forme d'huile.

4.4 Bromhydrate de 4-[5-(3-méthoxyphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 1:1.
On obtient ce composé à partir de 1-(3-méthoxyphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4.
Point de fusion : 240-242°C.

Exemple 5 (Composé N°6).
4-[5-(2-Bromophényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]-nonane.

5.1 1-(2-Bromophényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one.
On obtient ce composé à partir de 2-bromoacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.
Point de fusion : 135-136°C.

5.2 1-(2-Bromophényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(2-bromophényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.

On obtient le produit sous forme de solide amorphe.

5.3 1-(2-Bromophényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(2-bromophényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.3. On obtient le produit sous forme d'huile.

5.4 4-[5-(2-Bromophényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo_[3.2.2]nonane.

On obtient ce composé à partir de 1-(2-bromophényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4, mais le produit est isolé à l'état de base libre.

Point de fusion : 107-108°C.

Exemple 6 (Composé N°7).

Bromhydrate de 4[5-(4-fluorophényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

6.1 1-(4-Fluorophényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one

On obtient ce composé à partir de 4-fluoroacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.

Point de fusion : 87-89°C.

6.2 1-(4-Fluorophényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)_prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-fluorophényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.

Point de fusion : 145-146°C.

6.3 1-(4-Fluorophényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-fluorophényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.3. On obtient le produit sous forme d'huile.

6.4 Bromhydrate de 4-[5-(4-fluorophényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-fluorophényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4.

Point de fusion : 236-238°C.

Exemple 7 (Composé N°10).

Bromhydrate de 4-[5-(4-méthylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

7.1 1-(4-Méthylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 4-méthylacétophénone par la méthode décrite dans l'étape 2.1.

Point de fusion : 103-104°C.

7.2 1-(4-Méthylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)-prop-2-èn-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-méthylphényl)-3,3-bis(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.2.

Point de fusion : 170-172°C.

7.3 1-(4-Méthylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-én-1-one.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-méthylphényl)-3-(méthylsulfinyl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.3.

On obtient le produit sous forme d'huile.

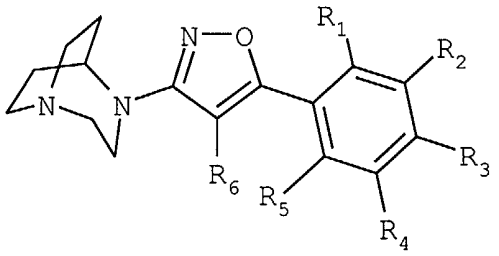
7.4 Bromhydrate de 4-[5-(4-méthylphényl)isoxazol-3-yl]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

On obtient ce composé à partir de 1-(4-méthylphényl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-(méthylthio)prop-2-èn-1-one par la méthode décrite dans l'étape 2.4.

Point de fusion : 283-289°C.

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

Tableau



(I)

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	Sel	Pf °C
1	H	H	H	H	H	H	HBr 2:1	253-255
2	Cl	H	H	H	H	H	HBr 1:1	253-254
3	H	CF_3	H	H	H	H	HBr 2:1	233-234
4	H	CH_3	H	H	H	H	HBr 2:1	238-241
5	H	OCH_3	H	H	H	H	HBr 1:1	240-242
6	Br	H	H	H	H	H	-	107-108
7	H	H	F	H	H	H	HBr 2:1	236-238
8	CH_3	H	H	H	H	H	HBr 2:1	227-232
9	H	H	OCH_3	H	H	H	HBr 2:1	224-230
10	H	H	CH_3	H	H	H	HBr 2:1	283-289
11	H	OCF_3	H	H	H	H	HBr 2:1	210-213
12	OCH_3	H	H	H	H	H	HBr 2:1	201-202
13	H	H	C_6H_5	H	H	H	HBr 2:1	291-294
14	OCH_3	H	H	H	OCH_3	H	HBr 2:1	174-175
15	H	OCH_2O		H	H	H	HBr 2:1	245-248

Légende

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, et "HBr" désigne un bromhydrate ; le rapport molaire acide:base est indiqué en regard.

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

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 Marks et Collins dans *Mol. Pharmacol.* 1982, **22**, 554 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.

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

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 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 [^{3}H]α-bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 µl de tampon HEPES 20 mM. 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. On détermine la liaison non spécifique en présence de α-bungarotoxine à 1 µM ; 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.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,02 et 0,5 µM.

Les composés de la présente 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.
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 [^{3}H]-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 polyéthylènimine, 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 [^{3}H]-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 sont de l'ordre de 10 µM.

Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands sélectifs pour les sous-unités α_7 par rapport aux sous-unités $\alpha_4\beta_2$ du récepteur nicotinique.

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.
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 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 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 traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux. Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.
Ils peuvent prévenir les symptomes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

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 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, intraocculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, 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 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 cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxy_ propylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol, le 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 fusion à chaud.
Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par

du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe 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, granulation 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 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 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 dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de mêmes qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des 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 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.

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

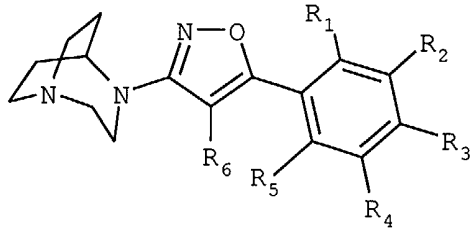
ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

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 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 (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications.

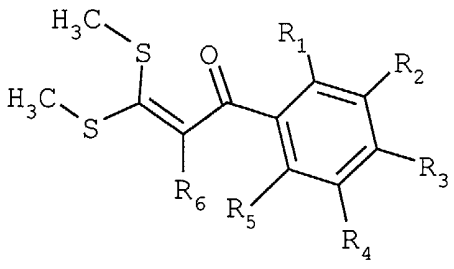
1. Composé répondant à la formule générale (I)



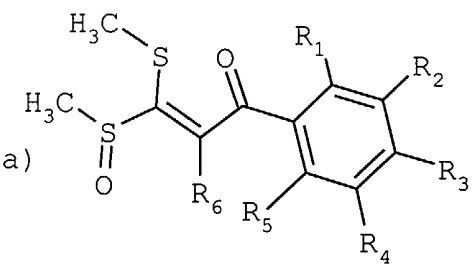
(I)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou phényle, deux de ces substituants en positions adjacentes pouvant également représenter ensemble un groupe méthylènedioxy, et
R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6)alkyle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. 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 (IIIa) ou (IIIb)

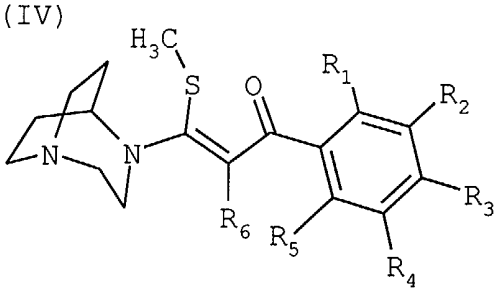


(IIIa)



(IIIb)

dans lesquelles R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1, puis on cyclise le composé de formule générale (IV)



(IV)

ainsi obtenu obtenu, avec de l'hydroxylamine.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

2809731

N° d'enregistrement national

FA 587647
FR 0006977

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) * abrégé; revendication 1 * ---	1,3	C07D487/18 A61K31/511 A61P25/00
A	EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 mars 1989 (1989-03-15) * revendications 1,9 * -----	1,3	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)

C07D
A61K
A61P

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
29 janvier 2001	Alfaro Faus, I

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)