



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2006/08/07
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2007/02/22
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2008/02/04
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2006/001912
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2007/020344
 (30) Priorité/Priority: 2005/08/12 (FR0508528)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 471/18* (2006.01),
A61K 31/439 (2006.01), *A61P 25/00* (2006.01)

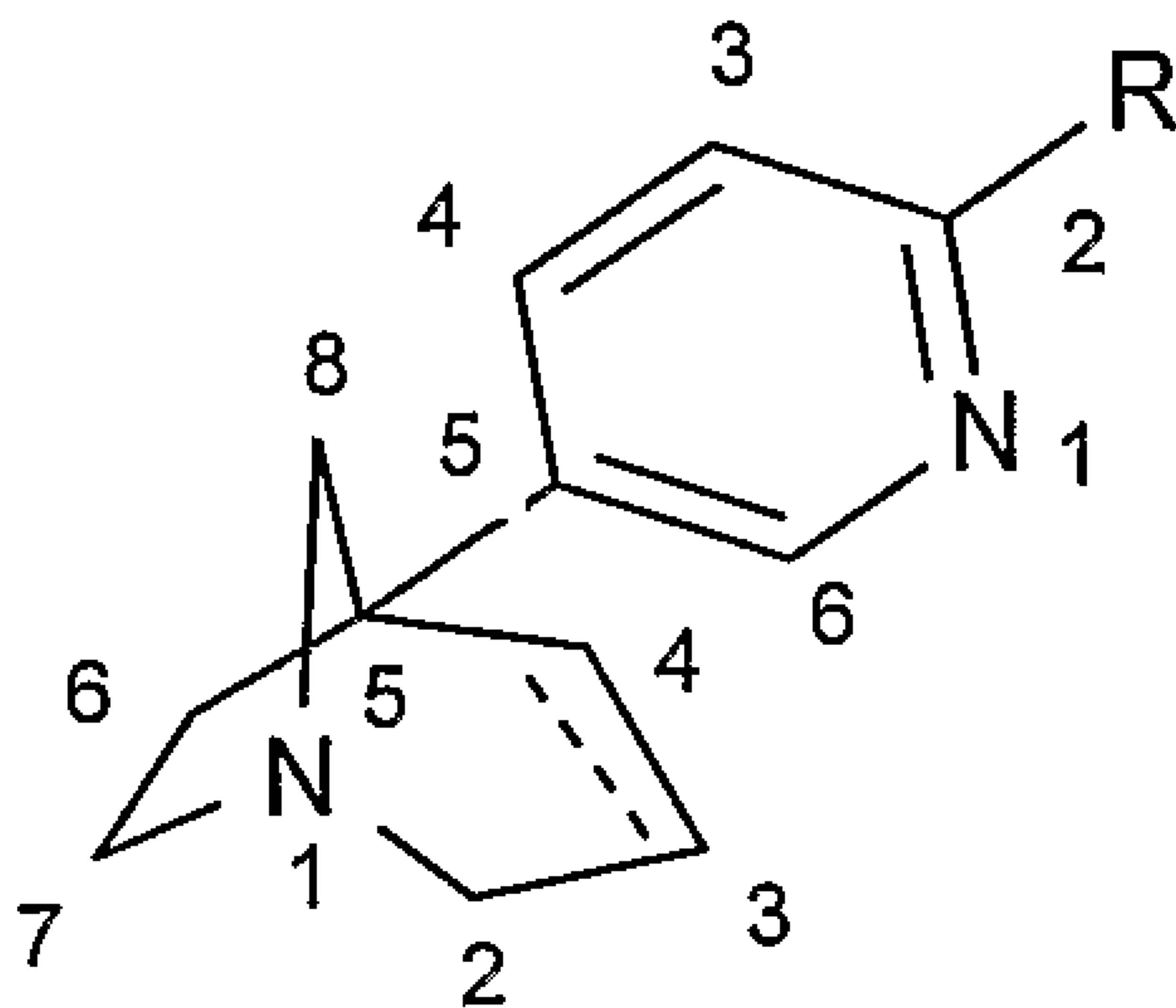
(71) Demandeur/Applicant:
SANOFI-AVENTIS, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
GALLI, FREDERIC, FR;
LECLERC, ODILE, FR;
LOCHEAD, ALISTAIR, FR;
VACHE, JULIEN, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVATIVES OF 5-PYRIDINYL-1-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME IN

(54) Title: DERIVES DE D-PYRIDINYL-1-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, A LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

The invention relates to compounds having general formula (I), wherein R represents a group that is selected from pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, said group being optionally substituted by one or more groups selected from among halogen atoms, groups (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino or di(C₁-C₆)alkylamino, with a single or double carbon-carbon bond between positions 3 and 4 of the azabicyclooctane ring; in the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or a solvate. The invention also relates to the method of preparing said compounds and to the use of same in therapeutics.

(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 février 2007 (22.02.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/020344 A1(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/18 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/001912

(22) Date de dépôt international : 7 août 2006 (07.08.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

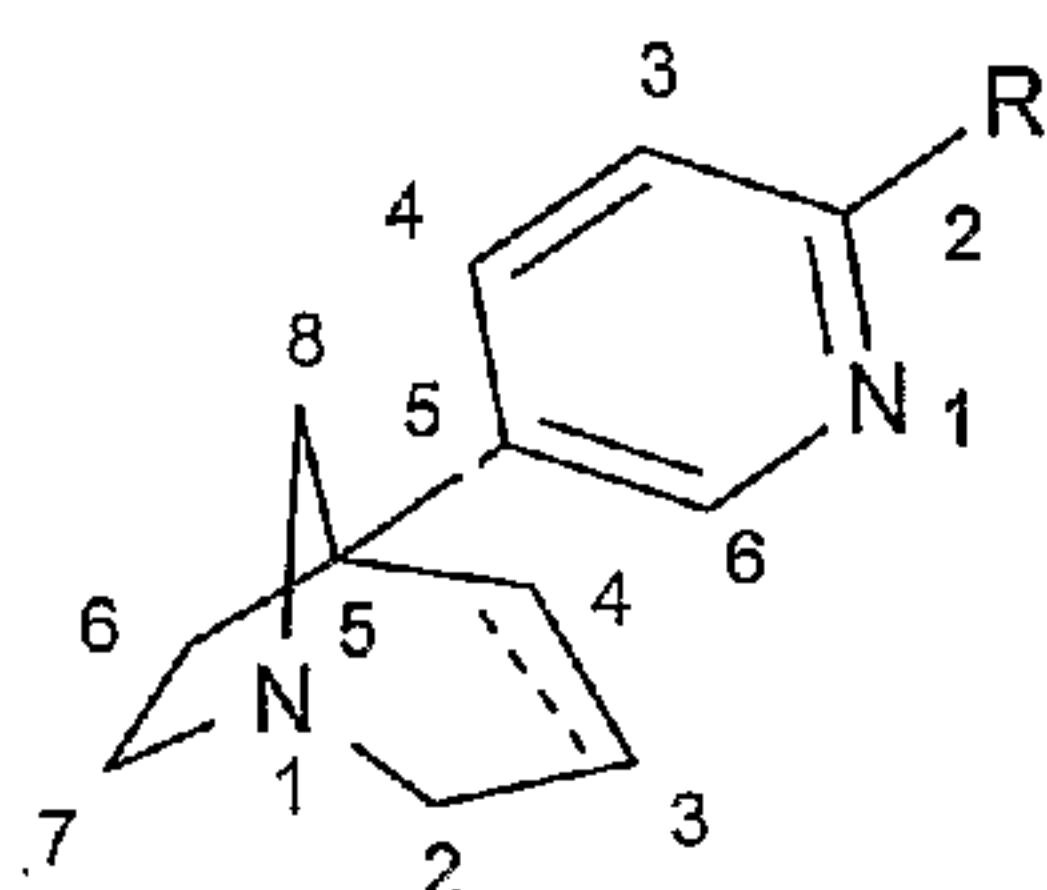
(30) Données relatives à la priorité :
0508528 12 août 2005 (12.08.2005) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GALLI,
Frédéric [FR/FR]; 6 avenue de Rueil, F-92420 Vaucres-
son (FR). LECLERC, Odile [FR/FR]; 11 rue Winston
Churchill, F-91300 Massy (FR). LOCHEAD, Alistair
[FR/FR]; 95 rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont
(FR). VACHE, Julien [FR/FR]; 2 Rue Du Grand Prieuré,
F-75011 Paris (FR).(74) Mandataire : SANOFI-AVENTIS; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.(54) Title: DERIVATIVES OF 5-PYRIDINYL-1-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, PREPARATION METHOD THEREOF AND
USE OF SAME IN THERAPEUTICS(54) Titre : DÉRIVÉS DE δ-PYRIDINYL-i-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, A LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICA-
TION EN THÉRAPEUTIQUE

(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having general formula (I), wherein R represents a group that is selected from pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, said group being optionally substituted by one or more groups selected from among halogen atoms, groups (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino or di(C₁-C₆)alkylamino, with a single or double carbon-carbon bond between positions 3 and 4 of the azabicyclooctane ring; in the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or a solvate. The invention also relates to the method of preparing said compounds and to the use of same in therapeutics.(57) Abrégé : L'invention concerne les composés de formule générale (I) (I) dans laquelle R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino ; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2007/020344 A1

DÉRIVÉS DE 5-PYRIDINYL-1-AZABICYCLO[3.2.1]OCTANE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

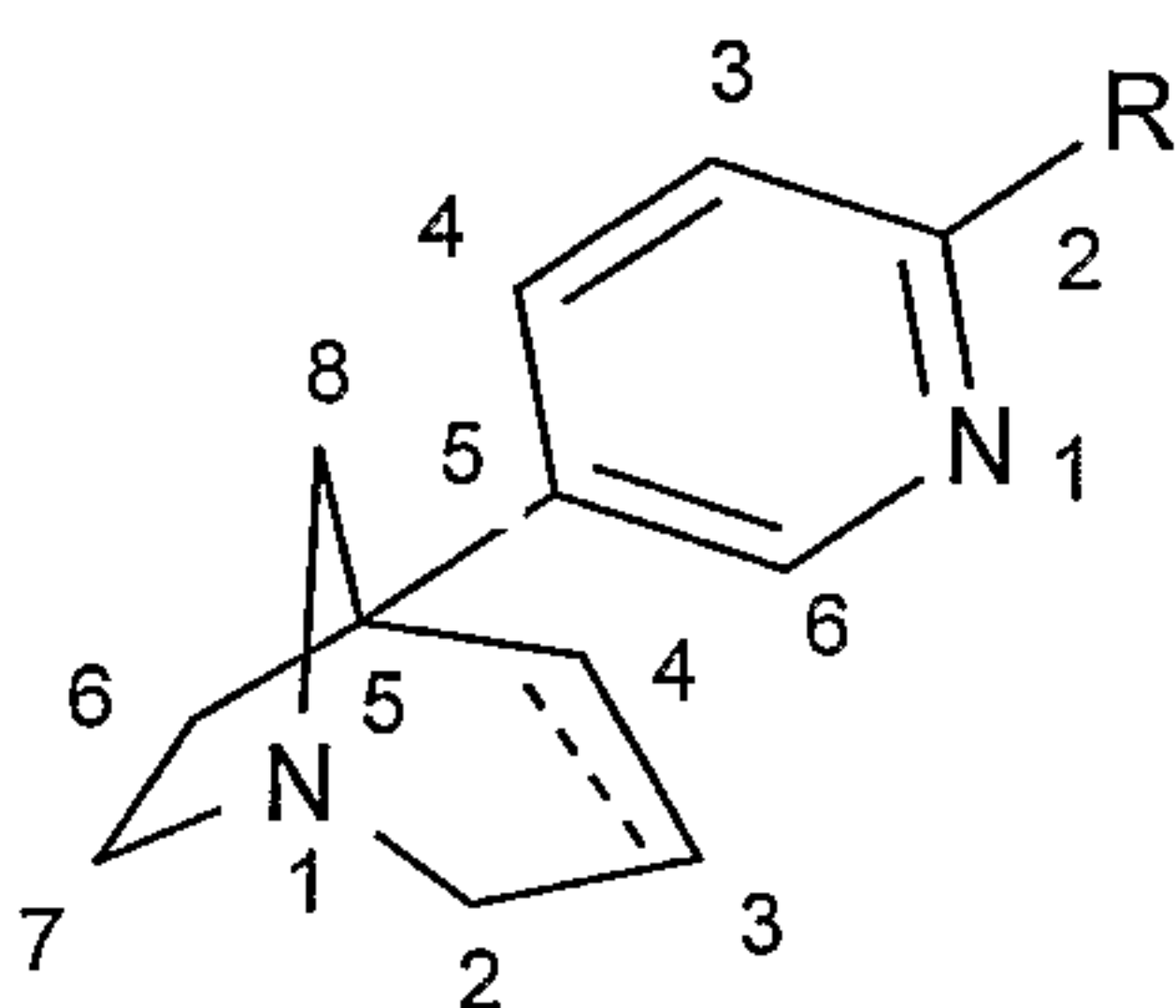
La présente invention se rapporte à des dérivés de 5-pyridinyl-1-azabicyclo[3.2.1]octane, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

On connaît déjà des composés dérivés de 5-pyridinyl-1-azabicyclo[3.2.1]octane, décrits dans le document WO03/057697, affins *in vitro* pour les récepteurs nicotiques du type $\alpha_4\beta_2$ et α_7 .

Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer des produits affins pour les récepteurs nicotiques et sélectifs vis-à-vis des récepteurs nicotiques contenant la sous-unité α_7 .

L'invention répond à ce but en proposant des composés nouveaux, qui présentent une bonne affinité pour les récepteurs nicotiques et une bonne sélectivité vis-à-vis des récepteurs nicotiques contenant la sous-unité α_7 .

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



(I)

dans laquelle :

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino ;

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double.

Par ailleurs, l'atome de carbone en position 5 du cycle azabicyclo[3.2.1]octane est asymétrique, de sorte que les composés de l'invention peuvent exister sous forme de deux énantiomères ou de mélange de ces derniers. Ces énantiomères ainsi que leurs

mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

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

- 5 Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I), font également partie de l'invention.

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

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

- 15 - un atome d'halogène : un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle dont le groupe alkyle est tel que précédemment
20 défini.

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

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle,
25 oxadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement méthyle ; et

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double.

30

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

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant
35 éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement méthyle, isobutyle ou *n*-propyle ; et

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double.

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

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino,
10 (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino ; et

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double.

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

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement méthyle ; et

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple
20 ou double.

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

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle,
25 oxadiazolyle, thiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement méthyle, isobutyle ou *n*-propyle ; et

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple
ou double.

30

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

R représente un groupe pyrazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy,
35 amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino ;

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple

ou double.

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

R représente un groupe pyrazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
(C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement méthyle, isobutyle ou *n*-propyle ;

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple
ou double.

10

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

R représente un groupe pyrazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
(C₁-C₆)alkyle, plus particulièrement méthyle, isobutyle ou *n*-propyle ;

15 la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est
simple.

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

- 20 - 5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
 - 5-[2-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
 - 5-[2-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-ène ;
 - 5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-ène ;
 - 5-[2-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène
 25 - 5-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène
 - 5-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
 - 5-[2-(1*H*-imidazol-1-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
 - 5-[2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
 - 5-[2-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
 30 - 5-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
 - 5-[2-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
 - 5-[2-(1,3-oxazol-2-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
 - 5-[2-(thiazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
 - 5-[2-(pyrazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
 35 - 5-[2-(2-méthyl-thiazol-5-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
 - 5-[2-(tétrazol-5-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;

- 5-[2-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(1-n-propyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat ;
à l'état d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères.

5

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de
10 déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 1991.

On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors
15 d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

20

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par un procédé illustré selon le schéma 1 suivant.

On effectue une réaction d'addition sur l'anion lithié d'un composé hétérocyclique de formule générale (III), dans laquelle Z représente un atome de brome et W représente un
25 atome d'halogène, en présence du 3-oxo-1-azabicyclo[2.2.2]octane, de formule (II). L'anion lithié du composé hétérocyclique de formule générale (III) est obtenu par échange halogène - métal avec un dérivé alkyllithium.

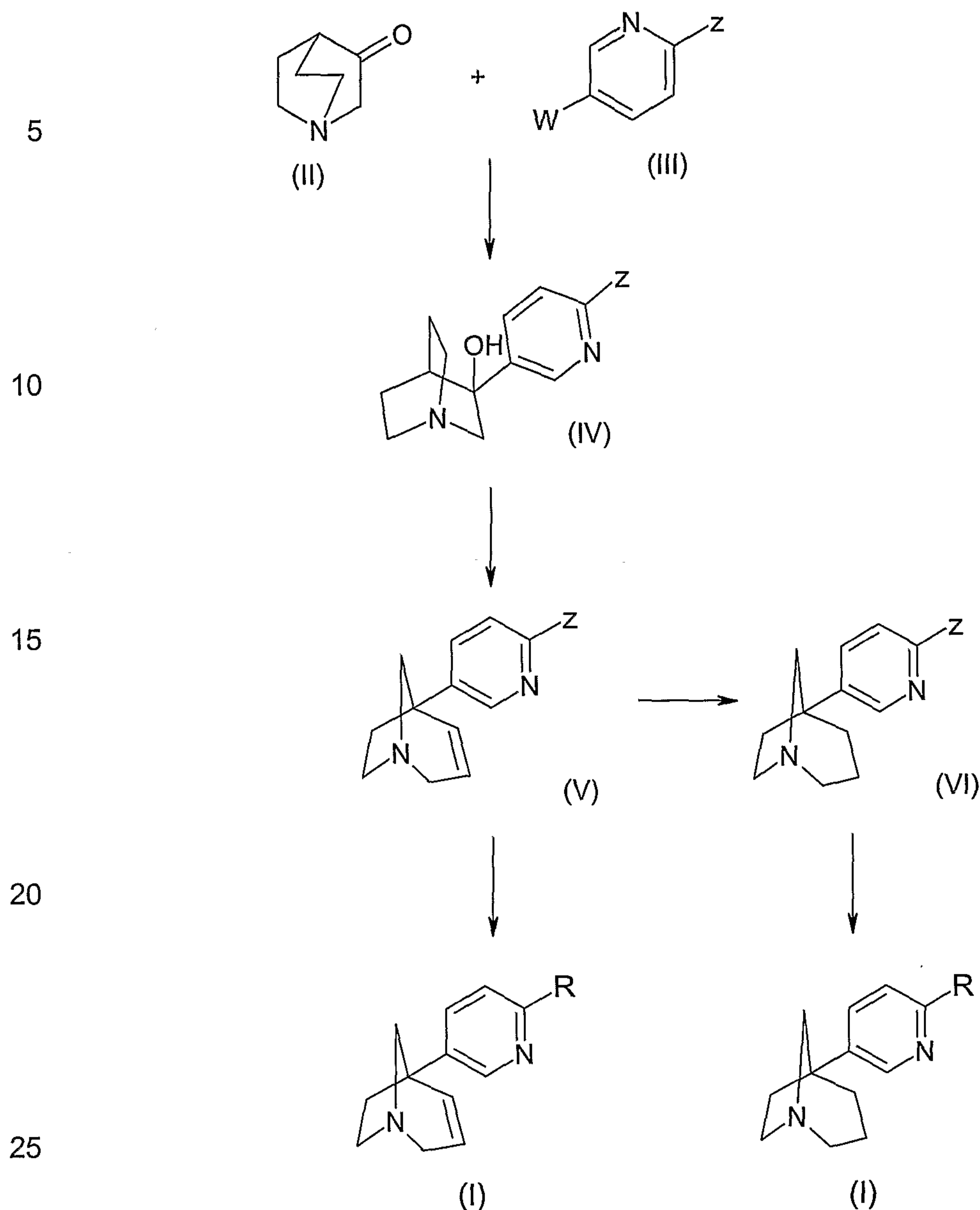
On obtient le composé de formule (IV) qui lorsqu'il est traité en milieu acide à chaud conduit au composé de formule (V).

30 L'hydrogénation catalytique de la double liaison conduit au composé de formule (VI).

Les composés de formule générale (I), dans laquelle la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est double et R représente un groupe pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle ou tétrazolyle éventuellement substitué, sont obtenus à partir du composé
35 de formule (V) dans laquelle Z représente un atome de brome.

6

Schéma 1



Les composés de formule générale (I), dans laquelle la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple et R représente un groupe pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle ou tétrazolyle éventuellement substitué, sont obtenus à partir du composé de formule (VI) dans laquelle Z représente un atome de brome.

Le substituant R peut ainsi être introduit sur le composé de formule (V) ou (VI) dans laquelle Z représente un atome de brome selon toutes méthodes connues de l'homme du métier, telles que par exemple :

- avec un acide boronique de formule $R-B(OH)_2$ dans laquelle R est tel que défini dans la

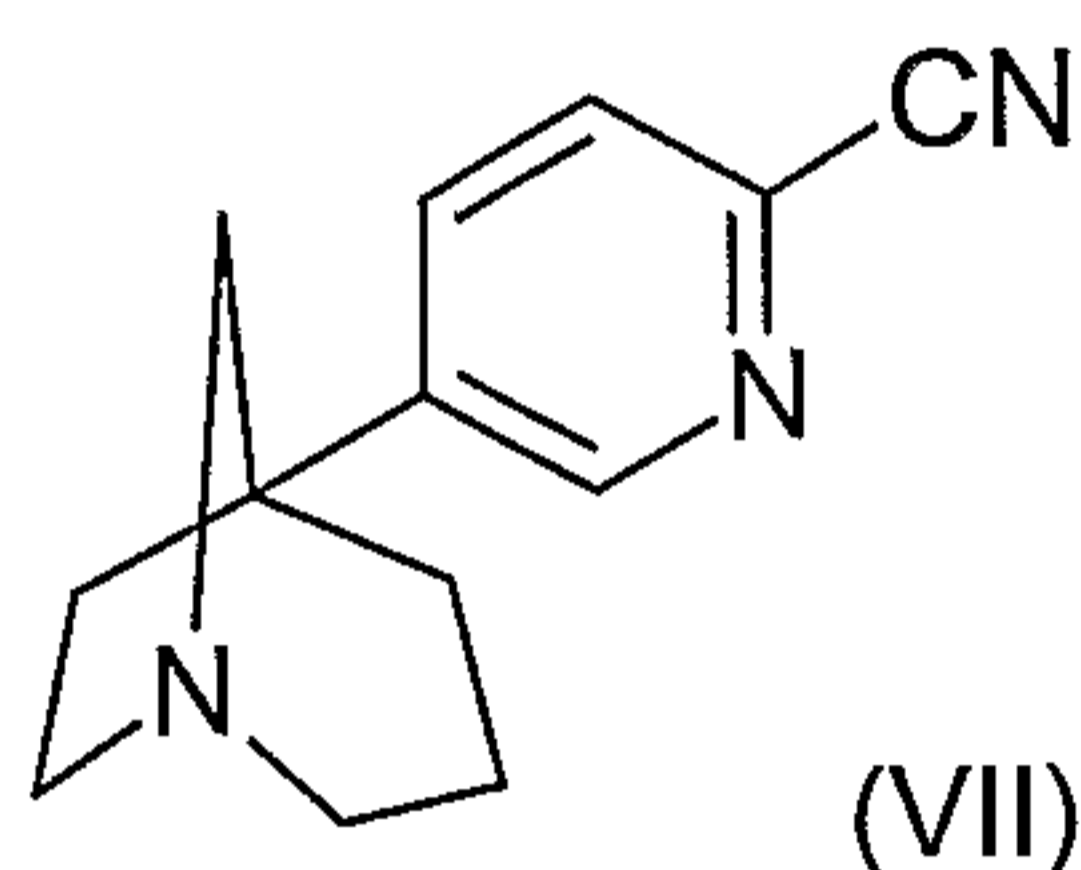
formule générale (I), en présence d'un catalyseur au palladium, par exemple le tétrakistriphénylphosphine palladium ;

- avec un composé de formule R-H dans laquelle R est tel que défini dans la formule générale (I), en présence d'une base forte, par exemple l'hydrure de sodium, dans un
5 solvant, par exemple le diméthylformamide ;

- avec un dérivé stanneux de formule R-Sn[(CH₂)₃CH₃]₃ dans laquelle R est tel que défini dans la formule générale (I), en présence d'un catalyseur au palladium, par exemple le bis(triphénylphosphino)dichloropalladium ;

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

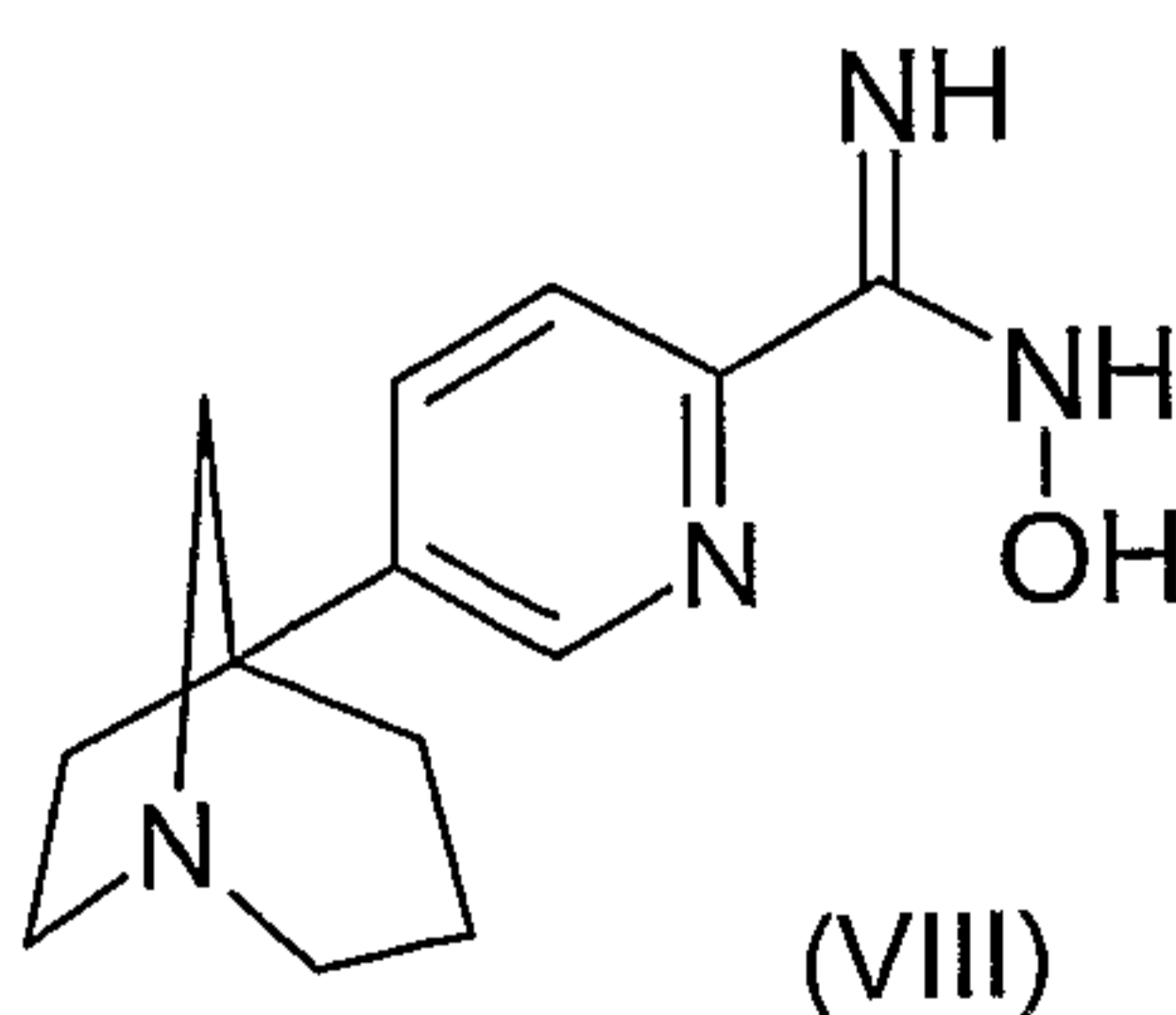
Les composés de formule générale (I) dans laquelle la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple et R représente un groupement
15 triazolyle, oxadiazolyle ou tétrazolyle éventuellement substitué peuvent également être préparés à partir du composé de formule (VII).



Par exemple :

- lorsque R représente un groupement triazolyle, le composé de formule (I) peut être
20 obtenu à partir du composé de formule (VII) en présence d'une base forte, telle qu'une solution de méthylate de sodium, et d'hydrazide formique dans un solvant tel que le méthanol.

- lorsque R représente un groupement oxadiazolyle, le composé de formule (I) peut être
obtenu en deux étapes à partir du composé de formule (VII),
25 transformé tout d'abord en N-hydroxy-carboxamidine de formule (VIII)



par exemple en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu basique,
le composé de formule (VIII) ainsi obtenu réagissant ensuite avec l'anhydride acétique

dans un solvant tel que la pyridine pour donner le composé de formule (I) attendu.

- lorsque R représente un groupement tétrazolyle, le composé de formule (I) peut être obtenu à partir du composé de formule (VII) en présence d'azoture de sodium et de chlorure d'ammonium dans un solvant tel que le diméthylformamide.

- 5 Le composé de formule (VII) est préparé à partir du composé de formule (VI), dans laquelle Z représente un atome de brome, en présence par exemple de cyanure de potassium et de tétrakis(triphénylphosphino)-palladium dans un solvant tel que le diméthylformamide.
- 10 La préparation du composé de formule (V) dans laquelle R représente un atome de brome est décrit dans WO 03057697.

Le 3-oxo-1-azabicyclo[2.2.2]octane de formule (II) est disponible dans le commerce.

- 15 Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou sont accessibles par des méthodes décrites dans la littérature.

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

20

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (IV), (V), (VI), (VII) et (VIII). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule générale (I).

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

Exemple 1 (composé N°1)

(-)-Bromhydrate (2 : 1) de 5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane

5 **1.1** bromhydrate (1 :1) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane

Dans un flacon d'hydrogénation, on introduit 1,95 g (7,354 mmoles) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (WO03057697) dans 40 ml de méthanol, puis 195 mg d'oxyde de platine sont mis en suspension. Le milieu est agité à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 26 psi pendant 45 min. On
10 filtre le milieu réactionnel sur terre de diatomées et on élimine le solvant par évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque dans les proportions 95/5/0,5. On obtient 1,4 g de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane sous forme d'huile cireuse.

15 Le sel de bromhydrate (1 :1) du 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane est ensuite obtenu par addition d'1 équivalent d'une solution 5,7 N d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. On obtient 1,82 g de produit attendu.

1.2 (+) et (-)-bromhydrates (1 :1) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane

20 Le mélange racémique de bromhydrate (1 :1) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, obtenu à l'étape 1.1, est dédoublé par chromatographie liquide sur support chiral de façon à obtenir les énantiomères dextrogyre et lévogyre, respectivement, le (+)-bromhydrate (1 :1) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane et le (-)-bromhydrate (1 :1) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-
25 azabicyclo[3.2.1]octane.

(+)-Bromhydrate (1 : 1) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane : $[\alpha_D^{20}] = +24,4^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

(-)-Bromhydrate (1 : 1) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane : $[\alpha_D^{20}] = -23,1^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

30

1.3 (-)-Bromhydrate (2 : 1) de 5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo-[3.2.1]-octane

Dans un ballon tricol de 10 ml on introduit successivement 0,162 g (0,78 mmole) d'acide 1-méthyl-4-pyrazolylboronique, 0,160 g (0,6 mmole) de (-)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-
35 azabicyclo[3.2.1]octane (obtenu par réaction du (-)-bromhydrate (1 :1) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, préparé à l'étape 1.2, avec une solution

aqueuse saturée de carbonate de sodium), en solution dans 3 ml de toluène et 0,3 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 0,035 g (0,03 mmole) de tétrakis(triphénylphosphino)palladium et 0,6 ml d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium et on chauffe le mélange à 105°C pendant 18 h. On le refroidit à température ambiante, on évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu dans 10 ml de chloroforme et on filtre sur terre de diatomées. 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 ammoniac dans les proportions 95/5/0,5. On obtient 0,15 g de (-)-5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-aza-bicyclo-[3.2.1]-octane que l'on dissout dans 2 ml d'alcool isopropylique pour ajouter 0,196 ml d'une solution d'acide bromhydrique 5,7N dans l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par filtration et on les sèche sous vide.

On obtient 0,163 g de produit.

Point de fusion : 259-261°C.

15 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8.50 (1H, s); 8.45 (1H, s); 8.15 (1H, s); 8.10 (1H, d); 7.95 (1H, d); 4.00 (3H, s); 3.85-3.10 (6H, m); 2.50-1.80 (6H, m).

$[\alpha_D^{20}] = -24,4^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

Le composé n°2 a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1.

20 Les composés 3 et 4 ont été préparés selon la méthode décrite dans l'exemple 1, à partir de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (WO03057697).

Les composés n°12, 13 et 15 ont été préparés selon la méthode décrite dans l'exemple 1, à partir de (+)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, obtenu selon l'étape 1.2.

25

Exemple 2 (composé N°24)

(+)-(S,S)-Dibenzoyl tartrate (1 :1) de 5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo-[3.2.1]-octane

30 **2.1** (+/-)-5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-aza-bicyclo-[3.2.1]-octane (composé N°28)

Dans un ballon tricol de 250 ml on introduit successivement 7,08 g (34,06 mmoles) d'acide 1-méthyl-4-pyrazolylboronique, 7,0 g (26,20 mmoles) de (+/-)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, obtenu selon l'étape 1.1 de l'exemple 1, en solution dans 35 140 ml de toluène et 14 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 1,82 g (1,57 mmole) de

tétrakis(triphénylphosphino)palladium et 26,20 ml (52,40 mmoles) d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium et on chauffe le mélange à 90°C pendant 12 h.

Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, versé dans 50 ml d'eau, extrait deux fois par du chloroforme et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate
5 de sodium, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 95/5/0,5. On obtient 5,30 g de produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle.

Point de fusion : 138-140°C.

10 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8.37 (1H, d); 8.19 (1H, s); 7.90 (1H, s); 7.58 (1H, dd); 7.50 (1H, dd); 3.87 (3H, s); 3.09-2.60 (6H, m); 2.21-1.31 (6H, m).

2.2 (+)-(S,S)-Dibenzoyl tartrate (1:1) de 5-[2-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-aza-bicyclo-[3.2.1]-octane

15 Dans un ballon de 250 ml on dissout 9,70 g (36,15 mmoles) de (+/-)-5-[2-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-aza-bicyclo-[3.2.1]-octane, obtenu à l'étape 2.1, dans 100 ml d'éthanol, on additionne 13,08 g (36,51 mmoles) d'acide (S,S)-dibenzoyl tartrique, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 minutes et concentré sous pression réduite.

20 Le solide résultant est dissout dans 50 ml d'éthanol puis chauffé au reflux jusqu'à dissolution totale. Le milieu est lentement ramené à température ambiante. Les cristaux obtenus sont filtrés puis séchés sous vide pour conduire à 7,10 g du composé désiré avec une pureté optique de 95,4%. Ces derniers sont recristallisés dans les conditions décrites ci-dessus, dans 25 ml d'éthanol pour conduire à 5,54 g de (+)-(S,S)-Dibenzoyl
25 tartrate (1:1) de 5-[2-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-aza-bicyclo-[3.2.1]-octane sous forme de cristaux blancs avec une pureté optique de 98,8%.

Point de fusion : 156-158°C.

$[\alpha_D^{20}] = +78,5^\circ$ (c = 0,558, CH₃OH)

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8.39 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.90-7.78 (m, 4H);
30 7.65-7.35 (m, 8H); 5.60 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.62-2.96 (m, 8H); 2.54-1.65 (m, 6H).

Exemple 3 (composé N°5)

Bromhydrate (1 : 1) de 5-[2-(-1H-imidazol-1-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène

35 Dans un ballon tricol de 10 ml on introduit 0,64 g (9,42 mmoles) d'imidazole en solution

dans 3 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,415 g (10,4 mmoles) d'hydrure de sodium en dispersion à 60% dans l'huile et on agite à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est alors additionné à une solution de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (WO03057697) (0,5 g, 1,89 mmole) dans la diméthylformamide et le milieu réactionnel est chauffé à 85°C pendant 15 heures puis à 110°C pendant 24 heures et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 ml de chloroforme et 10 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite à nouveau par 10 ml de chloroforme et les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 95/5/0,5. On obtient 0,235 g de 5-[2-(-1*H*-imidazol-1-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène que l'on dissout dans 3 ml d'alcool isopropylique pour additionner 0,327 ml d'une solution d'acide bromhydrique 5,7N dans l'acide acétique. Les cristaux formés sont collectés par filtration et séchés sous vide.

Point de fusion : 233-235°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8.55 (1H, s); 8.50 (1H, s); 8.05 (1H, d); 7.95 (1H, s); 7.85 (1H, d); 7.15 (1H, s); 6.15 (1H, d); 5.75 (1H, dt); 4.20-4.10 (1H, d); 4.00-3.40 (5H, m); 2.80-2.60 (1H, t); 2.45-2.30 (1H, t).

Le composé n°8 a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3, à partir de (-)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, obtenu selon l'étape 1.2 de l'exemple 1.

Le composé n°11 a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 3, à partir de (+)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, obtenu selon l'étape 1.2 de l'exemple 1.

Exemple 4 (composé N°6)

Chlorhydrate (3 : 1) de 5-[2-(-1*H*-imidazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène

4.1 5-[2-(-1-triphénylméthyl-imidazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène

Dans un ballon tricol de 10 ml on introduit successivement 0,25 g (0,94 mmole) de 5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène (WO03057697) en solution dans 3 ml de tétrahydrofurane, 1,24 g (2,07 mmoles) de 1-triphénylméthyl-4-tributylstannyl imidazole

et 0,06 g (0,08 mmole) de bis(triphénylphosphino)dichloropalladium. Le mélange est alors chauffé à 85°C pendant 15 heures puis dilué dans 10 ml de chloroforme et 10 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium.

La phase aqueuse est extraite à nouveau par 10 ml de chloroforme et les phases
5 organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 97/3/0,3. on obtient 0,36 g de produit attendu sous forme de solide amorphe.

10

4.2 Chlorhydrate (3 : 1) de 5-[2-(-1*H*-imidazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène

Dans un ballon tricol de 10 ml on introduit 0,36 g (0,733 mmole) de 5-[2-(-1-triphénylméthyl-imidazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène, obtenu à l'étape
15 4.1, en solution dans 4 ml de méthanol. On ajoute ensuite 0,8 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6N dans l'alcool isopropylique et on chauffe le milieu réactionnel à 80°C pendant 3 heures. Le solvant est concentré sous pression réduite et le résidu est trituré dans l'éther diéthylique. Les cristaux obtenus sont collectés par filtration et séchés sous vide.

20 Point de fusion : 306-308°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 11.95 (1H, s); 9.20 (1H, s); 8.65 (1H, s); 8.40 (1H, s); 8.10 (1H, d); 8.00 (1H, d); 6.20 (1H, d); 5.75 (1H, dt); 4.15 (1H, d); 3.95-3.35 (5H, m); 2.80-2.60 (1H, t); 2.45-2.30 (1H, t).

25 Le composé n°7 a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 4, à partir de (-)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, obtenu selon l'étape 1.2 de l'exemple 1.

Le composé n°9 a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 4, à partir de (+)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, obtenu selon l'étape 1.2 de l'exemple
30 1.

Exemple 5 (composé N°10)

(-)-Chlorhydrate (2 : 1) de 5-[2-(-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane

35 **5.1** (-)-5-[2-(-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane

Dans un tricol de 25ml on introduit 1 g (5,7 mmoles) de 1-(diméthylaminosulfonyl)imidazole en solution dans 9 ml de tétrahydrofuranne. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C et on ajoute 4 ml d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane goutte à goutte en 20 minutes. On ajoute ensuite 0,73g (5,4 mmoles) de chlorure de zinc en solution dans 4 ml de tétrahydrofuranne. On agite en laissant la température remonter jusqu'à 20°C puis on ajoute successivement 1,5g (11,1 mmoles) de chlorure de zinc, 0,1g (0,09 mmole) de tetrakis(triphénylphosphino)palladium et 0,56g (2,1 mmoles) de (-)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane (préparé selon la méthode décrite à l'étape 1.2 de l'exemple 1), en solution dans 5 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est alors chauffé au reflux pendant 24 heures puis refroidi à température ambiante. On ajoute 30 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% et 50 ml de chloroforme. La phase aqueuse est extraite par du chloroforme puis les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange chloroforme, méthanol et ammoniacque dans les proportions 95/5/0,5 et utilisé tel que dans l'étape suivante.

5.2 (-)-Chlorhydrate (2 : 1) de 5-[2-(-1*H*-imidazol-2-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane

Le produit obtenu à l'étape 5.1 est mis en solution dans 10 ml de dioxanne et 1,5 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. Le milieu est agité à température ambiante pendant 2 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 30 ml de chloroforme et 30 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par du chloroforme et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est mis en solution dans 5ml d'alcool isopropylique et traité avec un excès d'acide chlorhydrique en solution dans l'alcool isopropylique. Les cristaux obtenus sont collectés par filtration et séchés sous vide. On obtient 0,23g de produit.

Point de fusion : 231-233°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 11.45 (1H, s); 8.75 (1H, s); 8.55 (1H, d); 8.05 (1H, d); 7.80 (2H, s); 3.75 (1H, d); 3.60-3.10 (5H, m); 2.55-1.75 (6H, m).

$[\alpha_D^{20}] = -34,2^\circ$ (c = 0,26, CH₃OH)

Le composé n°19 a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 5.

Le composé n°20 a été préparé selon la méthode décrite à l'étape 5.1 de l'exemple 5 suivie d'une étape de déprotection en milieu basique, en présence d'une solution isovolume d'hydroxyde de sodium aqueux à 35% et de dioxanne, à température
5 ambiante.

Les composés n°18 et 21 ont été préparés selon la méthode décrite à l'étape 5.1 de l'exemple 5.

Le composé n°14 a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 5, à partir de (+)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane, obtenu selon l'étape 1.2 de
10 l'exemple 1.

Exemple 6 (composé N°16)

(-)-Bromhydrate (2 : 1) de 5-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-
octane

15

6.1 (-)-(1-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)pyridine-2-carbonitrile

Dans un réacteur de 25 ml on introduit successivement 1,5 g (4,3 mmoles) de bromhydrate de (-)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane (préparé selon la méthode décrite à l'étape 1.2 de l'exemple 1), en solution dans 12 ml de
20 diméthylformamide, 0,42 g (6,46 mmoles) de cyanure de potassium et 5 g (4,3 mmoles) de tétrakis(triphénylphosphino)-palladium. Le mélange est ensuite chauffé à 90°C pendant 3 heures puis neutralisé par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par du chloroforme et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression
25 réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac dans les proportions 95/5/0,5. on obtient ainsi 0,705 g de produit attendu sous forme de solide amorphe.

**6.2 (-)-Bromhydrate (2 : 1) de 5-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo-
30 [3.2.1]-octane**

Dans un réacteur de 10 ml on introduit 0,22 g (1,03 mmole) de (-)-(1-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)pyridine-2-carbonitrile, obtenu à l'étape 6.1, en solution dans 3 ml de méthanol. On purge à l'argon et on ajoute ensuite 0,04 ml (0,26 mmole) d'une solution 5,25 N de méthylate de sodium dans le méthanol et, après 15 minutes
35 d'agitation à température ambiante, on ajoute 0,065 g (1,08 mmole) d'hydrazide formique. Le milieu est ensuite chauffé à 85°C pendant 24 heures et le solvant est

évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque dans les proportions 85/15/1,5. On obtient ainsi 0,155g de (-)-5-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo-[3.2.1]-octane que l'on traite par 0,19 ml d'une solution 5,7N d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. Les cristaux obtenus sont collectés par filtration et séchés sous vide.

Point de fusion : 215-217°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 10.15 (1H, s); 8.65 (1H, s); 8.40 (1H, s); 8.10 (1H, d); 7.95 (1H, d); 3.80-3.10 (6H, m); 2.30-1.75 (6H, m).

10 $[\alpha_D^{20}] = -19,9^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

Le composé n°22 a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 6, à partir de (+)-(1-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)pyridine-2-carbonitrile, lui-même obtenu à partir (+)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane (préparé selon la méthode décrite à l'étape 15 1.2 de l'exemple 1).

Exemple 7 (composé N°17)

(-)-Bromhydrate (1 : 1) de 5-[2-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo-[3.2.1]octane

20

7.1 (-)-5-(1-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-*N*-hydroxy-pyridine-2-carboxamidine

Dans un réacteur de 10 ml on introduit successivement 0,3 g (1,4 mmole) de (-)-(1-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)pyridine-2-carbonitrile, préparé selon la méthode décrite à l'étape 6.1 de l'exemple 5, 0,39 g (5,63 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 0,78 g 25 (5,65 mmoles) de carbonate de potassium et 5 ml d'alcool éthylique. Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures puis filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, le résidu repris dans 10 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite par du chloroforme et les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous vide. 30 On obtient ainsi 0,29 g de produit sous forme de solide amorphe.

7.2 (-)-Bromhydrate (1 : 1) de 5-[2-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane

Dans un réacteur de 10 ml on introduit 0,28 g (1,14 mmole) de (-)-5- 35 (azabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-*N*-hydroxypyridine-2-carboximidamide, préparé à l'étape 7.1,

en solution dans 10 ml de pyridine. On ajoute ensuite 0,1 ml (1,13 mmole) d'anhydride acétique et le milieu est agité à température ambiante pendant 15 heures puis chauffé à 110°C pendant 5 heures. Le solvant est concentré sous pression réduite et le résidu est repris par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est
 5 extraite par du chloroforme et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque dans les proportions 96/4/0,4. On obtient ainsi 0,077g de (-)-5-[2-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane que l'on solubilise dans 1 ml
 10 d'alcool isopropylique pour ajouter 0,05 ml d'une solution d'acide bromhydrique 5,7N dans l'acide acétique. Les cristaux obtenus sont collectés par filtration et séchés sous pression réduite.

Point de fusion : 321-323°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8.70 (1H, s); 8.05 (1H, d); 7.95 (1H, d); 3.80-3.20 (6H, m);
 15 3.70 (3H, s); 2.35-1.75 (6H, m).

$[\alpha_D^{20}] = -26,4^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

Exemple 8 (composé N°23)

(+)-5-[2-(2H-tétrazol-5-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane

20

Dans un réacteur de 10 ml on introduit successivement 0,350 g (4,64 mmoles) de (+)-(1-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)pyridine-2-carbonitrile (préparé selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 6.1 de l'exemple 6 à partir de (+)-5-(2-bromopyridin-5-yl)-1-azabicyclo[3.2.1]octane obtenu à l'étape 1.2 de l'exemple 1), 0,117 g (1,80 mmole)
 25 d'azoture de sodium, 0,022 g (0,4 mmole) de chlorure d'ammonium et 2 ml de diméthylformamide. Le mélange est ensuite chauffé à 80°C pendant 15 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans le méthanol à température ambiante. L'insoluble résultant est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en éluant
 30 par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniacque dans les proportions 80/20/2. On obtient ainsi 0,368 g de produit sous forme de cristaux.

Point de fusion : 319-321°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8.45 (1H, s); 7.95 (1H, d); 7.70 (1H, d); 3.60-3.10 (6H, m);
 2.45-1.70 (6H, m).

35 $[\alpha_D^{20}] = +25,2^\circ$ (c = 0,06, DMSO)

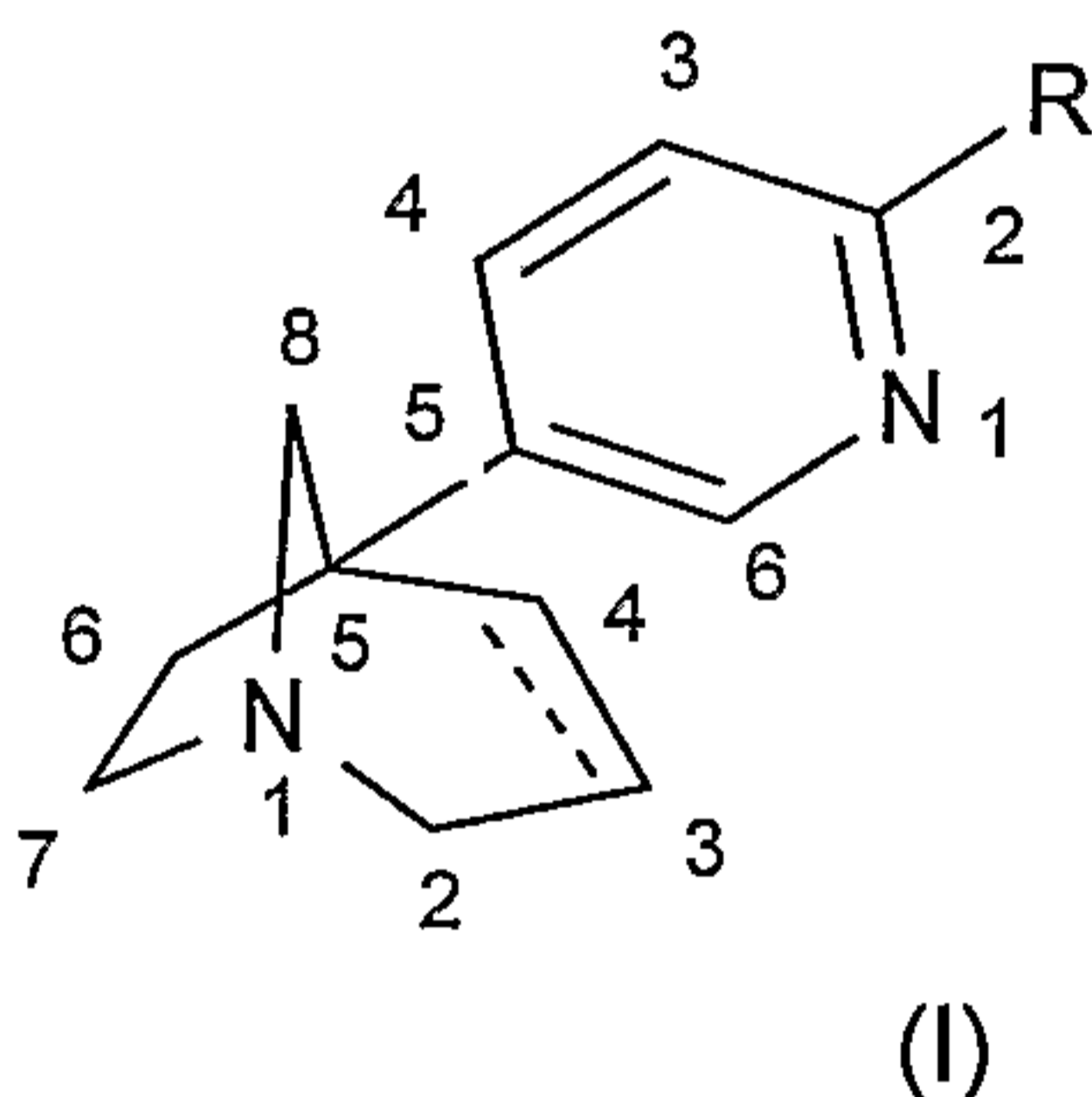
Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :

- dans la colonne "DL", "=" signifie que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est double, et "-" signifie que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple.
- dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate et "HCl" désigne un chlorhydrate. Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard ;
- 10 - dans la colonne $[\alpha_D^{20}]$ (CH₃OH), la valeur indiquée représente le pouvoir rotatoire du composé, la concentration en g/100ml dans le méthanol à laquelle cette mesure a été réalisée étant indiquée entre parenthèses ; les composés sans mention dans cette colonne sont des racémates.

15

Tableau 1

25



N°	DL	R	Sel	$[\alpha_D^{20}]$ (CH ₃ OH)	PF (°C) (Point de fusion)
1	-	1-CH ₃ -4-pyrazolyl	HBr 2:1	- 24,4 (c = 1)	259-261
2	-	4-pyrazolyl	HBr 1:1	-	293-295
3	=	4-pyrazolyl	HBr 2:1	-	322-324
4	=	1-CH ₃ -4-pyrazolyl	HBr 2:1	-	294-296
5	=	1-imidazolyl	HBr 1:1	-	233-235
6	=	4-imidazolyl	HCl 3:1	-	306-308
7	-	4-imidazolyl	HCl 3:1	-24,8 (c = 0,8)	292-294

N°	DL	R	Sel	$[\alpha_D^{20}]$ (CH ₃ OH)	PF (°C) (Point de fusion)
8	-	1-imidazolyl	HBr 1:1	- 14,2 (c = 0,9)	191-193
9	-	4-imidazolyl	HCl 2:1	+ 23,6 (c = 1)	288-290
10	-	2-imidazolyl	HCl 2:1	- 34,2 (c = 0,26)	231-233
11	-	1-imidazolyl	HBr 1:1	+ 22,2 (c = 1)	233-235
12	-	4-pyrazolyl	HBr 2:1	+ 23,6 (c = 1)	285-287
13	-	1-CH ₃ -4-pyrazolyl	HBr 2:1	+ 22,1 (c = 1)	247-249
14	-	2-imidazolyl	HBr 2:1	+ 18,3 (c = 1)	234-236
15	-	3,5-(CH ₃) ₂ -4-pyrazolyl	HBr 2:1	+ 19,6 (c = 1)	321-323
16	-	3-(1,2,4-triazolyl)	HBr 2:1	- 19,9 (c = 1)	215-217
17	-	3-(5-CH ₃ -1,2,4-oxadiazolyl)	HBr 1:1	- 26,4 (c = 1)	321-323
18	-	2-(1,3-oxazolyl)	-	- 37,5 (c = 0,4)	115-117
19	-	4-thiazolyl	HBr 1:1	- 27,7 (c = 1)	272-274
20	-	3-pyrazolyl	HBr 1:1	+ 23,8 (c = 0,38)	273-275
21	-	2-CH ₃ -5-thiazolyl	HBr 1:1	- 23,2 (c = 0,36)	267-269
22	-	3-(1,2,4-triazolyl)	HBr 2:1	+ 20,5 (c = 1)	215-217
23	-	5-tétrazolyl	-	+ 25,2 (c = 0,06)*	319-321
24	-	1-CH ₃ -4-pyrazolyl	(S,S)- Dibenzoyl tartrate 1:1	+78,5 (c = 0,558)	156-158
25	-	1-CH ₃ -4-pyrazolyl	-	+36,1 (c = 0,49)	142-144
26	-	1-CH ₃ -4-pyrazolyl	Fumarate 1:1	+ 17,4 (c = 0,55)	200-202

N°	DL	R	Sel	$[\alpha_D^{20}]$ (CH ₃ OH)	PF (°C) (Point de fusion)
27	-	1-CH ₃ -4-pyrazolyl	HCl 2:1	+ 29,4 (c = 0,48)	191-193
28	-	1-CH ₃ -4-pyrazolyl	-	-	138-140
29	-	1-isobutyl-4-pyrazolyl	HBr 2:1	- 24,7 (c = 1)	104-106
30	-	1-n-propyl-4-pyrazolyl	HBr 2:1	- 21,8 (c = 1)	190-192

* solvant : DMSO

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

5

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

10 On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4 °C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4 °C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes

15 d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

20 Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μ l 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 μ l de [³H]- α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 μ l de tampon HEPES 20 mM,

25 polyéthylèneimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 h avec de la polyéthylèneimine 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 μ M finale ; la liaison non spécifique représente environ 60 % de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé

5 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 0,001 et 1 μ M.

10 Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiques 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

15 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 TM 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

20 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 μ l de cette suspension membranaire à 4°C

25 pendant 120 min en présence de 100 μ l de [3 H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 μ l de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/B TM préalablement traités avec de la polyéthylèneimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non

30 spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 μ M ; 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, à des doses de 1 μ M et 10 μ M. Pour les composés les plus affins de l'invention, on calcule la CI_{50} , concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

35 Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,2 et 10 μ M.

Les données expérimentales de quelques composés spécifiques sont indiquées dans le tableau 2 qui suit.

Tableau 2

Composé N°	Cl ₅₀ α ₇ (μM)	Pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³ H]-cytisine à la dose de 1 μM, pour la sous unité α ₄ β ₂ (%)
11	0,083	36
14	0,099	45
9	0,3	24

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

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

Les Cl₅₀ des composés de l'invention se situent entre 1 et 10 μM.

25

Les résultats obtenus montrent que certains composés de l'invention sont des ligands
sélectifs pour la sous unité α₇ du récepteur nicotinique et que d'autres sont mixtes α₄β₂ et
α₇.

30 Ces résultats suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention

des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiques, notamment au niveau du système nerveux central.

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

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
15 neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie
tardive et l'hyperkinésie.

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

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 :
25 schizophrénie (symptômes positifs et/ou négatifs), troubles bipolaires, dépression,
anxiété, attaques de panique, troubles de l'attention avec hyperactivité, comportements
compulsifs et obsessionnels.

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

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

35

Par ailleurs les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement de

l'ischémie des membres inférieurs, de l'artérite oblitérante des membres inférieurs (PAD : peripheral arterial disease), de l'ischémie cardiaque (angor stable), de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque, du déficit de cicatrisation cutanée des patients diabétiques, des ulcères variqueux de l'insuffisance veineuse.

5

Les composés de l'invention peuvent aussi être utilisés pour le traitement des processus inflammatoires d'origines diverses, en particulier les inflammations concernant le système nerveux central.

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

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

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

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions
25 pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode
30 d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale,
35 intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme

unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

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

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

15

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

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.

25

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

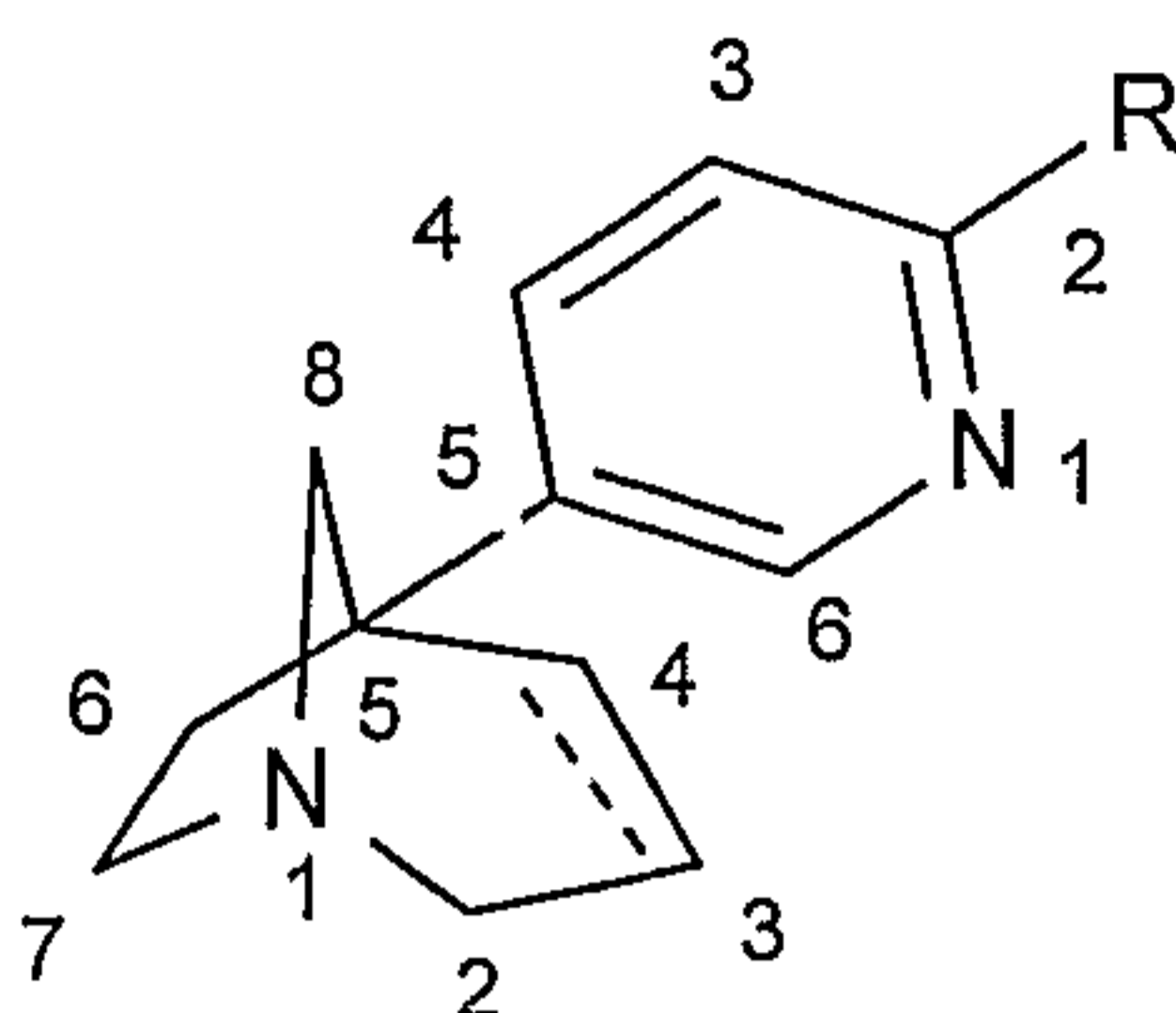
30

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

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)

5



15

(I)

dans laquelle :

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant
20 éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino ;

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double ;

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

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

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant
30 éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle ; et

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double ;

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

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

R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino,
40 (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino ; et

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double ;

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

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que R représente un groupe choisi parmi un pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle ; et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double ;

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

10

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R représente un groupe pyrazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino ;

15 la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double ;

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

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que

R représente un groupe pyrazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle ;

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ou double ;

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

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que

R représente un groupe pyrazolyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle ;

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple ;

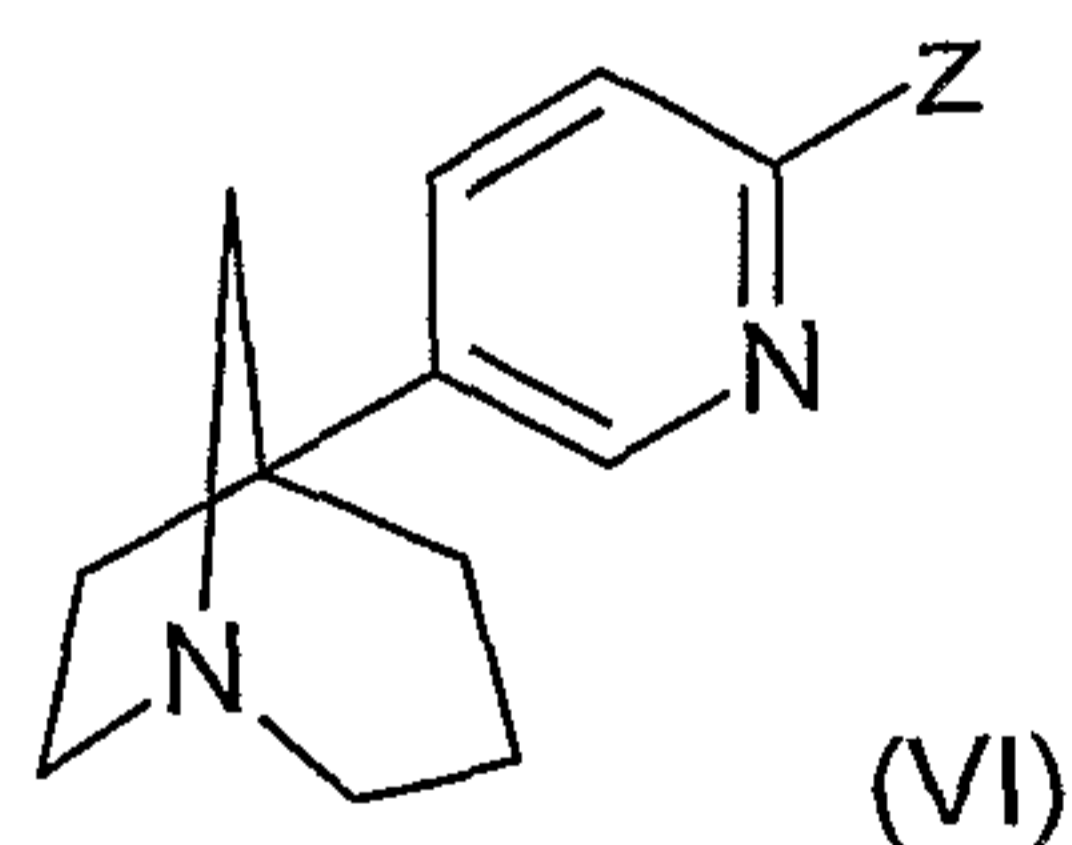
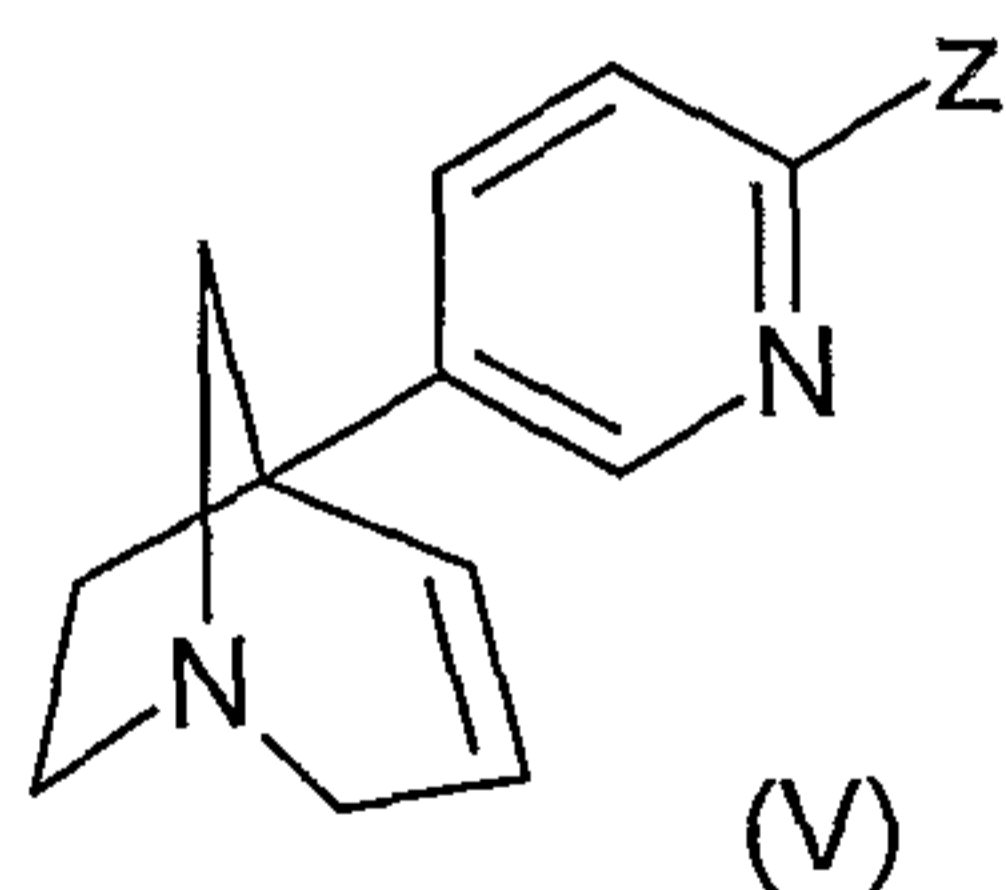
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

35 8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- 5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-ène ;
- 5-[2-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-ène ;
- 5 - 5-[2-(1-*H*-imidazol-1-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène
- 5-[2-(1-*H*-imidazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ène
- 5-[2-(1-*H*-imidazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
- 5-[2-(1-*H*-imidazol-1-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
- 5-[2-(1-*H*-imidazol-2-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
- 10 - 5-[2-(3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(1,3-oxazol-2-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(thiazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
- 15 - 5-[2-(pyrazol-3-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
- 5-[2-(2-méthyl-thiazol-5-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]octane
- 5-[2-(tétrazol-5-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(1-isobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane ;
- 5-[2-(1-*n*-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-5-yl]-1-azabicyclo[3.2.1]-octane;
- 20 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat ;
- à l'état d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (V) ou

25 (VI),



dans laquelle Z représente un atome de brome,

soit avec un acide boronique de formule R-B(OH)₂ dans laquelle R est tel que défini dans la formule générale (I), en présence d'un catalyseur au palladium ;

30 soit avec un composé de formule R-H dans laquelle R est tel que défini dans la formule générale (I), en présence d'une base forte dans un solvant ;

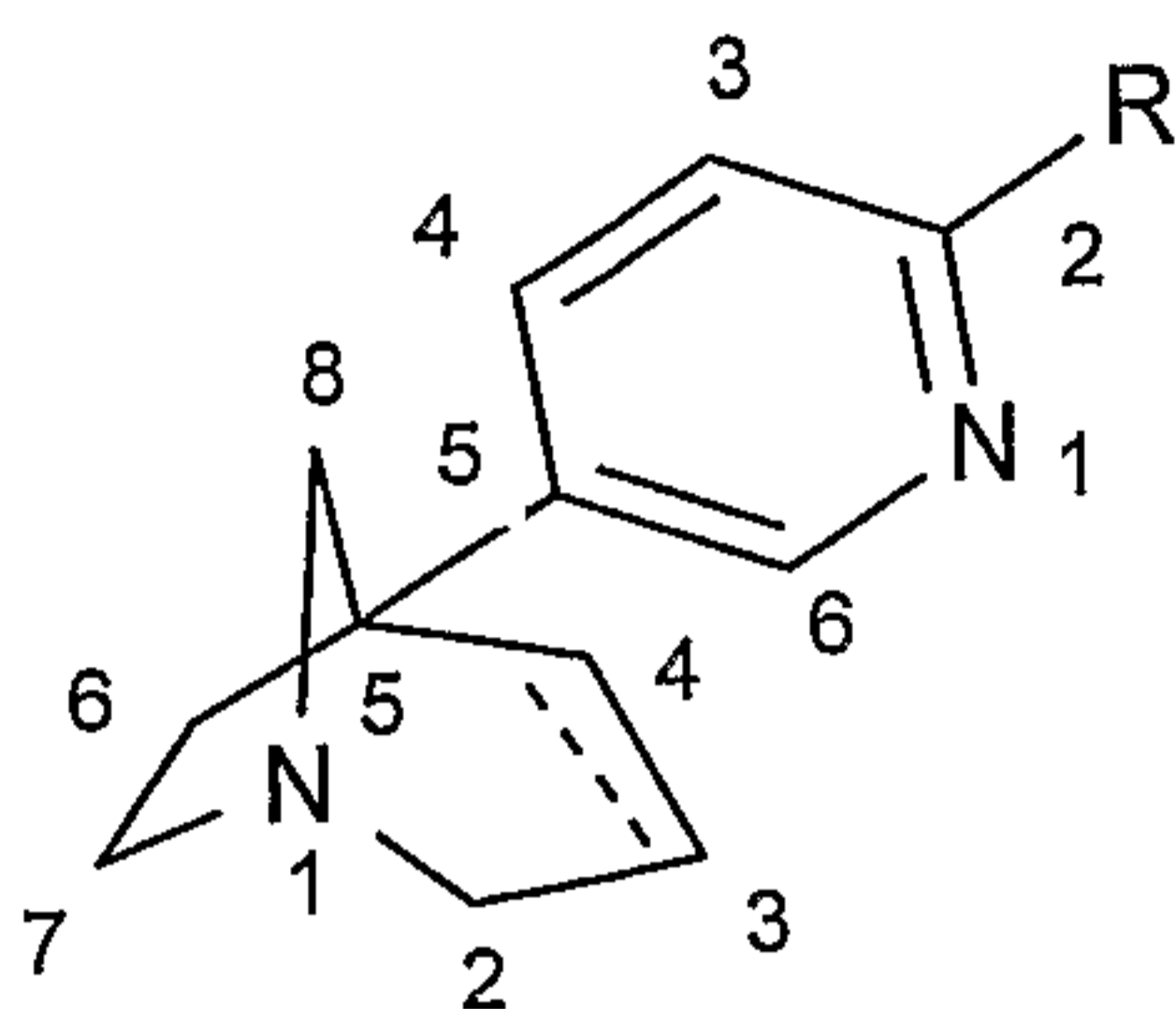
soit avec un dérivé stanneux de formule R-Sn[(CH₂)₃CH₃]₃ dans laquelle R est tel que

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

5

10. Procédé de préparation d'un composé de la formule (I)

10



(I)

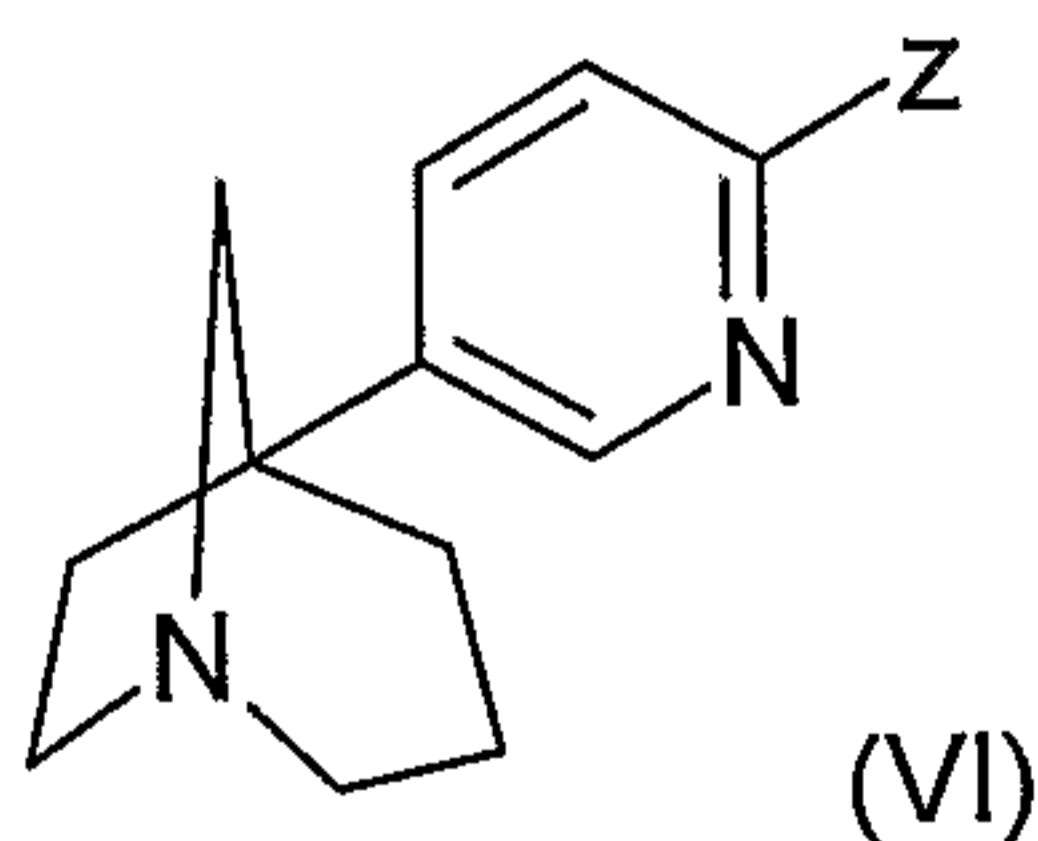
20 dans laquelle :

R représente un groupe choisi parmi un triazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino ou di(C₁-C₆)alkylamino ;

25 la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du cycle azabicyclooctane est simple,

caractérisé en ce que

- on fait réagir un composé de formule (VI)

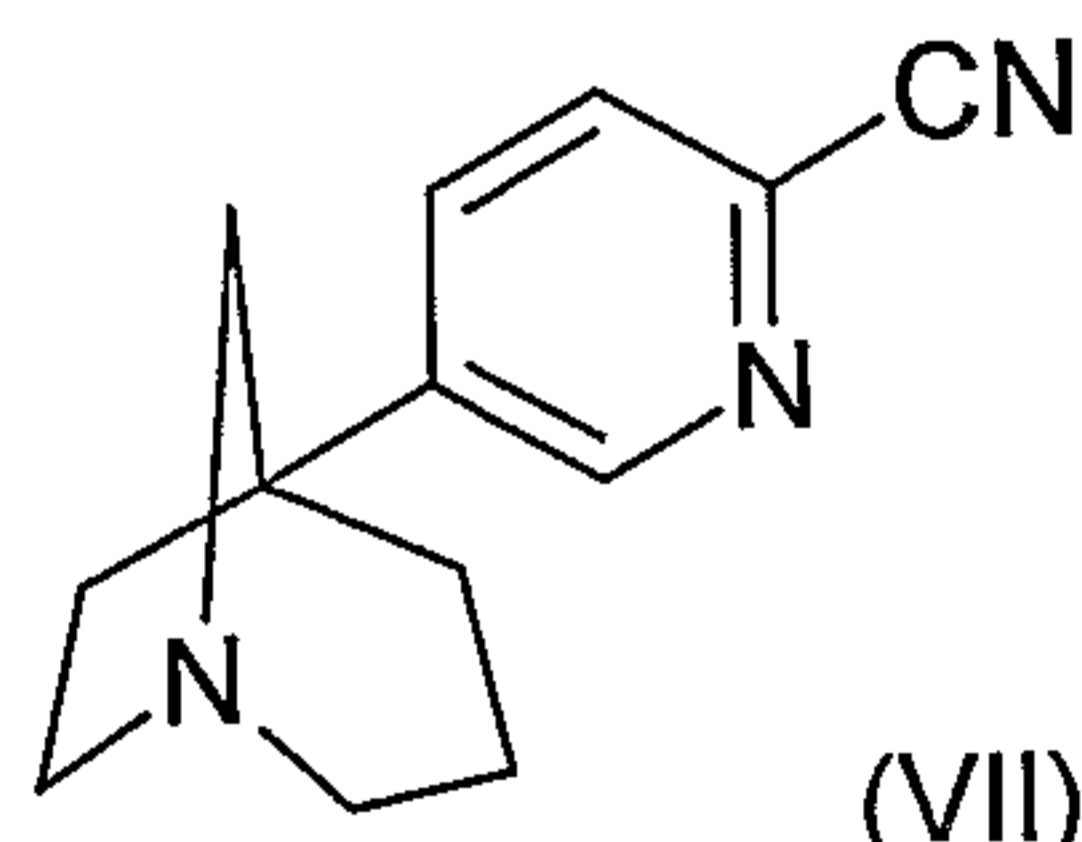


(VI)

30 dans laquelle Z représente un atome de brome,

en présence de cyanure de potassium et de tétrakis(triphénylphosphino)-palladium dans un solvant,

pour obtenir un composé de formule (VII)

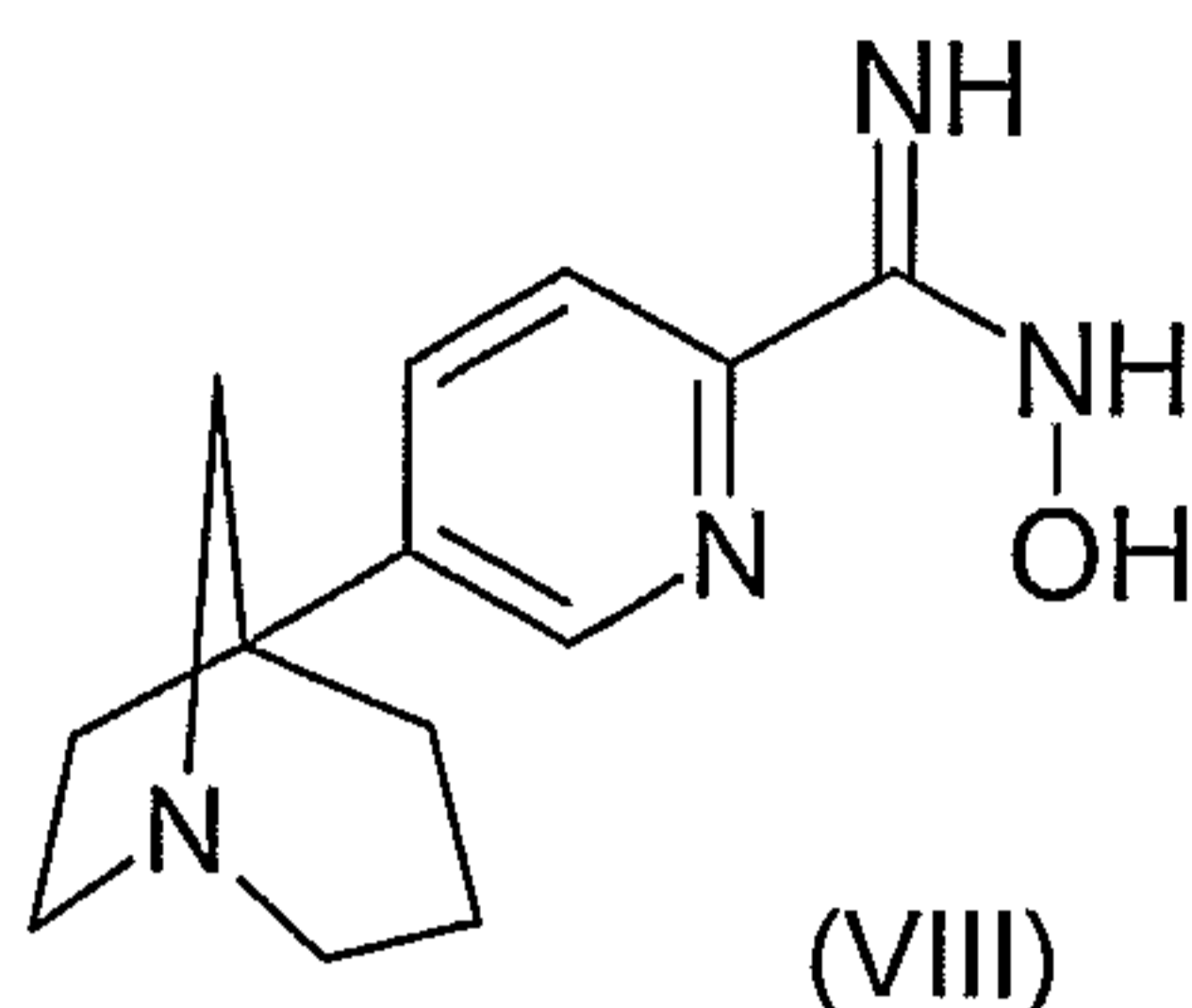


(VII)

35 puis

- lorsque R représente un groupement triazolyle, on fait réagir le composé de formule

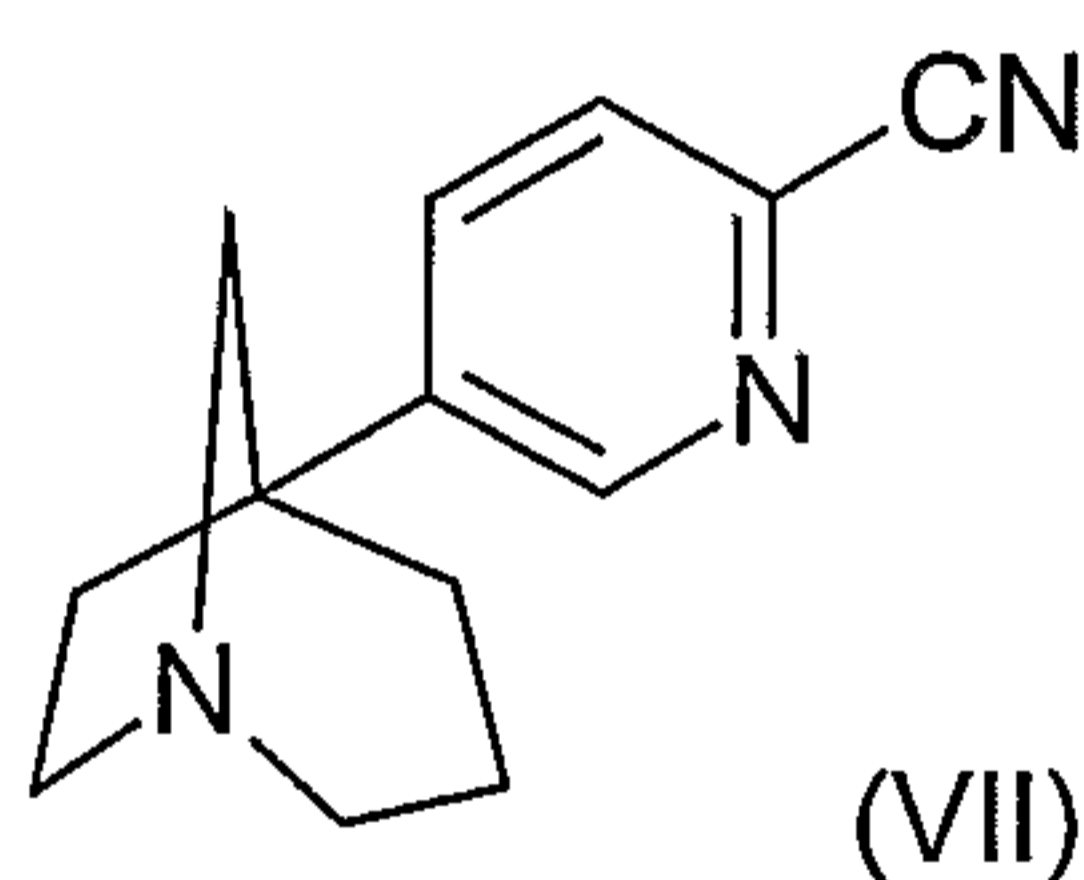
(VII) en présence d'une base forte avec de l'hydrazide formique dans un solvant ;
 - lorsque R représente un groupement oxadiazolyle, on transforme le composé de formule (VII) en N-hydroxy-carboxamidine de formule (VIII)



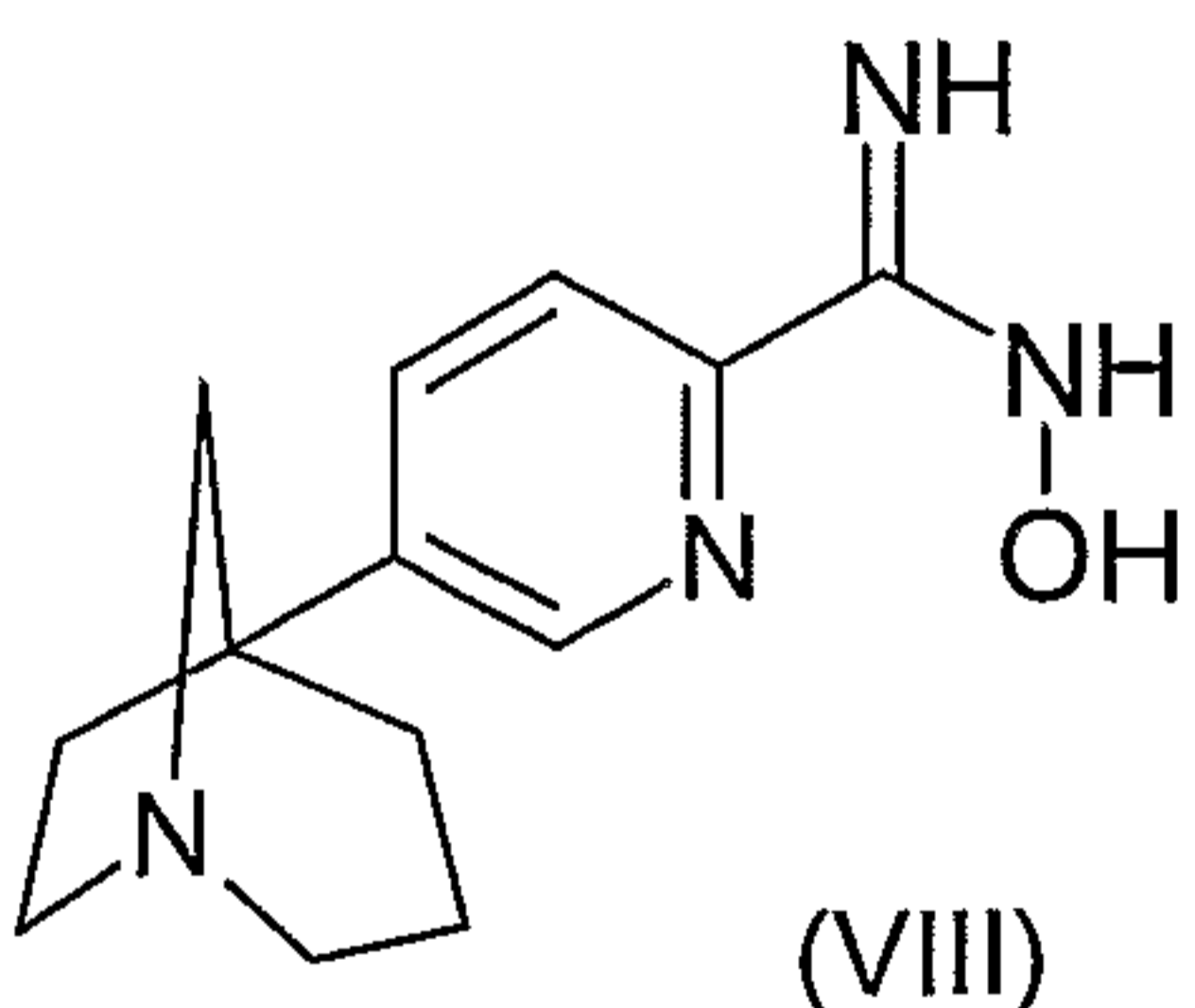
5 en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu basique,
 puis on fait réagir le composé de formule (VIII) avec l'anhydride acétique dans un solvant ;
 - lorsque R représente un groupement tétrazolyle, on fait réagir le composé de formule (VII) avec de l'azoture de sodium en présence de chlorure d'ammonium dans un solvant.

10

11. Composé de formule (VII)



12. Composé de formule (VIII)



15

13. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat.

20

14. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15 15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des altérations cognitives ; des atteintes des processus attentionnels ; des troubles des fonctions exécutives liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique ou normal, au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21, aux pathologies psychiatriques, au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires, aux traumatismes crâniens ; des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques ou des atteintes anatomo-histo-pathologiques liées aux 10 maladies neuro-dégénératives susnommées.

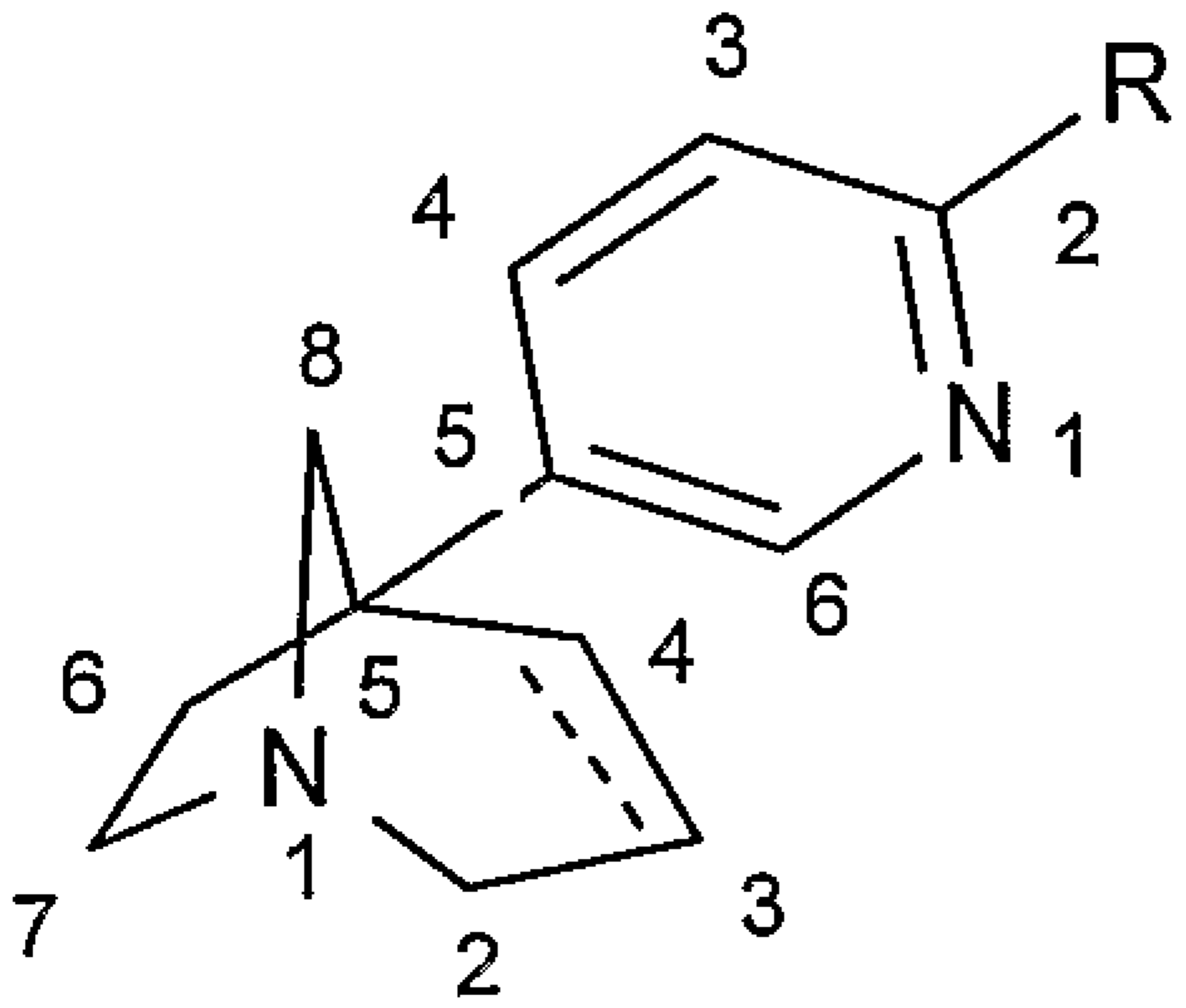
15 16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des accidents vasculaires cérébraux, des épisodes hypoxiques cérébraux, des pathologies psychiatriques.

20 17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention des symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance.

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la douleur.

25 19. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'ischémie des membres inférieurs, de l'artérite oblitérante des membres inférieurs, de l'ischémie cardiaque, de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque, du déficit de cicatrisation cutanée des patients diabétiques, des ulcères variqueux de l'insuffisance veineuse.

30 20. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des processus inflammatoires.



(I)