

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 janvier 2008 (24.01.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/009866 A2

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/165 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/051702

(22) Date de dépôt international : 20 juillet 2007 (20.07.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0606697 21 juillet 2006 (21.07.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **BIO-PROJET** [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, Villa Seurat, F-75014 Paris (FR). **LECOMTE, Jeanne-Marie** [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR).

(74) Mandataires : **CHAJMOWICZ, Marion** etc.; Becker & Associés, 25 rue Louis Le Grand, F-75 002 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

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

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

(54) Title: COMBINATION OF MODAFINIL AND AN ANTAGONIST OR INVERSE AGONIST OF THE H3 RECEPTOR

(54) Titre : ASSOCIATION DE MODAFINIL ET D'UN ANTAGONISTE OU AGONISTE INVERSE DU RECEPTEUR H3

(57) Abstract: The invention relates to the combination of modafinil and at least one antagonist or inverse agonist of the histamine H3 receptor, which is particularly useful for the treatment of narcolepsy-cataplexy and more generally for sleeping, vigilance or attention disorders.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'association de modafinil et d'au moins un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine, utile notamment pour le traitement de la narcolepsie-cataplexie et plus généralement des troubles du sommeil, de la vigilance ou de l'attention.

WO 2008/009866 A2

Association de modafinil et d'un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3

L'invention concerne une association entre du modafinil et un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine, notamment pour le traitement de la narcolepsie-cataplexie.

La narcolepsie-cataplexie, ou maladie de Gelineau, est une affection rare mais grave caractérisée par un état de somnolence diurne extrêmement gênant pour la conduite d'une vie socioprofessionnelle normale, accompagné de crises plus ou moins fréquentes de cataplexie (une perte brusque du tonus moteur survenant à la suite d'émotions aussi diverses que le rire ou la peur) et de survenue erratique d'épisodes de sommeil paradoxal (au cours de l'éveil et du sommeil) peut-être liée à des hallucinations hypnagogues. De plus les sujets narcoleptiques souffrent à des degrés divers de déficits cognitifs et d'une tendance à l'obésité (revues de Dauvilliers et al, Clin Neurophysiol, 2003, 114, 2000 ; Baumann et Bassetti, Sleep Med Rev, 2005, 9, 253).

La maladie trouve son origine dans un déficit d'une classe de neurones cérébraux libérant deux peptides, les orexines, encore appelées hypocrélines, provenant de l'hypothalamus antérieur et projetant sur les principaux groupes de neurones aminergiques contrôlant les états de veille et de sommeil . C'est ainsi que le taux des orexines dans le liquide céphalo-rachidien de ces malades est généralement très bas. D'ailleurs une souris chez qui le gène des orexines a été invalidé présente un grand nombre des symptômes des sujets atteints de narcolepsie, confirmant le rôle de ces peptides et réalisant, dès lors, un excellent modèle animal de la maladie (Chemelli et al, Cell, 1999, 98, 437).

Les sujets narcoleptiques bénéficient déjà de plusieurs types de traitements qui améliorent leur symptômes, sans toutefois les soulager totalement et, en outre ces traitements présentent des effets indésirables importants qui en limitent l'utilité.

C'est ainsi que les amphétamines ou analogues comme le méthylphenidate, en libérant des catécholamines, améliorent la somnolence diurne mais provoquent un état de surexcitation, des troubles cardiovasculaires et présentent des risques de pharmaco-dépendance.

Le modafinil, un médicament au mécanisme d'action mal défini, améliore aussi la somnolence diurne sans présenter au même degré les effets indésirables des

amphétamines. Toutefois il paraît présenter une efficacité limitée et son administration s'accompagne de céphalées et de nausées, particulièrement aux doses les plus fortes.

De plus les amphétamines et/ou le modafinil ne paraissent pas améliorer un certain nombre des manifestations, parmi les plus gênantes de la maladie, notamment les crises de cataplexie, le déficit cognitif ou la prise de poids corporel. A cet égard on a proposé l'emploi de médicaments dans la cataplexie, notamment les antidépresseurs et l'oxybate. L'efficacité des premiers n'est pas démontrée (Cochrane Database Syst Rev, 2005,20, 3) et le second est un agent donnant lieu à des utilisations illicites justifiant un emploi réglementé.

Il a par ailleurs été montré que des antagonistes du récepteur H3 de l'histamine induisent une activation des neurones histaminergiques cérébraux et la libération d'histamine, un neurotransmetteur ayant un rôle primordial dans le maintien de la vigilance (Schwartz et al, Physiol Rev 1991,71, 1).

Résumé de l'invention

D'une manière inattendue, les inventeurs ont mis évidence que les antagonistes ou les agonistes inverses du récepteur H3 de l'histamine présentaient un potentiel anticataplectique. Celui-ci est fortement potentialisé par le modafinil qui, pourtant, ne présente, par lui-même, même à forte dose, aucune activité anticataplectique.

Sur la base de ces observations, obtenues par la mise en œuvre du modèle fiable de la souris à gène des orexines invalidé, les inventeurs proposent un traitement complet de l'ensemble de la symptomatologie narcoleptique, en associant un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3, et du modafinil.

L'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, du modafinil et au moins un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine.

L'invention a également pour objet l'utilisation de modafinil pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un trouble du sommeil, de la vigilance ou de l'attention, en association avec au moins un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine. Cette association est particulièrement utile pour le traitement de la narcolepsie-cataplexie, et pour la prévention des crises cataplectiques.

Selon un mode de réalisation particulier, le modafinil et l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 peuvent être combinés au sein de la même composition pharmaceutique.

Ils peuvent être également destinés à être administrés séparément. Dans cette perspective, l'invention fournit par ailleurs un kit comprenant, au sein d'un même emballage,

- une composition pharmaceutique A comprenant du modafinil dans un milieu physiologiquement acceptable;
- une composition pharmaceutique B comprenant un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine, dans un milieu physiologiquement acceptable.

Description détaillée de l'invention

Modafinil

La présente invention utilise du modafinil. Celui-ci peut être sous forme racémique, ou sous forme de l'un ou l'autre de ses isomères optiques.

Le brevet US 4,177,290 décrit le modafinil, encore dénommé 2-benzhydrylsulfinylethanamide, sous forme racémique.

Dans la présente invention, l'énantiomère lévogyre est néanmoins préféré, comme décrit dans le brevet US 4,927,855.

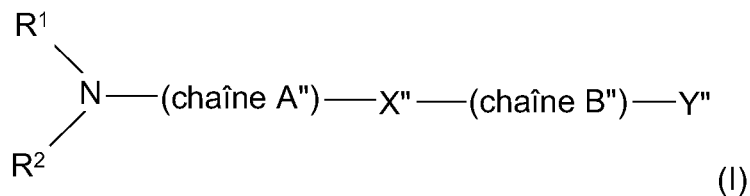
Les hydrates ou solvates du modafinil sont également compris dans l'invention.

Antagonistes ou agonistes inverses du récepteur H3

L'invention utilise des antagonistes ou agonistes inverses du récepteur H3 de l'histamine. Le terme « agoniste inverse » désigne la propriété de ligands du récepteur H3 à s'opposer à l'activité constitutive du récepteur. De manière générale l'effet d'un agoniste inverse est opposé à celui d'un agoniste et ces deux effets sont bloqués par un antagoniste.

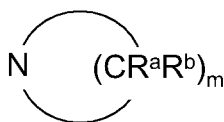
Comme antagonistes ou agonistes inverses du récepteur H3 de l'histamine, on peut utiliser notamment un dérivé de l'imidazole. Cependant de préférence on utilise les composés antagonistes ou agonistes inverses décrits dans la demande WO00/06254.

Ainsi, dans une forme de réalisation préférée, l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine est un composé de formule (I)



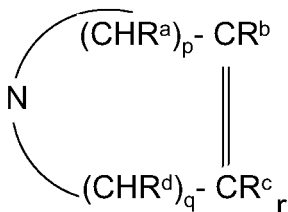
dans laquelle :

- R^1 et R^2 sont identiques ou différents, représentent chacun, indépendamment,
 - . un alkyle ou un cycloalkyle,
- ou pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,
 - un cycle azoté saturé



avec m de 2 à 8 ou

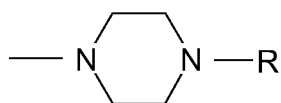
un cycle azoté insaturé non-aromatique



avec p et q indépendamment de 0 à 3 et r de 0 à 4, sous la condition que p et q ne soient pas simultanément 0 et que $2 \leq p+q+r \leq 8$,

$\text{R}^{\text{a-d}}$ étant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle ou carboalkoxy ou

- un groupe morpholino ou
- un groupe piperazino N-substitué



R étant un groupe alkyle, cycloalkyle, carboalkoxy, aryle, arylalkyle, alcanoylé ou un groupe aroyle.

-

- i) la chaîne A'' est choisie parmi les chaînes hydrocarbonées saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, contenant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant éventuellement être interrompue par un hétéroatome qui peut être un atome de soufre,
- ii) X'' est choisi parmi les atomes d'oxygène et de soufre -NH-, -NHCO-, -N(alkyle)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alkyle)-, -OCON(alcène)-, -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(alkyle)-, -SO-, -CO-, -CHOH-, -N(alkyle saturé ou insaturé)-, -S-C(=NY'')-N-Y''- avec Y'' identique ou différent et -NR''C(=NR'')-NR'', où R'' et R'' désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R'' désigne un atome d'hydrogène ou un autre groupe électronégatif qui peut être choisi parmi un groupe cyano ou COY₁'', Y₁'' désignant un groupe alkoxy ;
- iii) La chaîne B'' est choisie parmi un groupe aryle, arylalkyle, arylalcanoyle ; une chaîne alkyle linéaire -(CH₂)_n-, n étant de 1 à 5, ou une chaîne alkyle ramifiée contenant 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkyle étant éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; et un groupe -(CH₂)_n-O- ou -(CH₂)_n-S- dans lequel n est égal à 1 ou 2 ; et
- iv) Y'' est choisi dans un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone ; un cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ; un groupe bicycloalkyle ; un groupe cycloalkényle ; un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe phényle ; un radical hétérocyclique à 5- ou 6 éléments contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre, le radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ; et un radical bicyclique résultant de la fusion d'un noyau benzénique à un hétérocycle tel que défini ci-dessus ;

Ou

-

- i') la chaîne A'' est choisie dans un groupe alkyle linéaire, ramifié saturé ou insaturé -(CH₂)_n- dans lequel n est un entier de 1 à 8 ; un groupe alcène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et un

- groupe alcyne linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- ii') le groupe X'' est choisi parmi -CONH-, CON(alkyle)-, -CON(alcène)-, -OCO-, -OCOSNH-, -CH₂-, -O-, -OCH₂CO-, -S-, -CO-, -CS-, une amine ou un alkyle saturé ou insaturé ;
- iii') la chaîne B'' est choisie parmi les alkyles comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et -(CH₂)_{n''}(hétéroatome)- où l'hétéroatome est, de préférence, un atome d'oxygène ou de soufre ; n'' étant un entier de 1 à 5 ; et
- iv') le groupe Y'' représente un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(alkyle)₂ tel que SO₂N(CH₃)₂, NO₂, S(aryle), SCH₂(phényle), un alcène linéaire ou ramifié, un alcyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkyle silyle, -O(alkyle)-, -O(aryle), -CH₂CN, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle, -CH=CH-CHO, -C(alkyle)=N-OH, -C(alkyle)=N-O(alkyle) et d'autres dérivés cétoniques, -CH=NOH, -CH=NO(alkyle) et d'autres dérivés aldéhydes, -C(alkyle)=NH-CONH₂, et O-phényle ou le groupe -OCH₂(phényle), -C(cycloalkyle)=NOH, -C(cycloalkyl)=N-O(alkyle) ; un hétérocycle éventuellement substitué, un cycloalkyle ; un groupe bicyclique et de préférence un groupe norbomyle ; un noyau phényle fusionné à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle présentant une fonction cétonique ; un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et notamment 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié mono ou polysubstitué par des groupes phényles qui sont non substitués ou mono ou polysubstitués ; une phénylalkyle cétone dans laquelle le groupe alkyle est linéaire ou ramifié ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non substituée ; un phényle alcool substitué ou non substitué, linéaire, ramifié ou cyclique ; un alcène linéaire ou ramifié ; un groupe pipéridyle ; un groupe phényle cycloalkyle ; un groupe polycyclique, notamment un

groupe fluorényle, un groupe naphthyle ou polyhydronaphthyle ou un groupe indanyle ; un groupe phénol ; une cétone ou un dérivé cétonique ; un groupe diphényle, un groupe phénoxyphényle ; un groupe benzyloxyphényle. De façon particulièrement préférée le groupe Y'' est halogène.

Sauf indication contraire expresse, le terme « alkyle » désigne un groupe comprenant de 1 à 8 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, et les termes « alcène » ou « alcyne » désignent des groupes comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, de préférence de 2 à 6 atomes de carbone.

Le composé peut être également présent sous forme de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou sels hydratés ou structures cristallines polymorphiques ou leurs isomères optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères, ayant la fonction d'un ligand antagoniste ou agoniste inverse sur les récepteurs de l'histamine H₃.

Des composés préférés sont les composés de formule (I), dans laquelle

- $-NR^1R^2$ représente un groupe pipéridyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles, de préférence des groupes méthyles ;
- la chaîne A'' est une chaîne $-(CH_2)_x-$ avec x étant un nombre entier de 1 à 6, de préférence de 1 à 4, de préférence encore x=3 ;
- X'' est un atome d'oxygène ;
- la chaîne B'' est un groupe $-(CH_2)_y-$ avec y étant un nombre entier de 1 à 4, de préférence y=2 ou y=3 ;
- Y'' est un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un ou plusieurs groupes alkyles.

De préférence, NR^1R^2 représente un groupe pipéridyle non substitué, et Y'' est un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, de préférence le chlore.

Un composé particulièrement préféré est le :

3-(4-chlorophényl)propyl-3-pipéridinopropyl éther, également dénommé 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine.

D'autres agonistes inverses du récepteur H₃ sont décrits dans les documents suivants EP 197 840, EP 494 010, WO93/14070, WO96/29315, WO92/15567, WO93/20061, WO93/20062, WO95/11894, US 5,486,526, WO93/12107, WO93/12108, WO95/14007, WO95/06037, WO97/29092, EP 680960, WO96/38141, WO96/38142, WO96/40126, Plazzi et al., Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881, Clitherow et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 6(7), 883-838 (1996), Wolin et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett ; 8, 2157 (1998), ainsi que WO 03/11856; WO03/24928 ; WO03/24929; WO 02/79168; WO02/24695; WO02/12224 WO02/32893; WO 02/12190; US 2002183309; WO02/76925; WO02/13821; US2002111340; WO02/06223; WO01/81317; WO01/74810; WO01/74813; WO01/68652; WO 01/68651; WO01/74815; WO01/74814; WO01/66534; US 6166060; US 6100279; US 6034251; EP978512; WO00/06254; WO 00/42023; WO 00/53596; WO 00/23438 ; WO 00/06552; WO00/64884; WO00/63208 ; US5932596; WO99/05114; US 6008240; WO99/24421; WO99/42458; WO 99/05141; US 5990317; WO99/05115; US 5869479; US 5837718; US 5639775; US 5463074; WO 93/12093 ; US 5217986; WO2006046131, WO2006035308, WO2006024955, WO2006019833, WO2006018260, WO2006011043, WO2006011042, US2006019998, US2006014733, WO2006004937, WO2006000914, WO2005123723, WO2005123716, US2005282811, WO2005117865, US2005245543, WO2005113536, WO2005113551, WO2005111036, WO2005105744, WO2005096734, WO2005097751, WO2005097740, WO2005097778, WO2005089761, WO2005082893, EP1571145, WO2005080361, WO2005077953, WO2005077905, EP1556046, EP1554243, WO2005058837, WO2005040144, WO2005037810, WO2005028438, WO2005014571, WO2005014579, US6855560, WO2005009976, WO2005009471, WO2005007644 , WO2005000315, WO2005000217, US2004260100, US2004248899, WO2004101559, WO2004101546, US20040224952, US2004220225, WO2004089373, WO2004089410, WO2004087938, EP1474132, US2004198743, EP1463817, WO2004076388, EP1451225, WO2004069338, US2004156845, WO2004066960, EP1444340, US2004152704, US2004147577, US2004138234, WO2004056369, US2004127718, WO2004054973, EP1428820, US2004110748, US2004110746, WO2004043458, US2004097483, WO2004037788, WO2004037257, WO2004035556, WO2004026837, WO2004024707, US2004048843, WO2004018432, WO2003011856, US2004029943, US2004019039,

US2004019099, US2004006120, US6673829, WO02072570, US2004002604, WO2004000831, US2003236259, WO03104235, WO03103669, WO03088967, US2003191112, US2003186963, WO03070722, WO03066604, WO03064411, US2003135056, US2003113309, WO03044059, WO03042359, WO03040106, WO03039245, WO03031432, US2003069295, EP1277477, WO03004480, WO03004637, WO0174773, US2002198237, US6489337, US2002151565, WO02072093, US2002132755, US6448282, US2002103235, US6417218, US2002086859, US2002082278, US2002082272, WO0244141, WO0240461, US2002058659, US2002042400, WO0224659, WO0224658, WO0224657, US2002035103, WO0215905, WO2002016340, WO2002012214, US2001049385, US2001049367, WO0168816, WO0168703, WO0168665, WO0146414, WO0130346, US6136559, WO0020011, US5990147, WO9924406, WO9924405, WO9806394, US5708171, US5633382, WO9640126, WO9638142, WO9638141, WO9629315, WO9314070, US5486526, WO9511894, WO9506037, EP0618905, WO9320062, WO9320061, WO9301812, WO9215567.

Comme composés individuels, on peut notamment citer

3-phénylpropyl 3-pipéridinopropyl éther ;

1-[5-(4-acétamidophénoxy)-pentyl]-pyrrolidine ;

1-(3-[4-oxobutyl]phénoxy]propyl)pipéridine ;

1-(3-[4-(1-hydroxypropyl)phénoxy]propyl)-3-méthylpipéridine ;

1-3-[4-(1-hydroxypropyl)phénoxy]propyl)-4-méthylpipéridine ;

1-[3-(4-cyanophénoxy)-propyl]-pipéridine ;

N-[3-(4-cyanophénoxy)-propyl]-hexaméthylèneimine ;

1-[3-(4-acétylphénoxy-propyl)-3-méthyl-pipéridine ;

1-(3-[4-(1-éthoxypropyl)phénoxy]propyl)-2-méthylpipéridine oxime ;

1-[3-(4-bromophénoxy)propyl]pipéridine ;

1-[3-(4-isopropylphénoxy)propyl]pipéridine ;

1-[3-(4-sec-butylphénoxy)propyl]pipéridine ;

1-[3-(4-propylphénoxy)propyl]pipéridine ;

1-[3-(4-éthylphénoxy)propyl]pipéridine .

Ces composés sont décrits dans la demande WO00/06254.

On peut également citer les composés suivants :

1-{3-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)propoxy]propyl}pyrrolidine ;

trans-1-{3-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)allyloxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)propoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[3-(4-méthylphenyl)propoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[3-(2-naphtyl)propoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[3-(4-fluorophenyl)propoxy]propyl}pyrrolidine ;
trans-1-{3-[3-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)allyloxy]propyl}pyrrolidine ;
1-{3-[3-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)propoxy]propyl}pyrrolidine ;
1-{3-[3-(4-fluoro-3-méthylphenyl)propoxy]propyl}pyrrolidine ;
1-{3-[3-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)propoxy]propyl}pyrrolidine ;
trans-1-{3-[3-(benzofuran-5-yl)allyloxy]propyl}pyrrolidine ;
1-{3-[3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)allyl]oxy}propyl}pipéridine ;
trans-1-{3-[3-(benzodioxol-5-yl)allyloxy]propyl}pyrrolidine ;
trans-1-{3-[4-(*N,N*-diméthylcarbamoyl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
trans-1-{3-[4-(*N,N*-tetraméthylénecarbamoyl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
1-[3-(4-benzoylphenyl)propoxy]pipéridine ;
1-[3-(4-cyanométhylphenyl)propoxy]pipéridine ;
trans-1-{3-[4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
(*RS*)-1-{3-[4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)phenoxy]propyl}-3-méthylpipéridine ;
1-{3-[4-(1-hydroxy-1-propylbutyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[4-(1-hydroxycyclopentyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[4-(1-hydroxy-1-allylbut-3-enyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
trans-1-{3-(4-isopropenylphenoxy)propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
trans-1-{3-(4-styrylphenoxy)propyl}pipéridine ;
(3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
1-{3-[4-(benzyloxy)phenoxy]propyl}pipéridine ;
trans-3,5-diméthyl-1-[3-(4-phenoxyphenoxy)propyl]pipéridine ;
6-[4-(3-pipéridinopropoxy)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridine ;
trans-6-[4-[3-(3,5-diméthylpipéridino)propoxy]phenyl]-2,3,4,5-tetrahydro-pyridine ;
trans-1-{3-[4-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
1-{3-[4-(*cis*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[4-(*trans*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[4-(*cis*-4-tetraméthylénaminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine ;

1-{3-[4-(*trans*-4-tetraméthylaminocyclohex-1-yl)phenoxy]-propyl}pipéridine ;
trans-1-{3-[4-(*cis*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
trans-1-{3-[4-(*trans*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
1-{3-[(biphenyl-4-yl)oxy]propyl}pyrrolidine ;
trans-1-{3-[(biphenyl-4-yl)oxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
(3*S*,5*S*)-1-{3-[(biphenyl-4-yl)oxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
1-{3-[(4'-méthylbiphenyl-4-yl)oxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[(4'-methoxybiphenyl-4-yl)oxy]propyl}pipéridine ;
(*RS*)-1-{3-[(biphenyl-4-yl)oxy]propyl}-3-méthylpipéridine ;
trans-3,5-diméthyl-1-{3-[(4'-méthylbiphenyl-4-yl)oxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[(2'-méthylbiphenyl-4-yl)oxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[4-(3-thienyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[4-(4-pyridyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
trans-3,5-diméthyl-1-{3-[4-(4-pyridyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[4-(3-pyridyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
trans-3,5-diméthyl-1-{3-[4-(pyrrol-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
trans-3,5-diméthyl-1-{3-[4-(pyrazol-3-yl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
di-1,1'-{(biphenyl-4,4'-diyl)bis[oxy(propan-1,3-diyl)]}pipéridine ;
4-{3-{[4'-(3-pipéridinopropoxy)biphenyl-4-yl]oxy}propyl}morpholine ;
1-{3-{[4'-(3-pipéridinopropoxy)biphenyl-4-yl]oxy}propyl}pyrrolidine ;
di-1,1'-{(biphenyl-4,4'-diyl)bis[oxy(propan-1,3-diyl)]}pyrrolidine ;
di-1,1'-{méthylènebis[(phenyl-1,4-diyl)oxy(propan-1,3-diyl)]}pipéridine ;
(3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
(3*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}-3-méthylpipéridine ;
(3*S*)-3-méthyl-1-{3-[4-(4-pyridyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-{[4'-(pipéridinométhyl)biphenyl-4-yl]oxy}propyl}pipéridine ;
(3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-morpholinocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
(3*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-morpholinocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}-3-méthylpipéridine ;
1-{3-[4-(*trans*-4-morpholinocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine ;

1-{3-[4-(*cis*-4-morpholinocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine, dihydrochloride ;
1-{3-[4-(*trans*-4-morpholinocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine, dihydrochloride ;
(3*S*)-3-méthyl-1-{3-[4-(*cis*-4-morpholinocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine,
dihydrochloride ;
(3*S*)-3-méthyl-1-{3-[4-(*trans*-4-morpholinocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine,
dihydrochloride ;
1-(3-{[4'-(pipéridinométhyl)biphenyl-4-yl]oxy}propyl)pipéridine ;
1-{3-[4-(4-pipéridinobut-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
(*E*)-1-(3-{[4'-(3-pipéridinoprop-1-en-1-yl)biphenyl-4-yl]oxy}propyl)pipéridine ;
(*Z*)-1-(3-{[4'-(3-pipéridinoprop-1-en-1-yl)biphenyl-4-yl]oxy}propyl)pipéridine ;
1-méthyl-4-[4'-(3-pipéridinopropoxy)biphenyl]piperazine ;
1-{3-[4-(*cis*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)méthylphenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[4-(*trans*-4-diméthylaminocyclohex-1-yl)méthylphenoxy]propyl}pipéridine ;
4-(3-{[4'-(3-pipéridinopropyl)biphenyl-4-yl]oxy}propyl)pipéridine ;
(3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-aminocyclohex-1-yl)phenoxy]propyl}-3,5-diméthylpipéridine ;
(3*S*)-4-{4-[3-(3-méthylpipéridin-1-yl)propoxy]phenyl}pyridine 1-oxide ;
(3*S*)-4-{4-[3-(3-méthylpipéridin-1-yl)propoxy]phenyl}pyridine 1-oxide ;
4-[4-(3-pipéridinopropoxy)phenyl]pyridine 1-oxide ;
2-méthyl-4-(4-{3-[(3*S*)-3-méthylpipéridin-1-yl]propoxy}phenyl)pyridine 1-oxide ;
2-hydroxy-4-(4-{3-[(3*S*)-3-méthylpipéridin-1-yl]propoxy}phenyl)pyridine ;
1-méthyl-4-(4-{3-[(3*S*)-3-méthylpipéridin-1-yl]propoxy}phenyl)pyridinium ;
2-(3-pipéridinopropoxy)-4-(4-{3-[(3*S*)-3-méthylpipéridin-1-yl]propoxy}phenyl)pyridine ;
2-méthyl-4-(4-{3-[(3*S*)-3-méthylpipéridin-1-yl]propoxy}phenyl)pyridine ;
1-{3-[4-(4-hydroxycyclohexyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
(3*S*)-1-{3-[*trans*-4-(4-hydroxycyclohexyl)phenoxy]propyl}-3-méthylpipéridine ;
(3*S*)-1-{3-[4-(4-hydroxycyclohexyl)phenoxy]propyl}-3-méthylpipéridine ;
1-{3-[*trans*-4-(4-hydroxycyclohexyl)phenoxy]propyl}pyrrolidine ;
(3*S*)-1-{3-[4-(4-hydroxy-4-méthylcyclohexyl)phenoxy]propyl}-3-méthylpipéridine ;
1-{3-[*trans*-4-(4-hydroxycyclohexyl)phenoxy]propyl}pipéridine ;
1-{3-[*trans*-4-(4-hydroxycyclohexyl)phenoxy]propyl}-2-méthylpyrrolidine ;
1-méthyl-4-[4-(3-pipéridinopropoxy)benzyloxy]pipéridine ;
1-méthyl-4-[4-(3-pipéridinopropoxy)benzyloxyméthyl]pipéridine ;
1-méthyl-4-{2-[4-(3-pipéridinopropoxy)benzyloxy]éthyl}pipéridine ;
1-éthyl-3-[4-(3-pipéridinopropoxy)benzyloxy]pipéridine.

De preference, ledit antagoniste ou agoniste inverse n'est pas un composé décrit dans la demande de brevet US2005/0222151 de Johnson&Johnson ni un composé décrit dans la demande de brevet WO2006/138714 de Janssen.

Plus précisément de préférence ledit antagoniste ou agoniste inverse n'est pas un composé de formule (V):



formule V dans laquelle

dans les cycles contenant A et B :

1) A, B¹ et B² sont CH

2) A est CH, un de B¹ et B² est N, et l'autre de B¹ et B² est CH ; ou

3) A est absent, B¹ est CH, et B² est O ;

L est C₁₋₄ alkylène ou une liaison covalente;

Q est -(CH₂)-O-, -(CH₂)_nC≡C- (où les parties -O- et -C≡C- sont attachées au cycle), carbonyle, ou thiocarbonyle ;

m est 2, 3 ou 4

n est 1, 2, 3 ou 4

R¹, facultativement mono ou di substitué avec R^p, est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, C₁₋₇ alkyle, C₂₋₇ alcynyle, C₃₋₇ cycloalkyle, phényle, benzyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furanyle, thienyle, pyrrolyle, et un aromatique hétérocyclique à 5, 6, ou 7 chaînons ayant 1 ou 2 hétéroatomes sélectionnés parmi O, S, -N=, >NH, and >NC₁₋₄alkyle ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ;

R², facultativement mono ou di substitué avec R^p, est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par C₁₋₇ alkyle, C₂₋₇ alcynyle, C₃₋₇ cycloalkyle, phényle, benzyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furanyle, thiényle, pyrrolyle, et un hétérocycle non aromatique à 5, 6, ou 7 chaînons ayant 1 ou 2 hétéroatomes sélectionnés parmi O, S, -N=, >NH, and >NC₁₋₄alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ;

ou, alternativement

R^1 et R^2 peuvent être reliés ensemble avec l'azote d'attachement pour former un cycle, ledit cycle étant choisi dans le groupe constitué par :

- 1) un hétérocyclique non aromatique à 4-7 chaînons, ledit hétérocycle ayant 0 ou 1 hétéroatome additionnel séparé de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi O, S, -N=, >NH, and >NC₁₋₄ alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ayant 0, 1, ou 2 chaînons carbonés qui est un carbonyle ayant 0, 1 ou 2 substituants R^q et
- 2) un hétérocycle non-aromatique à 4-7 chaînons benzo- ou pyrido-fusionné, ledit cycle hétérocyclique ayant 0 ou 1 hétéroatome additionnel séparé de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi O, S, -N=, >NH et >NC₁₋₄alkyle, ayant 0 ou 1 double liaison additionnelle, ayant 0, 1, 2 chaînons carbonés qui est un carbonyle et ayant 0, 1, ou 2 substituants R^q

R^p est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par -C₁₋₆alkyle, C₂₋₆alkényle, C₃₋₆cycloalkyle, phényle, pyridyle, furanyle, thiényle, benzyle, pyrimidinyle, pyrrolyle, halo, -OH, -OC₁₋₆alkyle, -OC₃₋₆cycloalkyle, -Ophényle, -Obenzyle, -SH, -SC₁₋₆alkyle, SC₃₋₆cycloalkyle, -Sphényle, -Sbenzyle, -CN, -NO₂, -N(R^y) R^z (dans lequel R^y et R^z sont indépendamment sélectionnés parmi H et C₁₋₄ alkyle; ou R^y et R^z peuvent être reliés ensemble avec l'azote d'attachement pour former un hétérocycle monocyclique à 5, 6, ou 7 chaînons sélectionnés parmi O, S, -N=, >NH, et >NC₁₋₄alkyle, ledit cycle est optionnellement substitué par -C₁₋₄alkyle, -OH, -OC₁₋₄alkyle, halo, ou -COOC₁₋₄alkyle), -(C=O)N(R^y) R^z , -(C=O)C₁₋₄alkyle, -SCF₃, -OCF₃, -CF₃, et -COOC alkyle, et -COOH ;

R^q est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par -C₁₋₆alkyle, halo, -OH, -OC₁₋₆alkyle, CN, -NO₂, -CF₃, et -COOC₁₋₄alkyle,

R^3 optionnellement mono- ou di-substitué avec R^s , est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par -H, -C₁₋₇alkyle, C₂₋₇alcényle, -C₂₋₇alkynyle, -C₃₋₇cycloalkyle, phényle, benzyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furanyle, thiényle, pyrrolyle, et hétérocycle monocyclique non aromatique à 5,6,ou 7 chaînons ayant un ou deux hétéroatomes sélectionnés parmi O, S, -N=, >NH, et >NC₁₋₄ alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ; et

R^4 , optionnellement mono- ou di-substitué avec R^s , est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par $-C_{1-7}$ alkyle, C_{2-7} alkényle, $-C_{2-7}$ alkynyle, $-C_{3-7}$ cycloalkyle, phényle, benzyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furanyle, thiényle, pyrrolyle, et un hétérocycle monocyclique non aromatique à 5,6, ou 7 chaînons ayant un ou deux hétéroatomes sélectionnés parmi O, S, $-N=$, $>NH$, et $>NC_{1-4}$ alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ;

R^s est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué de $-C_{1-6}$ alkyle, $-C_{2-6}$ alkényle, $-C_{3-6}$ cycloalkyle, phényle, pyridyle, furanyle, thiényle, benzyle, pyrimidinyle, pyrrolyl, halo, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyle, $-OC_{3-6}$ cycloalkyle, $-O$ phényle, $-O$ benzyle, $-SH$, $-SC_{1-6}$ alkyle, $-SC_{3-6}$ cycloalkyle, $-S$ phényle, $-S$ benzyle, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ dans lequel R^y et R^z sont indépendamment sélectionnés parmi H et C_{1-4} alkyle; ou R^y et R^z peuvent être reliés ensemble avec l'azote d'attachement pour former un hétérocycle monocyclique à 5, 6, ou 7 chaînons sélectionnés parmi O, S, $-N=$, $>NH$, et $>NC_{1-4}$ alkyle, ledit cycle est optionnellement substitué par $-C_{1-4}$ alkyle, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyle, halo, ou $-COOC_{1-4}$ alkyle), $-(C=O)N(R^y)R^z$, $-(C=O)C_{1-4}$ alkyle, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$, et $-COOC_{1-4}$ alkyle, et $-COOH$;

ou alternativement

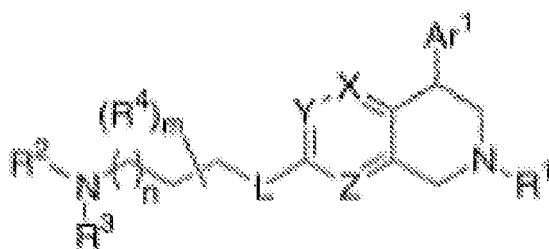
R^3 et R^4 peuvent être reliés ensemble avec l'azote d'attachement pour former un cycle, ledit cycle est sélectionné parmi le groupe constitué par :

- 1) un hétérocycle non aromatique à 4-7 chaînons, ledit hétérocycle ayant 0 ou 1 hétéroatome additionnel séparé de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi O, S, $-N=$, $>NH$, and $>NC_{1-4}$ alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ayant 0, 1, ou 2 chaînons carbonés qui est un carbonyle ayant 0, 1 ou 2 substituants R^t et
- 2) un hétérocycle non aromatique résultant de la fusion d'un benzo ou d'un pyrido à un cycle aromatique à 4-7 chaînons, ledit hétérocycle ayant 0 ou 1 hétéroatome additionnel séparé de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi O, S, $-N=$, $>NH$ et $>NC_{1-4}$ alkyle, ayant 0 ou 1 double liaison additionnelle, ayant 0, 1, 2 chaînon carbonés qui est un carbonyle et ayant 0, 1, ou 2 substituants R^t ,

R^t est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par $-C_{1-6}$ alkyle, halo, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyle, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, et $-COOC_{1-4}$ alkyle ;

et énantiomères, diastéréoisomères, hydrates, solvates et des sels pharmaceutiquement acceptable, esters et amides de ceux-ci,

et ledit antagoniste ou agoniste inverse n'est pas non plus un composé de formule (W) :



formule W dans laquelle

un ou deux de X, Y et Z est N, et le reste de X, Y et Z sont CR_5 ; L est $-O-$ ou $-CH_2-$ et n est 1 ou 2; L est $-C\equiv C-$ et n est 0 ou 1; m est 0, 1, ou 2 ;

R^1 est $-H$, ou est $-C_{1-6}$ alkyle, $-C_{3-6}$ alcényle, $-C_{3-6}$ alcynyle, $-C_{1-6}$ alkyle C_{3-7} cycloalkyle, $-COOC_{1-6}$ alkyle, ou $-COObenzyle$, chacun optionnellement mono-, di-, tri- substitué avec R^a ;

R^a est sélectionné parmi le groupe constitué par $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyle, phényle optionnellement substitué par $-OC_{1-4}$ alkyle ou halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^b)R^c$ (dans lequel R^b et R^c sont indépendamment $-H$ ou $-C_{1-6}$ alkyle), $-C(O)N(R^b)R^c$, $-N(R^b)C(O)R^b$, $-N(R^b)SO_2C_{1-6}$ alkyle, $-C(O)C_{1-6}$ alkyle, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ alkyle, $SO_2N(R^b)R^c$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$, et $-COOC_{1-6}$ alkyle ;

R^2 et R^3 sont indépendamment sélectionné parmi $-H$, ou parmi le groupe constitué par :

A) $-C_{1-6}$ alkyle, $-C_{3-6}$ alkényle, $-C_{3-6}$ alkynyle, C_{3-7} cycloalkyle, $-C_{1-6}$ alkyle C_{3-7} cycloalkyle, benzyle ;

B) phényle ou pyridyle, optionnellement fusionné par deux carbones adjacents à un hydrocarbure à 3 ou 4 chaînons pour former un cycle aromatique à 5 ou 6 chaînons qui a un atome de carbone remplacé par $>O$, $>S$, $>NH$, ou $>N(C_{1-4}$ alkyle) et qui a au plus un atome de carbone optionnellement remplacé par $-N=$;

C) un hétérocycle à 4-8 chaînons, ledit hétérocycle ayant un atome de carbone qui est le point d'attachement, ayant 1 ou 2 hétéroatomes sélectionnés parmi $>O$, $>S(O)_{0-2}$, et $>NH$, et ayant 0 ou une double liaison ; et

D) monocycle aromatique hydrocarboné ayant 5 ou 6 atomes dans le cycle, ayant un atome de carbone qui est le point d'attachement, ayant un atome de carbone remplacé par $>O$, $>S$, $>NH$, ou $>N(C_{1-4} \text{ alkyle})$, ayant au plus un atome de carbone additionnel optionnellement remplacé par $-N=$, et optionnellement fusionné avec un benzène ou une la pyridine ;

Où chaque A)-D) est optionnellement mono-, di-, ou tri- substitué avec une élément sélectionné parmi le groupe constitué de $-OH$, $-C_{1-4} \text{ alkylOH}$, $-OC_{1-6} \text{ alkyl}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^d)R^e$ (dans lequel R^d et R^e sont indépendamment $-H$ ou $C_{1-6} \text{ alkyle}$), $-C(O)N(R^d)R^e$, $-N(R^d)C(O)R^d$, $-N(R^d)SO_2C_{1-6} \text{ alkyle}$, $-C(O)C_{1-6} \text{ alkyle}$, $S(O)_{0-2}-C_{1-6} \text{ alkyle}$, $SO_2N(R^d)R^e$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$, $-COOC_{1-6} \text{ alkyle}$, $-OC(O)N(R^d)R^e$, et $-OC(O)OR^d$;

ou, alternativement,

R^2 et R^3 peuvent être reliés ensemble avec l'azote par lequel ils sont attachés pour former hétérocycle de 4 à 8 chaînons, ledit hétérocycle ayant 0 ou 1 hétéroatomes additionnels séparés de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi $>O$, $>(O)_{0-2}$, $>NH$, et $>NR^f$, ayant 0 ou 1 double liaison, ayant 0, 1, ou 2 carbone séparés de l'azote d'attachement par au moins un carbone qui est un carbonyle, optionnellement fusionné avec un benzène ou une pyridine, optionnellement ayant un carbone qui forme un pont, et ayant 0-5 substituants R^{ff} carbonés,

R^f est sélectionné parmi le groupe constitué par $-C_{1-6} \text{ alkyle}$ optionnellement mono-, di-, ou tri-substitué avec halo, $-C_{3-6} \text{ alkényle}$, $-C_{3-6} \text{ alkynyle}$, $-C_{3-7} \text{ cycloalkyle}$, $-C_{1-6} \text{ alkyle}C_{3-7} \text{ cycloalkyle}$, $-C_{2-6} \text{ alkylOH}$, $-C(O)N(R^g)R^h$ (dans lequel R^g et R^h sont indépendamment $-H$ ou $-C_{1-6} \text{ alkyle}$), $-C(O)R^i$ (où R^i est $-C_{1-6} \text{ alkyle}$, $-C_{3-8} \text{ cycloalkyle}$, phényle, ou un aromatique hétérocyclyle à 5 ou 6 chaînons, chacun optionnellement mono-, di-, ou tri substitué avec $-C_{1-3} \text{ alkyle}$, $-OH$, $-OC_{1-6} \text{ alkyle}$, $-CF_3$, ou halo), $-S(O)_{0-2}-C_{1-6} \text{ alkyle}$, et $-COOC_{1-6} \text{ alkyle}$;

R^{ff} est sélectionné parmi le groupe constitué par $-C_{1-6} \text{ alkyle}$ optionnellement mono, di, ou tri substitué avec halo, $-C_{3-6} \text{ alkényle}$, $-C_{2-6} \text{ alkynyle}$, $-C_{3-7} \text{ cycloalkyle}$, $-C_{1-6} \text{ alkyle}C_{3-7} \text{ cycloalkyle}$, halo, $-OH$, $-C_{1-6} \text{ alkylOH}$, $-OC_{1-6} \text{ alkyle}$, $-OC_{2-3} \text{ alkyleO-}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^g)R^h$ (dans lequel R^g et R^h sont indépendamment

–H ou –C₁₋₆alkyle), –C(O)NR^gR^h, –N(R^g)C(O)R^g, –N(R^g)SO₂C₁₋₆alkyle, –C(O)Rⁱ (où Rⁱ est –C₁₋₆alkyle, –C₃₋₈ cycloalkyle, phényle, ou un aromatique hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons, chacun optionnellement mono-, di-, ou tri substitué avec –C₁₋₃ alkyle, –OH, –OC₁₋₆alkyle, –CF₃, ou halo), –S(O)₀₋₂-C₁₋₆alkyle, –SO₂N(R^y)R^z, –SCF₃, –OCF₃, –COOH, et –COOC₁₋₆alkyle ;

R⁴ est –OH, –OC₁₋₆alkyle, –CF₃, –C₁₋₆alkyle, ou halo, deux substituants R⁴ peuvent être reliés ensemble pour former un méthylène ou un éthylène, ou un des R⁴ est relié avec R² pour former un méthylène, un éthylène ou un propylène; dans lequel chaque méthylène, éthylène, ou propylène est optionnellement substitué avec –OH, –OC₁₋₆alkyle, –SC₁₋₆alkyle, –CF₃, –C₁₋₆alkyle, amine ou halo ;

R⁵ est sélectionné parmi le groupe constitué par –H, –C₁₋₆alkyle, –OH, –OC₁₋₆alkyle, –SC₁₋₆alkyle, et halo ;

Ar¹ est un cycle aryle ou un hétéroaryle sélectionné parmi le groupe constitué par :

- a) phényle, optionnellement mono-, di-, tri-substitué avec Rⁱ ou di-substitué avec du fluor, –(CH₂)₂₋₃NH-, –(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, –(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄alkyle)-, ou –(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄alkyle)(CH₂)- ;

Rⁱ est sélectionné parmi le groupe constitué par :

- 1) –OH, –C₁₋₆alkyle, –OC₁₋₆alkyle optionnellement mono-, di-, ou tri-substitué avec halo, –C₂₋₆alkényle, –OC₃₋₆alkényle, –C₂₋₆alkynyle, –OC₃₋₆alkynyle, –C₃₋₆cycloalkyle, –OC₃₋₆cycloalkyle, –CN, –NO₂, –N(R^k)R^l (dans lequel R^k et R^l sont indépendamment –H ou –C₁₋₆alkyle, ou R^m et Rⁿ reliés ensemble avec leur azote d'attachement forment un hétérocycle à 4-8 chaînons ayant 1 ou 2 hétéroatomes sélectionnés parmi >O, >S(O)₀₋₂, >NH, et >NC₁₋₆alkyle, ayant 0 ou 1 double liaison, ayant 0 ou 1 chaînons carbonyles), –SO₂N(R^m)Rⁿ, –SCF₃, halo, –CF₃, –COOH, –COOC₁₋₆alkyle et –COOC₃₋₇ cycloalkyle ; et
- 2) a) un hétérocycle à 4-8 chaînons saturé ou partiellement saturé, ayant un ou deux hétéroatomes sélectionnés parmi >O, >S(O)₀₋₂, >NH, et >NC₁₋₆alkyle, ayant 0 ou 1 carbonyle; ledit cycle étant optionnellement mono-, di-, ou tri-substitué avec R^p ;

R^p est un substituant indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par –OH, –C₁₋₆alkyle, –OC₁₋₆alkyle, phényle, –CN, –NO₂, –N(R^q)R^r

(dans lequel R^q et R^r sont indépendamment $-H$, $-C_{1-6}alkyle$, ou $-C_{2-6}alkényle$), $-C(O)N(R^q)R^r$, $-N(R^q)C(O)R^r$, $-N(R^q)SO_2C_{1-6}alkyle$, $-C(O)C_{1-6}alkyle$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyle$, $-SO_2N(R^q)R^r$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-COOH$, et $-COOC_{1-6}alkyle$;

- b) phényle ou pyridyle fusionné par deux carbones cycliques adjacents à un hydrocarbure à 3 chaînons pour former un cycle aromatique fusionné à 5 chaînons, dont un atome de carbone de l'hydrocarbure est remplacé par $>O$, $>S$, $>NH$, ou $>N(C_{1-4}alkyle)$, et dont un atome de carbone additionnel dans cet hydrocarbure est optionnellement remplacé par $-N=$, les cycles fusionnés sont optionnellement mono-, di-, ou tri substitué avec R^t ;

R^t est un substituant indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par $-OH$, $-C_{1-6}alkyle$, $-OC_{1-6}alkyle$, phényle, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^u)R^v$ (dans lequel R^u et R^v sont indépendamment $-H$ ou $-C_{1-6}alkyle$), $-C(O)N(R^u)R^v$, $-N(R^u)C(O)R^v$, $-N(R^u)SO_2C_{1-6}alkyle$, $-C(O)C_{1-6}alkyle$, $S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyle$, $-SO_2N(R^u)R^v$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $OCHF_2$, $-COOH$, et $-COOC_{1-6}alkyle$;

- c) phényle fusionné par deux chaînons adjacents à un hydrocarbure à 4 chaînons pour former un cycle aromatique fusionné à 6 chaînons, dont 0, 1, ou 2 atomes de carbone sont remplacés par $-N=$, les cycles fusionnés sont optionnellement mono-, di-, ou tri-substitués avec R^t ;
- d) un hydrocarbure monocyclique aromatique à 5 chaînons, ayant un atome de carbone qui est le point d'attachement, ayant un atome de carbone remplacé par $>O$, $>S$, $>NH$, ou $>N(C_{1-4} alkyle)$, ayant au plus un atome de carbone additionnel optionnellement remplacé par $-N=$, optionnellement mono- ou di-substitué avec R^t , et optionnellement fusionné avec un benzène ou une pyridine par deux atomes de carbone adjacents, la partie fusionnée avec le benzène ou la pyridine est optionnellement mono-, di- ou tri substituée avec R^t ; et
- e) un hydrocarbure monocyclique aromatique à 6 chaînons, ayant un atome de carbone qui est le point d'attachement, ayant un ou deux atomes de carbone remplacés par $-N=$, optionnellement mono- ou di- substitué avec R^t , et optionnellement fusionné à un benzène ou une pyridine par deux atomes de carbone adjacents, où la partie fusionnée avec le benzène ou la pyridine est optionnellement mono- ou di-substituée avec R^t ;

et les énantiomères, les diastéréoisomères, les hydrates, les solvates de ceux-ci et les sels pharmaceutiquement acceptables, les esters et les amides de ceux-ci.

Compositions pharmaceutiques

Conformément à l'invention, le modafinil est destiné à être administré en complément d'un traitement par un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine afin de potentialiser les effets thérapeutiques dudit traitement sur la narcolepsie-cataplexie, en particulier afin de potentialiser l'effet anti-cataplectique de l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3.

Le modafinil et l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 peuvent être présents au sein d'une même composition pharmaceutique.

Alternativement, le modafinil et l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 sont destinés à être administrés séparément, à savoir soit concomitamment, soit indépendamment, par exemple, avec un décalage dans le temps.

Le médicament selon l'invention peut être administré par toute voie d'administration appropriée, par exemple par voie orale, rectale, ou par voie parentérale, par exemple par injection intraveineuse, intracutanée ou intradermique. De préférence, une administration orale est prévue.

En conséquence le médicament peut se composer sous forme de comprimés, de gélules, de poudre ou de toute forme pour préparation orale solide ou sous toute forme de préparation buvable. La composition pharmaceutique comprend généralement un milieu physiologiquement acceptable, par exemple pour la préparation de comprimés ou de gélules ou pour une préparation buvable telle que les véhicules utilisés de façon tout à fait classique.

Quelle que soit la voie d'administration et la forme des composition pharmaceutiques, de préférence le modafinil et l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 sont administrés en des quantités synergiques vis à vis de l'effet anti-cataplectique.

Dans l'art antérieur, le modafinil est administré habituellement à des doses orales de 200 à 800 mg. L'invention propose d'associer des doses de 5 à 50mg, de préférence de 10 à 40 mg d'un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 tel que le 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine, et des doses de 50 à 500mg, de

préférence 100 à 300 mg, de préférence encore 100 à 150 mg seulement de modafinil, permettant de réduire les effets indésirables de ce dernier.

Un objet de l'invention est donc une composition pharmaceutique comprenant de 50 à 500mg de modafinil, et 5 à 50 mg d'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3.

L'association de modafinil et d'un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine est utile pour le traitement de la narcolepsie-cataplexie, et plus généralement, est utile pour le traitement des maladies pour lesquelles l'administration de modafinil est préconisée. Sont inclus dans les maladies visées, les troubles du sommeil ou de la vigilance tels que les hypersomnies, la narcolepsie (dont la narcolepsie-cataplexie), les apnées ou hypopnées du sommeil, la fatigue, les troubles liés à un travail décalé. Sont également visés les troubles du sommeil ou de la vigilance associées à des pathologies de type maladie de Parkinson (Ondo et al J Neurol Neurosurg Psych 2005,76 1636; Happe J Clin Psychol, 2001,57,1559), maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque, etc. Les troubles de l'attention, tels que l'ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) sont également compris (Biederman et al Pediatrics, 2005,116,777). Enfin le modafinil a été proposé pour le traitement des dépressions des incontinences urinaires et des ischémies, pathologies pour lesquelles une association avec un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 peut également être utile, en particulier dans le traitement des troubles du sommeil ou de la vigilance liés à un état dépressif.

Il est enfin décrit une méthode de traitement de ces troubles, en particulier de la narcolepsie-cataplexie, chez un patient nécessitant un tel traitement, ladite méthode comprenant l'administration audit patient d'une quantité thérapeutiquement efficace de modafinil et d'au moins un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3.

Selon l'invention, le terme « traitement » signifie traitement curatif ou prophylactique de la narcolepsie-cataplexie, et inclut l'amélioration des symptômes de la maladie, en particulier la prévention, ou la diminution du nombre, de crises de cataplexie.

De préférence, le patient est un humain, mais il peut éventuellement aussi s'agir d'un mammifère non-humain.

Exemples :**Exemple 1 : Modèle de narcolepsie/cataplexie**

On a réalisé des enregistrements en continu d'électroencéphalogrammes (EEG) et électromyogrammes (EMG) chez des groupes de 6 souris dont le gène des orexines a été invalidé (Chemilli et al, Cell, 1999, 98, 437).

Les souris ont reçu par injections intrapéritonéales, soit du modafinil à la dose de 64mg/kg, soit le composé 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine, un puissant agoniste inverse du récepteur H3, à la dose de 20 mg/kg, soit leur association, soit enfin un véhicule (un soluté de NaCl à 0.9%).

A l'analyse des données EEG et EMG on a pu constater que :

- 1/ par rapport aux souris non mutées, les souris recevant le seul véhicule présentent une diminution de l'éveil, une augmentation des épisodes de sommeil paradoxal et des transitions directes de la veille au sommeil paradoxal, une anomalie considérée comme l'équivalent chez cette souris des crises de narcolepsie/cataplexie chez l'homme (Willie et al, Neurosci, 2005, 130, 583);
- 2/ le 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine et le modafinil augmentent l'éveil de manière marquée chez les souris mutées;
- 3/ alors que le modafinil est sans effet sur les transitions éveil-sommeil paradoxal (en accord avec la publication de Willie et al 2005, supra, et son absence d'effet anticataplectique chez le malade narcoleptique), ce paramètre est significativement amélioré par le 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine;
- 4/ enfin l'association des deux produits amène une quasi disparition de l'ensemble de la symptomatologie de ces animaux, y compris des transitions cataplexiques et de la modification des rythmes EEG rapides associés aux processus cognitifs et qui sont perturbés chez ces animaux.

Cette remarquable synergie, non prévisible dans la mesure où le mécanisme d'action du modafinil est essentiellement inconnu, ne procède pas d'une interaction métabolique entre les deux composés car ceux-ci ont été administrés à dose maximale. L'association des deux composés permet de réaliser un traitement complet de la symptomatologie narcoleptique-cataplectique, et de diminuer les doses habituelles de modafinil.

Exemple 2 : Modèle de maladie de Parkinson

Les inventeurs ont également testé l'association de 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine et modafinil sur l'éveil de chats rendus "parkinsoniens" par traitement préalable par MPTP, une neurotoxine détruisant sélectivement les neurones dopaminergiques du mésencéphale. Chez cet animal, présentant une somnolence rappelant celle d'un grand nombre de patients, il a été constaté que le modafinil seul n'améliorait que modestement le trouble de l'éveil (comme chez les patients Parkinsoniens) mais que l'association avec le 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine conduisait à une quasi normalisation.

Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant, dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, du modafinil et au moins un antagoniste ou un agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine, étant entendu que ledit antagoniste ou agoniste inverse n'est pas un composé de formule (V):



formule V dans laquelle

Dans les cycles contenant A et B :

1) A, B¹ et B² sont CH

2) A est CH, un de B¹ et B² est N, et l'autre de B¹ et B² est CH ; ou

3) A est absent, B¹ est CH, et B² est O ;

L est C₁₋₄ alkylène ou une liaison covalente;

Q est -(CH₂)-O-, -(CH₂)_nC≡C- (où les parties -O- et -C≡C- sont attachées au cycle), carbonyle, ou thiocarbonyle ;

m est 2, 3 ou 4

n est 1, 2, 3 ou 4

R¹, facultativement mono ou di substitué avec R^p, est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, C₁₋₇ alkyle, C₂₋₇ alcynyle, C₃₋₇ cycloalkyle, phényle, benzyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furanyle, thienyle, pyrrolyle, et un aromatique hétérocyclique à 5, 6, ou 7 chaînons ayant 1 ou 2 hétéroatomes sélectionnés parmi O, S, -N=, >NH, and >NC₁₋₄alkyle ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ;

R², facultativement mono ou di substitué avec R^p, est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par C₁₋₇ alkyle, C₂₋₇ alcynyle, C₃₋₇ cycloalkyle, phényle, benzyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furanyle, thiényle, pyrrolyle, et un hétérocycle non aromatique à 5, 6, ou 7 chaînons ayant 1 ou 2 hétéroatomes sélectionnés parmi O, S, -N=, >NH, and >NC₁₋₄alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ;

ou, alternativement

R^1 et R^2 peuvent être reliés ensemble avec l'azote d'attachement pour former un cycle, ledit cycle étant choisi dans le groupe constitué par :

- 3) un hétérocyclique non aromatique à 4-7 chaînons, ledit hétérocycle ayant 0 ou 1 hétéroatome additionnel séparé de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi O, S, -N=, >NH, and >NC₁₋₄ alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ayant 0, 1, ou 2 chaînons carbonés qui est un carbonyle ayant 0, 1 ou 2 substituants R^q et
- 4) un hétérocycle non-aromatique à 4-7 chaînons benzo- ou pyrido-fusionné, ledit cycle hétérocyclique ayant 0 ou 1 hétéroatome additionnel séparé de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi O, S, -N=, >NH et >NC₁₋₄alkyle, ayant 0 ou 1 double liaison additionnelle, ayant 0, 1, 2 chaînons carbonés qui est un carbonyle et ayant 0, 1, ou 2 substituants R^q

R^p est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par -C₁₋₆alkyle, C₂₋₆alkényle, C₃₋₆cycloalkyle, phényle, pyridyle, furanyle, thiényle, benzyle, pyrimidinyle, pyrrolyle, halo, -OH, -OC₁₋₆alkyle, -OC₃₋₆cycloalkyle, -Ophényle, -Obenzyle, -SH, -SC₁₋₆alkyle, SC₃₋₆cycloalkyle, -Sphényle, -Sbenzyle, -CN, -NO₂, -N(R^y) R^z (dans lequel R^y et R^z sont indépendamment sélectionnés parmi H et C₁₋₄ alkyle; ou R^y et R^z peuvent être reliés ensemble avec l'azote d'attachement pour former un hétérocycle monocyclique à 5, 6, ou 7 chaînons sélectionnés parmi O, S, -N=, >NH, et >NC₁₋₄alkyle, ledit cycle est optionnellement substitué par -C₁₋₄alkyle, -OH, -OC₁₋₄alkyle, halo, ou -COOC₁₋₄alkyle), -(C=O)N(R^y) R^z , -(C=O)C₁₋₄alkyle, -SCF₃, -OCF₃, -CF₃, et -COOC alkyle, et -COOH ;

R^q est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par -C₁₋₆alkyle, halo, -OH, -OC₁₋₆alkyle, CN, -NO₂, -CF₃, et -COOC₁₋₄alkyle,

R^3 optionnellement mono- ou di-substitué avec R^s , est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par -H, -C₁₋₇alkyle, C₂₋₇alcényle, -C₂₋₇alkynyle, -C₃₋₇cycloalkyle, phényle, benzyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furanyle, thiényle, pyrrolyle, et hétérocycle monocyclique non aromatique à 5,6,ou 7 chaînons ayant un ou deux hétéroatomes sélectionnés parmi O, S, -N=, >NH, et >NC₁₋₄ alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ; et

R^4 , optionnellement mono- ou di-substitué avec R^s , est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par $-C_{1-7}$ alkyle, C_{2-7} alkényle, $-C_{2-7}$ alkynyle, $-C_{3-7}$ cycloalkyle, phényle, benzyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furanyle, thiényle, pyrrolyle, et un hétérocycle monocyclique non aromatique à 5,6, ou 7 chaînons ayant un ou deux hétéroatomes sélectionnés parmi O, S, $-N=$, $>NH$, et $>NC_{1-4}$ alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ;

R^s est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué de $-C_{1-6}$ alkyle, $-C_{2-6}$ alkényle, $-C_{3-6}$ cycloalkyle, phényle, pyridyle, furanyle, thiényle, benzyle, pyrimidinyle, pyrrolyl, halo, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyle, $-OC_{3-6}$ cycloalkyle, $-O$ phényle, $-O$ benzyle, $-SH$, $-SC_{1-6}$ alkyle, $-SC_{3-6}$ cycloalkyle, $-S$ phényle, $-S$ benzyle, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ dans lequel R^y et R^z sont indépendamment sélectionnés parmi H et C_{1-4} alkyle; ou R^y et R^z peuvent être reliés ensemble avec l'azote d'attachement pour former un hétérocycle monocyclique à 5, 6, ou 7 chaînons sélectionnés parmi O, S, $-N=$, $>NH$, et $>NC_{1-4}$ alkyle, ledit cycle est optionnellement substitué par $-C_{1-4}$ alkyle, $-OH$, $-OC_{1-4}$ alkyle, halo, ou $-COOC_{1-4}$ alkyle), $-(C=O)N(R^y)R^z$, $-(C=O)C_{1-4}$ alkyle, $-SCF_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$, et $-COOC_{1-4}$ alkyle, et $-COOH$;

ou alternativement

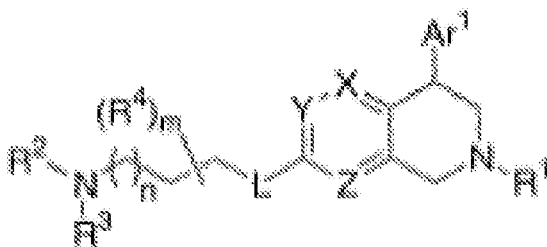
R^3 et R^4 peuvent être reliés ensemble avec l'azote d'attachement pour former un cycle, ledit cycle est sélectionné parmi le groupe constitué par :

- 3) un hétérocycle non aromatique à 4-7 chaînons, ledit hétérocycle ayant 0 ou 1 hétéroatome additionnel séparé de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi O, S, $-N=$, $>NH$, and $>NC_{1-4}$ alkyle, ayant 0, 1, ou 2 doubles liaisons ayant 0, 1, ou 2 chaînons carbonés qui est un carbonyle ayant 0, 1 ou 2 substituants R^t et
- 4) un hétérocycle non aromatique résultant de la fusion d'un benzo ou d'un pyrido à un cycle aromatique à 4-7 chaînons, ledit hétérocycle ayant 0 ou 1 hétéroatome additionnel séparé de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi O, S, $-N=$, $>NH$ et $>NC_{1-4}$ alkyle, ayant 0 ou 1 double liaison additionnelle, ayant 0, 1, 2 chaînon carbonés qui est un carbonyle et ayant 0, 1, ou 2 substituants R^t ,

R^t est indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par $-C_{1-6}$ alkyle, halo, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyle, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, et $-COOC_{1-4}$ alkyle ;

et énantiomères, diastéréoisomères, hydrates, solvates et des sels pharmaceutiquement acceptable, esters et amides de ceux-ci,

ledit antagoniste ou agoniste inverse n'étant pas non plus un composé de formule (W) :



formule W dans laquelle

un ou deux de X, Y et Z est N, et le reste de X, Y et Z sont CR_5 ; L est $-O-$ ou $-CH_2-$ et n est 1 ou 2; L est $-C\equiv C-$ et n est 0 ou 1; m est 0, 1, ou 2 ;

R^1 est $-H$, ou est $-C_{1-6}$ alkyle, $-C_{3-6}$ alcényle, $-C_{3-6}$ alcynyle, $-C_{1-6}$ alkyle C_{3-7} cycloalkyle, $-COOC_{1-6}$ alkyle, ou $-COObenzyle$, chacun optionnellement mono-, di-, tri- substitué avec R^a ;

R^a est sélectionné parmi le groupe constitué par $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyle, phényle optionnellement substitué par $-OC_{1-4}$ alkyle ou halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^b)R^c$ (dans lequel R^b et R^c sont indépendamment $-H$ ou $-C_{1-6}$ alkyle), $-C(O)N(R^b)R^c$, $-N(R^b)C(O)R^b$, $-N(R^b)SO_2C_{1-6}$ alkyle, $-C(O)C_{1-6}$ alkyle, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ alkyle, $SO_2N(R^b)R^c$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$, et $-COOC_{1-6}$ alkyle ;

R^2 et R^3 sont indépendamment sélectionné parmi $-H$, ou parmi le groupe constitué par :

A) $-C_{1-6}$ alkyle, $-C_{3-6}$ alkényle, $-C_{3-6}$ alkynyle, C_{3-7} cycloalkyle, $-C_{1-6}$ alkyle C_{3-7} cycloalkyle, benzyle ;

B) phényle ou pyridyle, optionnellement fusionné par deux carbones adjacents à un hydrocarbure à 3 ou 4 chaînons pour former un cycle aromatique à 5 ou 6 chaînons qui a un atome de carbone remplacé par $>O$, $>S$, $>NH$, ou $>N(C_{1-4}$ alkyle) et qui a au plus un atome de carbone optionnellement remplacé par $-N=$;

C) un hétérocycle à 4-8 chaînons, ledit hétérocycle ayant un atome de carbone qui est le point d'attachement, ayant 1 ou 2 hétéroatomes sélectionnés parmi $>O$, $>S(O)_{0-2}$, et $>NH$, et ayant 0 ou une double liaison ; et

D) monocycle aromatique hydrocarboné ayant 5 ou 6 atomes dans le cycle, ayant un atome de carbone qui est le point d'attachement, ayant un atome de carbone remplacé par $>O$, $>S$, $>NH$, ou $>N(C_{1-4} \text{ alkyle})$, ayant au plus un atome de carbone additionnel optionnellement remplacé par $-N=$, et optionnellement fusionné avec un benzène ou une la pyridine ;

Où chaque A)-D) est optionnellement mono-, di-, ou tri- substitué avec une élément sélectionné parmi le groupe constitué de $-OH$, $-C_{1-4} \text{ alkylOH}$, $-OC_{1-6} \text{ alkyl}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^d)R^e$ (dans lequel R^d et R^e sont indépendamment $-H$ ou $C_{1-6} \text{ alkyle}$), $-C(O)N(R^d)R^e$, $-N(R^d)C(O)R^d$, $-N(R^d)SO_2C_{1-6} \text{ alkyle}$, $-C(O)C_{1-6} \text{ alkyle}$, $S(O)_{0-2}-C_{1-6} \text{ alkyle}$, $SO_2N(R^d)R^e$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$, $-COOC_{1-6} \text{ alkyle}$, $-OC(O)N(R^d)R^e$, et $-OC(O)OR^d$;

ou, alternativement,

R^2 et R^3 peuvent être reliés ensemble avec l'azote par lequel ils sont attachés pour former hétérocycle de 4 à 8 chaînons, ledit hétérocycle ayant 0 ou 1 hétéroatomes additionnels séparés de l'azote d'attachement par au moins un carbone et sélectionné parmi $>O$, $>(O)_{0-2}$, $>NH$, et $>NR^f$, ayant 0 ou 1 double liaison, ayant 0, 1, ou 2 carbone séparés de l'azote d'attachement par au moins un carbone qui est un carbonyle, optionnellement fusionné avec un benzène ou une pyridine, optionnellement ayant un carbone qui forme un pont, et ayant 0-5 substituants R^{ff} carbonés,

R^f est sélectionné parmi le groupe constitué par $-C_{1-6} \text{ alkyle}$ optionnellement mono-, di-, ou tri-substitué avec halo, $-C_{3-6} \text{ alkényle}$, $-C_{3-6} \text{ alkynyle}$, $-C_{3-7} \text{ cycloalkyle}$, $-C_{1-6} \text{ alkyle}C_{3-7} \text{ cycloalkyle}$, $-C_{2-6} \text{ alkylOH}$, $-C(O)N(R^g)R^h$ (dans lequel R^g et R^h sont indépendamment $-H$ ou $-C_{1-6} \text{ alkyle}$), $-C(O)R^i$ (où R^i est $-C_{1-6} \text{ alkyle}$, $-C_{3-8} \text{ cycloalkyle}$, phényle, ou un aromatique hétérocyclyle à 5 ou 6 chaînons, chacun optionnellement mono-, di-, ou tri substitué avec $-C_{1-3} \text{ alkyle}$, $-OH$, $-OC_{1-6} \text{ alkyle}$, $-CF_3$, ou halo), $-S(O)_{0-2}-C_{1-6} \text{ alkyle}$, et $-COOC_{1-6} \text{ alkyle}$;

R^{ff} est sélectionné parmi le groupe constitué par $-C_{1-6} \text{ alkyle}$ optionnellement mono, di, ou tri substitué avec halo, $-C_{3-6} \text{ alkényle}$, $-C_{2-6} \text{ alkynyle}$, $-C_{3-7} \text{ cycloalkyle}$, $-C_{1-6} \text{ alkyle}C_{3-7} \text{ cycloalkyle}$, halo, $-OH$, $-C_{1-6} \text{ alkylOH}$, $-OC_{1-6} \text{ alkyle}$, $-OC_{2-3} \text{ alkyleO-}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^g)R^h$ (dans lequel R^g et R^h sont indépendamment

–H ou –C₁₋₆alkyle), –C(O)NR^gR^h, –N(R^g)C(O)R^g, –N(R^g)SO₂C₁₋₆alkyle, –C(O)Rⁱ (où Rⁱ est –C₁₋₆alkyle, –C₃₋₈ cycloalkyle, phényle, ou un aromatique hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons, chacun optionnellement mono-, di-, ou tri substitué avec –C₁₋₃ alkyle, –OH, –OC₁₋₆alkyle, –CF₃, ou halo), –S(O)₀₋₂-C₁₋₆alkyle, –SO₂N(R^y)R^z, –SCF₃, –OCF₃, –COOH, et –COOC₁₋₆alkyle ;

R⁴ est –OH, –OC₁₋₆alkyle, –CF₃, –C₁₋₆alkyle, ou halo, deux substituants R⁴ peuvent être reliés ensemble pour former un méthylène ou un éthylène, ou un des R⁴ est relié avec R² pour former un méthylène, un éthylène ou un propylène; dans lequel chaque méthylène, éthylène, ou propylène est optionnellement substitué avec –OH, –OC₁₋₆alkyle, –SC₁₋₆alkyle, –CF₃, –C₁₋₆alkyle, amine ou halo ;

R⁵ est sélectionné parmi le groupe constitué par –H, –C₁₋₆alkyle, –OH, –OC₁₋₆alkyle, –SC₁₋₆alkyle, et halo ;

Ar¹ est un cycle aryle ou un hétéroaryle sélectionné parmi le groupe constitué par :

- f) phényle, optionnellement mono-, di-, tri-substitué avec Rⁱ ou di-substitué avec du fluor, –(CH₂)₂₋₃NH–, –(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)–, –(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄alkyle)–, ou –(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄alkyle)(CH₂)– ;

Rⁱ est sélectionné parmi le groupe constitué par :

- 1) –OH, –C₁₋₆alkyle, –OC₁₋₆alkyle optionnellement mono-, di-, ou tri-substitué avec halo, –C₂₋₆alkényle, –OC₃₋₆alkényle, –C₂₋₆alkynyle, –OC₃₋₆alkynyle, –C₃₋₆cycloalkyle, –OC₃₋₆cycloalkyle, –CN, –NO₂, –N(R^k)R^l (dans lequel R^k et R^l sont indépendamment –H ou –C₁₋₆alkyle, ou R^m et Rⁿ reliés ensemble avec leur azote d'attachement forment un hétérocycle à 4-8 chaînons ayant 1 ou 2 hétéroatomes sélectionnés parmi >O, >S(O)₀₋₂, >NH, et >NC₁₋₆alkyle, ayant 0 ou 1 double liaison, ayant 0 ou 1 chaînons carbonyles), –SO₂N(R^m)Rⁿ, –SCF₃, halo, –CF₃, –COOH, –COOC₁₋₆alkyle et –COOC₃₋₇ cycloalkyle ; et
- 2) a) un hétérocycle à 4-8 chaînons saturé ou partiellement saturé, ayant un ou deux hétéroatomes sélectionnés parmi >O, >S(O)₀₋₂, >NH, et >NC₁₋₆alkyle, ayant 0 ou 1 carbonyle; ledit cycle étant optionnellement mono-, di-, ou tri-substitué avec R^p ;

R^p est un substituant indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par –OH, –C₁₋₆alkyle, –OC₁₋₆alkyle, phényle, –CN, –NO₂, –N(R^q)R^r

(dans lequel R^q et R^r sont indépendamment $-H$, $-C_{1-6}alkyle$, ou $-C_{2-6}alkényle$), $-C(O)N(R^q)R^r$, $-N(R^q)C(O)R^r$, $-N(R^q)SO_2C_{1-6}alkyle$, $-C(O)C_{1-6}alkyle$, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyle$, $-SO_2N(R^q)R^r$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-COOH$, et $-COOC_{1-6}alkyle$;

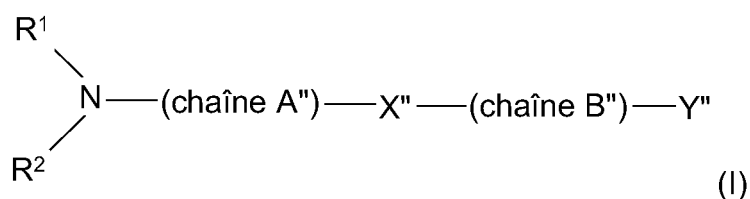
- g) phényle ou pyridyle fusionné par deux carbones cycliques adjacents à un hydrocarbure à 3 chaînons pour former un cycle aromatique fusionné à 5 chaînons, dont un atome de carbone de l'hydrocarbure est remplacé par $>O$, $>S$, $>NH$, ou $>N(C_{1-4}alkyle)$, et dont un atome de carbone additionnel dans cet hydrocarbure est optionnellement remplacé par $-N=$, les cycles fusionnés sont optionnellement mono-, di-, ou tri substitué avec R^t ;

R^t est un substituant indépendamment sélectionné parmi le groupe constitué par $-OH$, $-C_{1-6}alkyle$, $-OC_{1-6}alkyle$, phényle, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^u)R^v$ (dans lequel R^u et R^v sont indépendamment $-H$ ou $-C_{1-6}alkyle$), $-C(O)N(R^u)R^v$, $-N(R^u)C(O)R^v$, $-N(R^u)SO_2C_{1-6}alkyle$, $-C(O)C_{1-6}alkyle$, $S(O)_{0-2}C_{1-6}alkyle$, $-SO_2N(R^u)R^v$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $OCHF_2$, $-COOH$, et $-COOC_{1-6}alkyle$;

- h) phényle fusionné par deux chaînons adjacents à un hydrocarbure à 4 chaînons pour former un cycle aromatique fusionné à 6 chaînons, dont 0, 1, ou 2 atomes de carbone sont remplacés par $-N=$, les cycles fusionnés sont optionnellement mono-, di-, ou tri-substitués avec R^t ;
- i) un hydrocarbure monocyclique aromatique à 5 chaînons, ayant un atome de carbone qui est le point d'attachement, ayant un atome de carbone remplacé par $>O$, $>S$, $>NH$, ou $>N(C_{1-4}alkyle)$, ayant au plus un atome de carbone additionnel optionnellement remplacé par $-N=$, optionnellement mono- ou di-substitué avec R^t , et optionnellement fusionné avec un benzène ou une pyridine par deux atomes de carbone adjacents, la partie fusionnée avec le benzène ou la pyridine est optionnellement mono-, di- ou tri substituée avec R^t ; et
- j) un hydrocarbure monocyclique aromatique à 6 chaînons, ayant un atome de carbone qui est le point d'attachement, ayant un ou deux atomes de carbone remplacés par $-N=$, optionnellement mono- ou di- substitué avec R^t , et optionnellement fusionné à un benzène ou une pyridine par deux atomes de carbone adjacents, où la partie fusionnée avec le benzène ou la pyridine est optionnellement mono- ou di-substituée avec R^t ;

et les énantiomères, les diastéréoisomères, les hydrates, les solvates de ceux-ci et les sels pharmaceutiquement acceptables, les esters et les amides de ceux-ci.

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 est un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- NR^1R^2 représente un groupe pipéridyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles, de préférence des groupes méthyles ;
- la chaîne A'' est une chaîne $\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---}$ avec x étant un nombre entier de 1 à 6, de préférence de 1 à 4, de préférence encore $x=3$;
- X'' est un atome d'oxygène ;
- la chaîne B'' est un groupe $\text{---}(\text{CH}_2)_y\text{---}$ avec y étant un nombre entier de 1 à 4, de préférence $y=2$ ou $y=3$;
- Y'' est un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un ou plusieurs groupes alkyles.

3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 est un composé de formule (I) dans laquelle NR^1R^2 représente un groupe pipéridyle non substitué, et Y'' est un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, de préférence le chlore.

4. Composition selon la revendication 3, dans laquelle l'antagoniste ou agoniste inverse est le 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, sous une forme appropriée à une administration par voie orale.

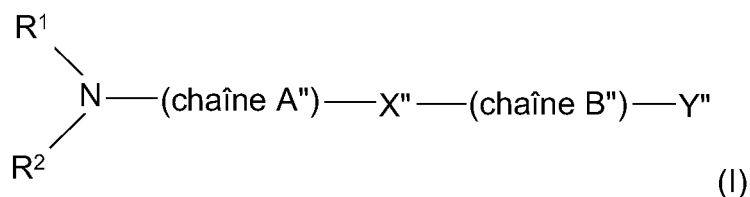
6. Composition selon la revendication 5, comprenant de 50 à 500mg de modafinil, et 5 à 50 mg d'agoniste inverse du récepteur H3.

7. Utilisation de modafinil pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un trouble du sommeil, de la vigilance ou de l'attention, en association avec au moins un antagoniste ou un agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine, qui n'est pas un composé de formule V ou de formule W telle que définie à la revendication 1.

8. Utilisation selon la revendication 7, dans laquelle le médicament est une composition pharmaceutique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, du modafinil et au moins un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine.

9. Utilisation selon la revendication 8, dans laquelle le modafinil et l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 sont destinés à être administrés séparément.

10. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 9, dans laquelle l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 est un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- NR^1R^2 représente un groupe pipéridyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles, de préférence des groupes méthyles ;
- la chaîne A'' est une chaîne $\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---}$ avec x étant un nombre entier de 1 à 6, de préférence de 1 à 4, de préférence encore $x=3$;
- X'' est un atome d'oxygène ;
- la chaîne B'' est un groupe $\text{---}(\text{CH}_2)_y\text{---}$ avec y étant un nombre entier de 1 à 4, de préférence $y=2$ ou $y=3$;
- Y'' est un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un ou plusieurs groupes alkyles.

11.Utilisation selon la revendication 10, dans laquelle l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 est un composé de formule (I) dans laquelle -NR¹R² représente un groupe pipéridyle non substitué, et Y'' est un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, de préférence le chlore.

12.Utilisation selon la revendication 11, dans laquelle l'antagoniste ou agoniste inverse est le 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine.

13.Utilisation selon l'une des revendications 7 à 12, dans laquelle le modafinil et l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 sont destinés à une administration par voie orale.

14.Utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le modafinil est destiné à être administré à un patient une dose de 50 à 500mg, et l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 est destiné à être administré à un patient à une dose de 5 à 50 mg d'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3.

15.Utilisation selon l'une des revendications 7 à 14, dans laquelle le trouble du sommeil ou de la vigilance est choisi parmi les hypersomnies, la narcolepsie, les apnées ou hypopnées du sommeil, la fatigue, les troubles liés à un travail décalé, les troubles du sommeil ou de la vigilance associées à la maladie de Parkinson, à la maladie d'Alzheimer ou à la sclérose en plaque, ou encore l'ADHD (attention deficit hyperactivity disorder).

16.Utilisation selon la revendication 15, dans laquelle la narcolepsie est une narcolepsie-cataplexie.

17.Utilisation selon la revendication 16, pour la prévention des crises cataplectiques.

18.Kit comprenant, au sein d'un même emballage,

- une composition pharmaceutique A comprenant du modafinil dans un milieu physiologiquement acceptable;

- une composition pharmaceutique B comprenant un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine, dans un milieu physiologiquement acceptable, étant entendu que ledit antagoniste ou ledite agoniste inverse n'est pas un composé de formule V ou de formule W telle que définie dans la revendication 1.

19. Kit selon la revendication 18, dans lequel l'antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 est le 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine.