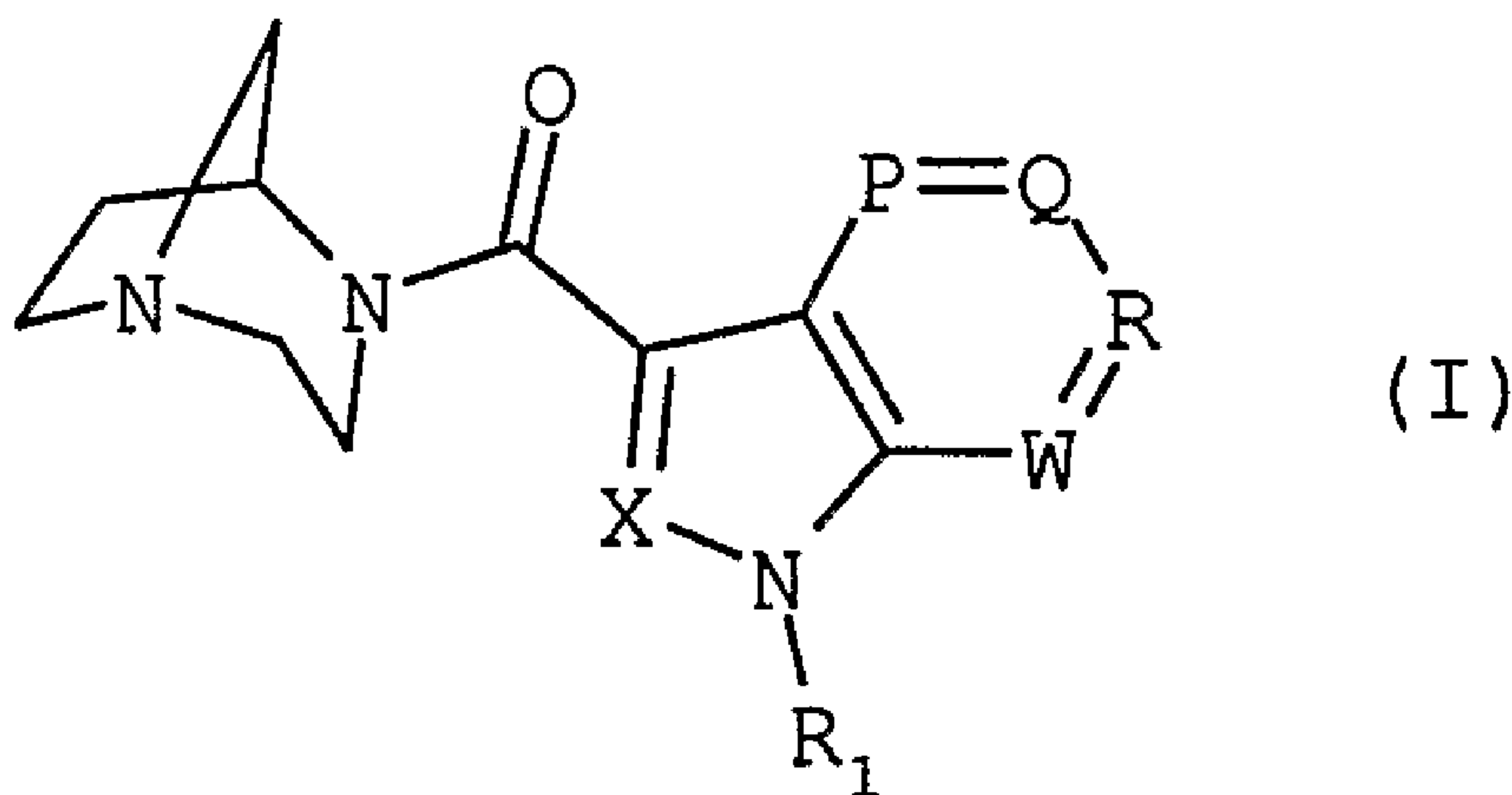




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/01/07
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/08/25
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/06/15
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/000027
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/077955
(30) Priorité/Priority: 2004/01/16 (FR0400390)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 487/08* (2006.01),
A61K 31/551 (2006.01), *A61K 31/416* (2006.01),
A61P 25/00 (2006.01), *A61P 9/00* (2006.01),
C07D 519/00 (2006.01)
(71) Demandeur/Applicant:
SANOFI-AVENTIS, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
GALLI, FREDERIC, FR;
LECLERC, ODILE, FR;
LOCHEAD, ALISTAIR, FR
(74) Agent: KIRBY EADES GALE BAKER

(54) Titre : DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.1]OCTANECARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE
(54) Title: DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.1]OCTANECARBOXAMIDE, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME IN THERAPEUTICS



(57) **Abrégé/Abstract:**

Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle X représente N ou un groupe de formule C-R₂, P, Q, R et W représentent chacun N ou un groupe de formule C-R₃, R₁ représente H ou un alkyle, R₂ représente un alkyle, R₃ représente H ou un halogène, ou un groupe alkyle, alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, -NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₄, -OC(=O)R₄, -OC(=O)OR₄, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₄, -C(=O)OR₄, -C(=O)R₄, -C(=O)NR₄R₅, -SR₄, -S(=O)R₄, -S(=O)₂R₄, -S(=O)₂NR₄R₅, ou un hétérocycle, R₄, R₅, et R₆ représentent chacun H ou un alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalcényle, ou hétérocycloalkyle ou aryle. Application en thérapeutique.



(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
25 août 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/077955 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :**C07D 487/08**, 519/00,

A61K 31/416, 31/551, A61P 25/00, 9/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/000027

(22) Date de dépôt international : 7 janvier 2005 (07.01.2005)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0400390

16 janvier 2004 (16.01.2004)

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 Vaucresson (FR). **LECLERC, Odile** [FR/FR]; 11, rue Winston Churchill, F-91300 Massy (FR). **LOCHEAD, Alistair** [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton le Pont (FR).(74) Mandataire : **LUDWIG, Jacques**; 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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), eurasien (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, 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).

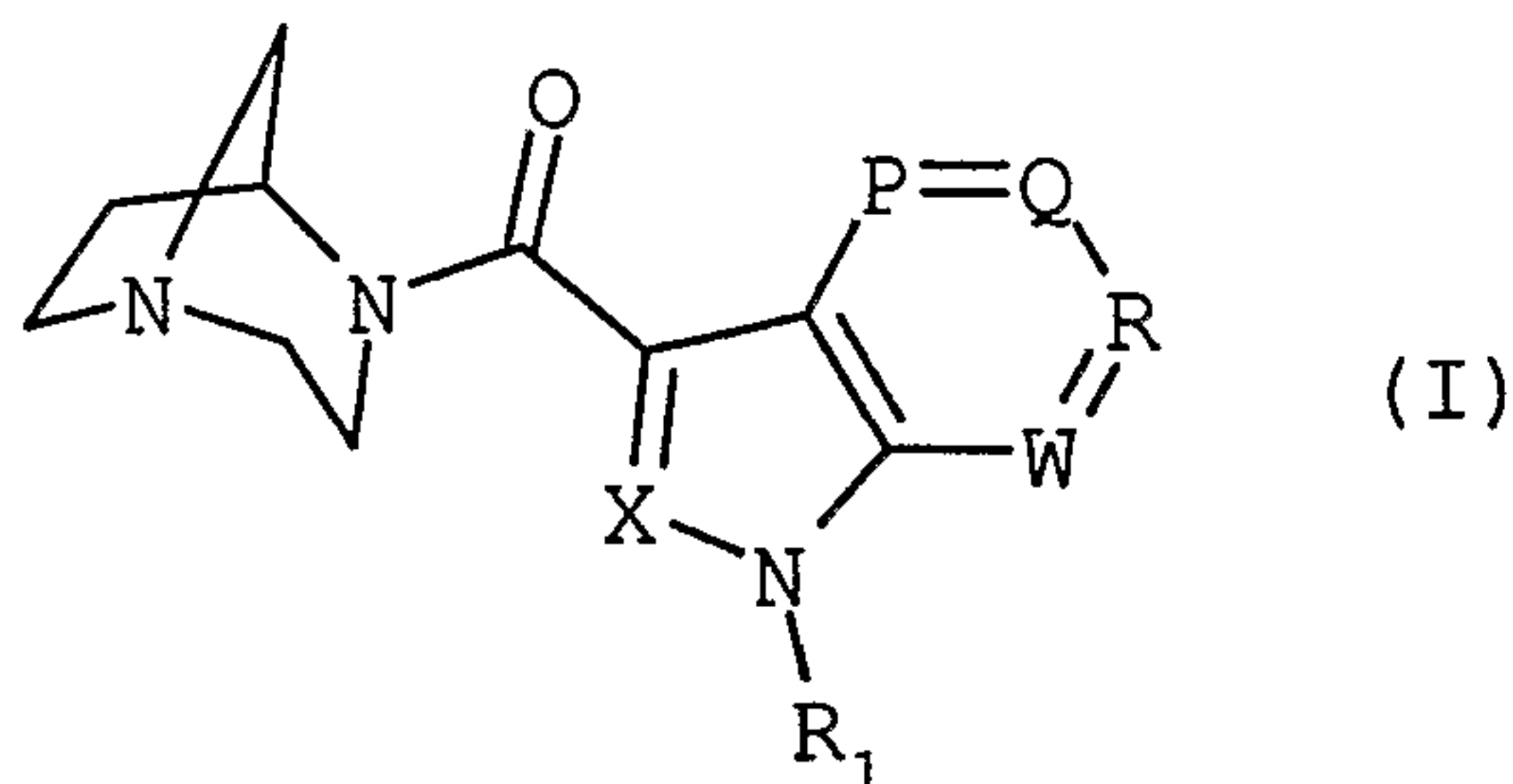
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres 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: DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.1]OCTANECARBOXAMIDE, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.1]OCTANECARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



cycloalkenyl, or heterocycloalkyl or aryl. The invention also relates to the use of same in therapeutics.

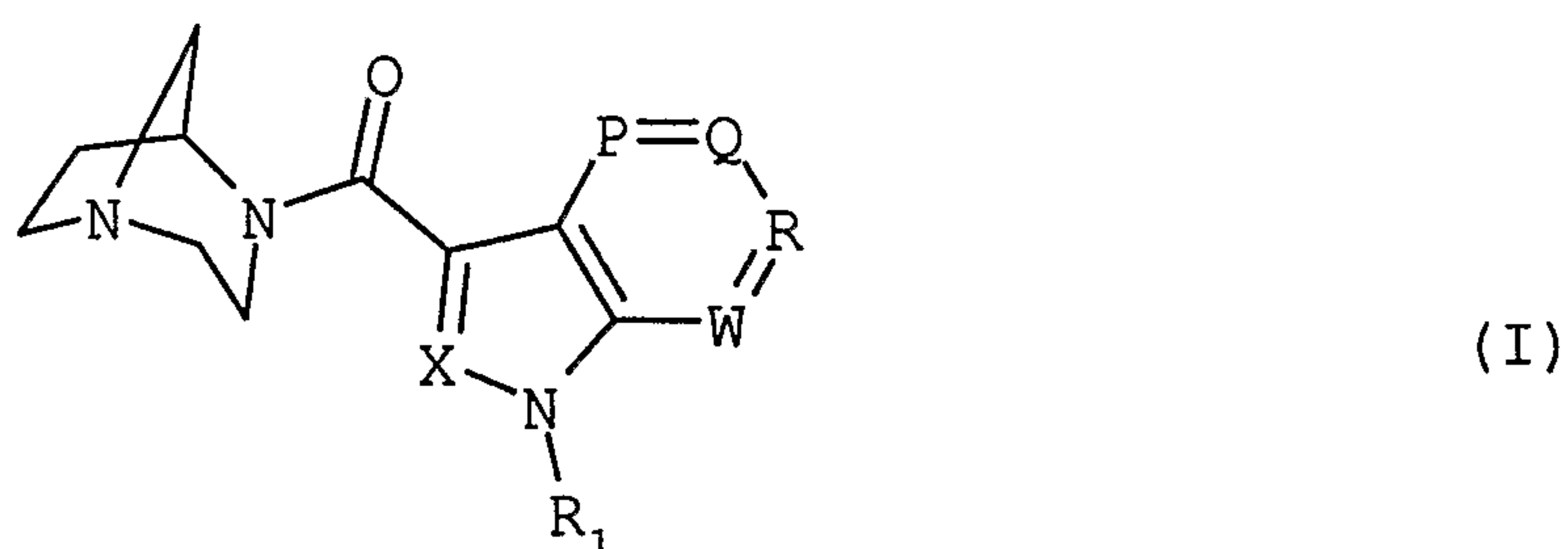
(57) Abrégé : Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle X représente N ou un groupe de formule C-R₂, P, Q, R et W représentent chacun N ou un groupe de formule C-R₃, R₁ représente H ou un alkyle, R₂ représente un alkyle, R₃ représente H ou un halogène, ou un groupe alkyle, alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, -NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₄, -OC(=O)R₄, -OC(=O)OR₄, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₄, -C(=O)OR₄, -C(=O)R₄, -C(=O)NR₄R₅, -SR₄, -S(=O)R₄, -S(=O)₂R₄, -S(=O)₂NR₄R₅, ou un hétérocycle, R₄, R₅, et R₆ représentent chacun H ou un alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalcényle, ou hétérocycloalkyle ou aryle. Application en thérapeutique.

WO 2005/077955 A1

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octanecarboxamide, leur préparation et leur application en thérapeutique

La présente invention a pour objet des composés, ligands
 5 des récepteurs nicotiniques. Ils sont utiles dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques.
 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)

10



15

dans laquelle

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

20 P, Q, R et W représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe de formule générale C-R₃,

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

R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

25 R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅,
 30 -C(=O)OR₅, C(=O)R₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆, ou un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule
 35 générale -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆,

ou R₃ représente un groupe choisi parmi les cycles
imidazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazole,
pyrazine, triazole, quinoléine, isoquinoléine, tétrazole,
furane, thiophène, thiazole, isothiazole, oxazole,
5 isoxazole, pyrrole, tétrahydroquinoléine,
tétrahydroisoquinoléine, indole, benzimidazole,
benzofurane, dihydrobenzofurane, cinnoline, indazole,
phtalazine, triazine, isoindole, oxadiazole, thiadiazole,
furazane, benzofurazane, benzothiophène,
10 dihydrobenzothiophène, benzotriazole, benzothiazole,
benzisothiazole, benzoxazole, benzisoxazole, quinazoline,
quinoxaline, naphtyridine, dihydroquinoléine,
dihydroisoquinoléine, furopyridine, dihydrofuropyridine,
pyrrolopyridine, thiénopyridine, dihydrothiénopyridine,
15 imidazopyridine, pyrazolopyridine, oxazolopyridine,
isoxazolopyridine, isoxazolopyridine, thiazolopyridine,
isothiazolopyridine, pyrrolopyrimidine, fuopyrimidine,
dihydrofuopyrimidine, thiénopyrimidine,
dihydrothiénopyrimidine, imidazopyrimidine,
20 pyrazolopyrimidine, oxazolopyrimidine, isoxazolopyrimidine,
thiazolopyrimidine, isothiazolopyrimidine, fuopyrazine,
dihydrofuopyrazine, pyrrolopyrazine, thiénopyrazine,
dihydrothiénopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine,
oxazolopyrazine, isoxazolopyrazine, thiazolopyrazine,
25 isothiazolopyrazine, fuopyridazine, dihydrofuopyridazine,
pyrrolopyridazine, thiénopyridazine, dihydrothiénopyri-
dazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine,
oxazolopyridazine, isoxazolopyridazine, thiazolopyridazine
ou isothiazolopyridazine,
30 R₄, R₅ et R₆ représentent chacun, indépendamment l'un de
l'autre, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle
linéaire ou ramifié, (C₂-C₆)alcényle linéaire ou ramifié ou
(C₂-C₆)alcynyle linéaire ou ramifié, ou un groupe
(C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle,
35 (C₄-C₈)cycloalcényle, ou phényle,
les groupes de formules générales NR₄R₅ et NR₅R₆ pouvant
former, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe
choisi les groupes aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle,

pipéridinyle, azépinyle, pipérazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pyrrolinyle, indolinyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, imidazolinyle, 3H-indolyle, quinuclidinyle et quinolizinyle.

5

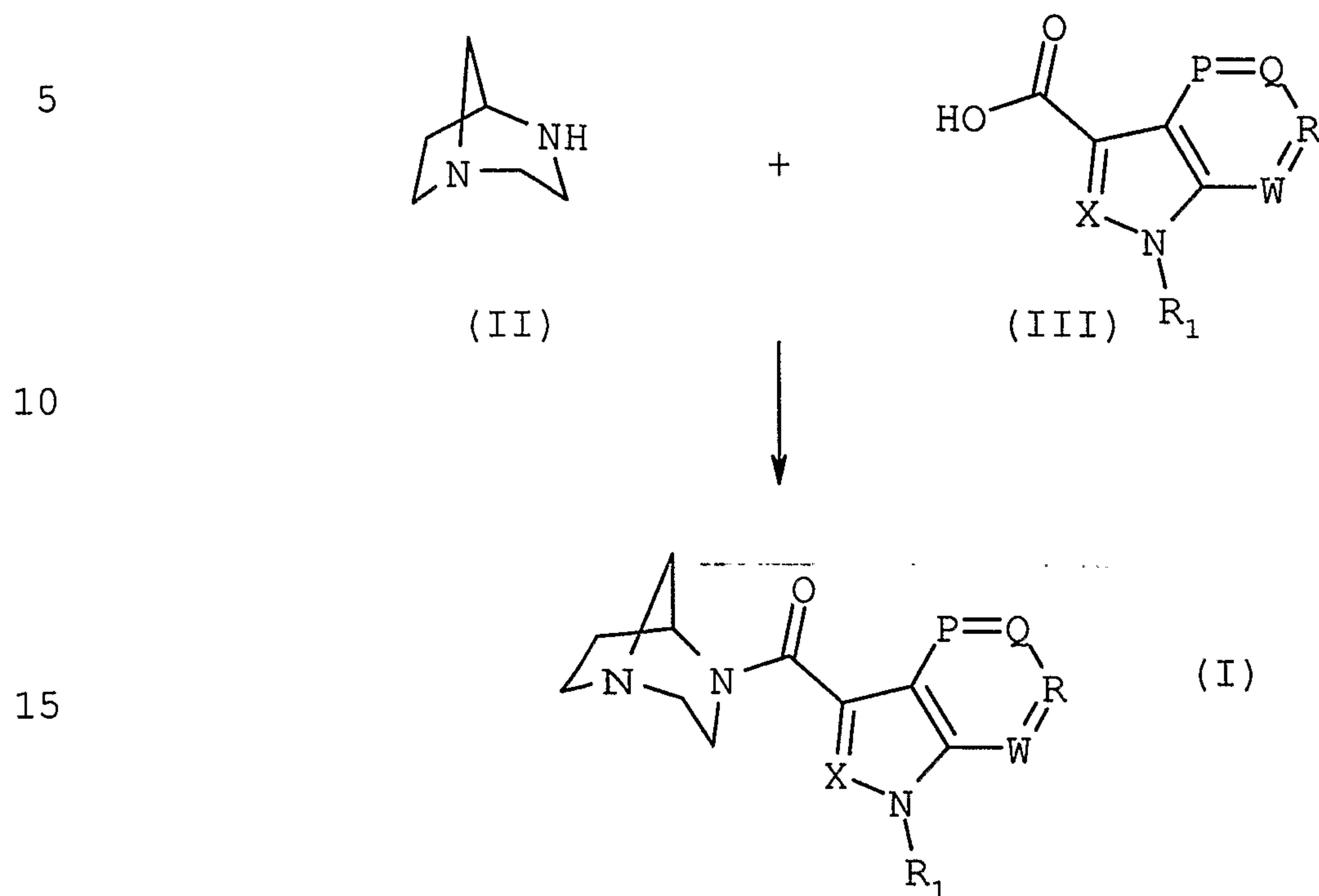
Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides, d'hydrates ou de solvats.

- 10 Les cycles de diazabicyclooctane comportant un atome de carbone asymétrique, les composés de l'invention peuvent exister à l'état d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères. Les énantiomères peuvent être séparés par des méthodes connues de l'homme du métier, telles que
- 15 séparation par cristallisation fractionnée de sels diastéréoisomères d'acides chiraux, ou séparation par chromatographie sur support chiral.

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

- On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane de formule (II) avec un composé de formule générale (III) dans laquelle X, P, Q, R, W et R₁ sont tels que définis ci-
- 25 dessus, en présence d'un agent de couplage tel que, par exemple, le N,N'-carbonyldiimidazole, dans un solvant tel que le diméthylformamide. La fonction acide carboxylique présente sur le composé de formule générale (III) peut aussi, dans une étape préalable, être transformée en
- 30 fonction chlorure d'acide, pour réagir avec le 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane dans un solvant tel que le dichloroéthane.

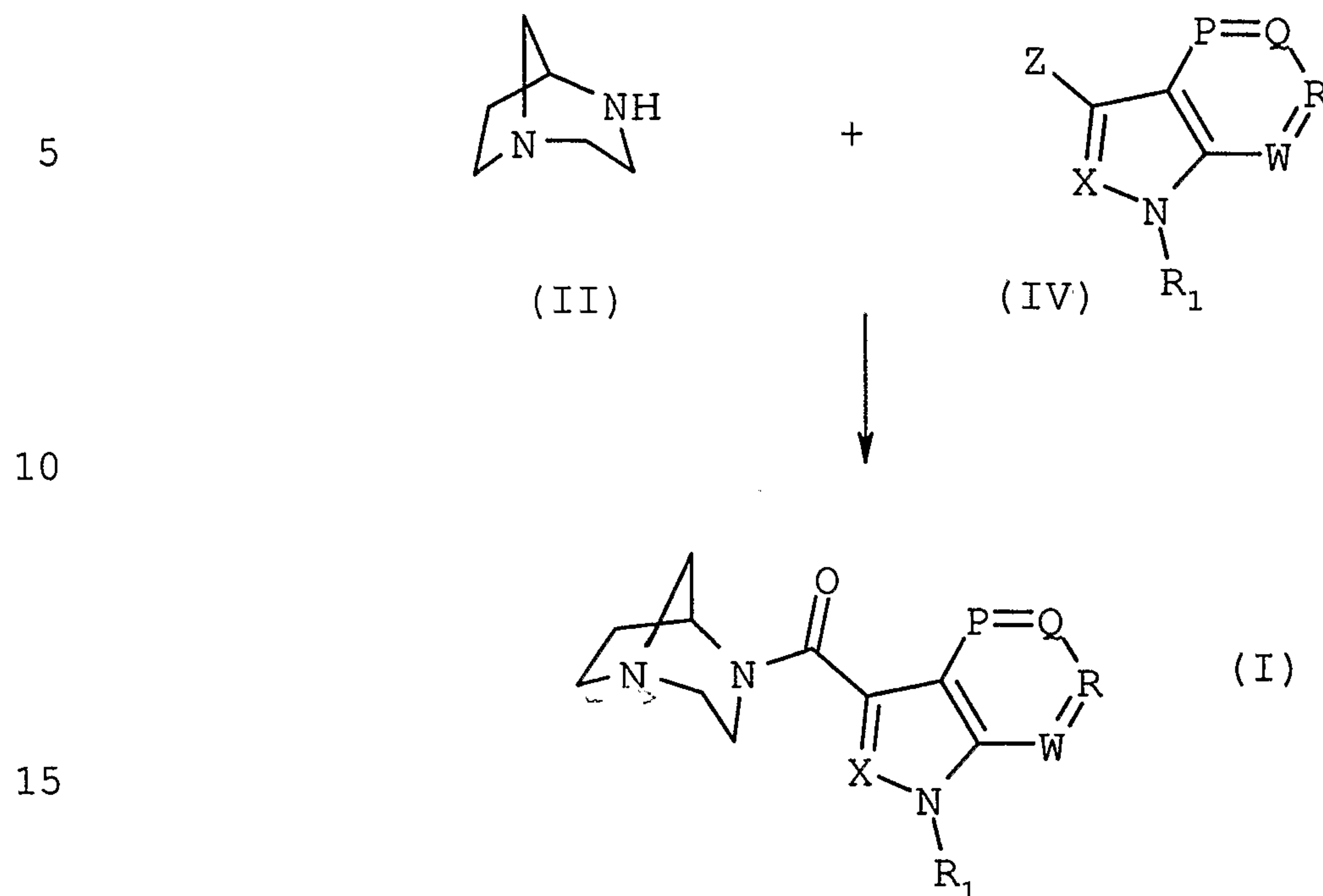
Schéma 1



20 Alternativement, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 2 qui suit.

On fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane de formule (II) avec un composé de formule générale (IV), dans
 25 laquelle X, P, Q, R, W et R₁ sont tels que définis ci-dessus et Z représente un atome de brome ou d'iode, en présence de monoxyde de carbone et d'un catalyseur au palladium tel que, par exemple, le bis(triphénylphosphino)-dichloropalladium, et d'une base telle que, par exemple, la
 30 triéthylamine, dans un solvant tel que, par exemple, le diméthylformamide.

Schéma 2



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

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

La préparation du 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane est décrite
 dans *J. Med. Chem.* 1977, **20**, 1333.

30 Les exemples suivants illustrent en détail la préparation
 de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses
 élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les
 structures des composés obtenus. Les numéros des composés
 indiqués entre parenthèses dans les titres correspondent à
 35 ceux du tableau donné plus loin. Dans les noms des
 composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_"
 ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à sup-
 primer en l'absence de coupure, et ne doit pas être rem-

placé par un tiret normal ou par un espace.

Exemple 1 (Composé N°2).

Chlorhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ylcarbonyl)-1H-indazole 1:1.

Dans un réacteur de 50 ml on introduit 0,165 g (1,02 mmoles) d'acide 1-H-indazole-3-carboxylique et 1 ml de chlorure de thionyle, on chauffe le mélange au reflux pendant 1 h 30 et on le concentre sous pression réduite. On ajoute alors 1,2 ml de pyridine et 0,30 g (2,67 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 h 30.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu dans 1 ml de chloroforme et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 70/30/3 d'acétate d'éthyle, méthanol et ammoniac.

On obtient 0,16 g de produit que l'on dissout dans 10 ml d'acétone avant d'ajouter 0,47 ml d'une solution 5N d'acide chlorhydrique dans l'alcool isopropylique. On collecte les cristaux obtenus (0,17g) par filtration et on les sèche sous pression réduite.

Point de fusion : 286-287°C.

Exemple 2 (composé N°3).

Bromhydrate de 6-chloro-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ylcarbonyl)-1H-indazole 1:1

Dans un réacteur de 10 ml on introduit successivement 0,25 g (0,9 mmole) de 3-iodo-6-chloro-1H-indazole, 0,09 g (0,13 mmole) de bis(triphénylphosphino)dichloropalladium, 0,25 g (2,24 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane et 0,31 ml (2,24 mmoles) de triéthylamine en solution dans 1 ml de diméthylformamide. On purge ensuite le mélange avec du monoxyde de carbone et on chauffe à 70°C pendant 8 h. On verse le milieu réactionnel dans 10 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et on extrait la

phase aqueuse par du chloroforme. On sèche les phases organiques, on les filtre et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange

5 90/10/1 de chloroforme, méthanol et ammoniac.

On obtient ainsi 0,2 g de produit que l'on met en solution dans 1 ml d'alcool isopropylique pour ajouter 0,13 ml d'une solution 5N d'acide chlorhydrique dans l'alcool isopropylique.

10 On collecte les cristaux obtenus (0,076g) par filtration et on les sèche sous pression réduite.

Point de fusion : 285-286°C.

Exemple 3 (Composé N°1).

15 Bromhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ylcarbonyl)-6-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 2:1.

Par analogie avec l'exemple 2 on fait réagir 0,7 g (3,3 mmoles) de 3-bromo-6-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine avec

20 1,1 g (9,9 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane en présence de 0,35 g (0,5 mmole) de bis(triphénylphosphino) dichloropalladium et 2,3 ml de triéthylamine dans 10 ml de diméthylformamide dans les conditions décrites pour l'exemple 1, et on obtient 0,21 g de produit, que l'on

25 dissout dans 20 ml d'acétone pour ajouter 0,27 ml d'une solution 5,7N d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. On collecte les cristaux de dibromhydrate par filtration et on les sèche sous vide.

Point de fusion : 290-291°C.

Exemple 4 (composé N°4).

Bromhydrate de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ylcarbonyl)-5-fluoro-1-*H*-indazole 2:1.

- 5 Par analogie avec l'exemple 2 on fait réagir 0,23 g (0,88 mmoles) de 3-iodo-5-fluoro-1*H*-indazole avec 0,25 g (2,19 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane en présence de 0,092 g (0,13 mmole) de bis(triphénylphosphino)dichloro palladium et 0,3 ml de triéthylamine dans 1 ml de
10 diméthylformamide dans les conditions décrites pour l'exemple 2. On obtient 0,136 g de produit que l'on dissout dans 20 ml d'acétone, et on ajoute 0,18 ml d'une solution 5,7N d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. On collecte les cristaux de dibromhydrate par filtration et on
15 les sèche sous vide.
Point de fusion : 283-284°C.

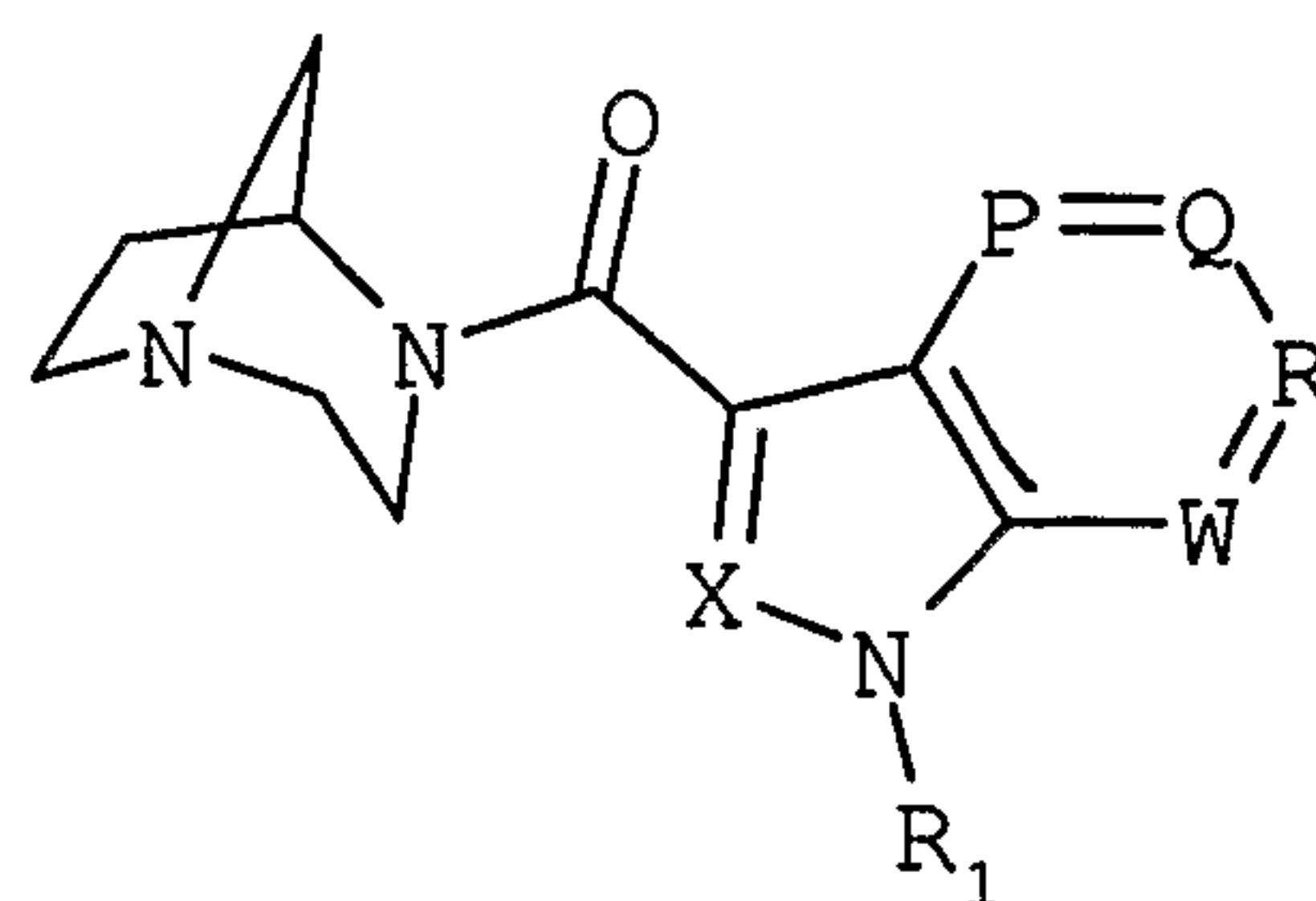
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de
20 l'invention.

Dans la colonne "Q", "Me" désigne un groupe méthyle et "Ms" désigne un groupe méthanesulfonyle.

Dans la colonne "St.", "(+/-)" désigne un racémate, "(+)" et "(-)" désignent les énantiomères dextrogyre et lévogyre,
25 respectivement.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate, "HCl" désigne un chlorhydrate et "ox." désigne un oxalate, ou éthanedioate.

Tableau



(I)

N°	X	P	Q	R	W	R ₁	St.	Sel	F (°C)
1	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	(+/-)	HBr	290-291
2	N	CH	CH	CH	CH	H	(+/-)	HCl	286-287
3	N	CH	CH	C-Cl	CH	H	(+/-)	HBr	285-286
4	N	CH	C-F	CH	CH	H	(+/-)	HBr	283-284
5	N	CH	CH	C-CH ₃	CH	H	(+/-)	HBr	299-300
6	N	CH	C-OMs	CH	CH	H	(+/-)	ox.	272-273
7	N	CH	C-Cl	CH	CH	H	(+/-)	-	240-241
8	N	CH	C-OMe	CH	CH	H	(+/-)	-	168-170
9	N	CH	CH	CH	N	H	(+/-)	Ox.	210-211
10	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	$[\alpha]_D^{20} = -73,9$ (c=0,8 MeOH)	HCl	327-329
11	N	CH	CH	C-CH ₃	N	H	$[\alpha]_D^{20} = +70,2$ (c=1 MeOH)	HCl	328-330

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 $\alpha_4\beta_2$ 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.
- 10 On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et centrifuge le surnageant à 20000 G
- 15 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 surnageant et la couche de peau (buffy coat) à 40000 G
- 20 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
- 25 incuber 150 μ l de cette suspension membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 μ l de [³H]-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
- 30 traités avec de la polyéthylènimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 μ M ; la liaison non spécifique
- 35 représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H]-cytisine, puis on calcule la CI₅₀,

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

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

5

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564
10 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427. On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur PolytronTM dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4 °C, puis on le centrifuge
15 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 PolytronTM dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot
20 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.

25 Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 μl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant
30 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 μl de [³H]- α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 μl de tampon HEPES 20 mM, polyéthylènimine 0,05%. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/CTM préalablement traités pendant 3 h avec de la polyéthylène-
35 imine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à

1 μM finale ; la liaison non spécifique représente environ 60 % de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de
 5 $[^3\text{H}]\text{-}\alpha\text{-bungarotoxine}$, 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 0,010 et 0,10 μM .

10 Les CI_{50} de quelques composés spécifiques sont indiqués dans le tableau suivant.

Composé N°	$\text{CI}_{50} \alpha_7 \mu\text{M}$	$\text{CI}_{50} \alpha_4\beta_2$
1	0,056	>10
4	0,055	-
7	0,224	-

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

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

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

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés

dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux. Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

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

15

Par ailleurs les composés de l'invention peuvent aussi 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.

20

Pour chacune des pathologies précitées, le traitement peut se faire avec l'agent nicotinique seul et/ou en association avec les médicaments de référence indiqués dans la pathologie.

25

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

30

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

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

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des
10 poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.

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

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

30

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

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

spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange,
5 granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

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

10

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

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

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

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

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

prolongée).

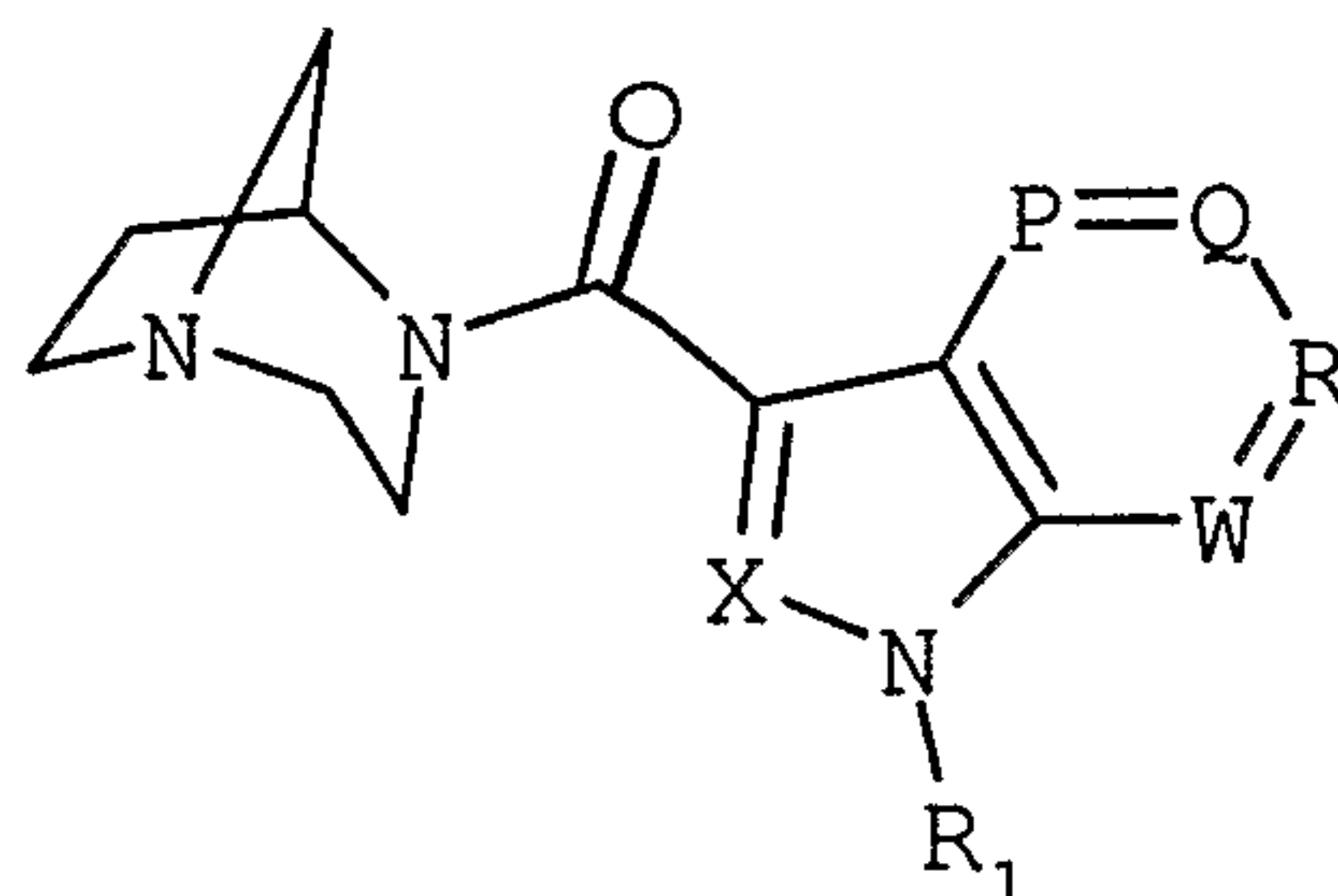
Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter
5 notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de
dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques
10 et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

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

Revendications

1. Composé, à l'état d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, répondant à la formule générale (I)

5



(I)

10

dans laquelle

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

15

P, Q, R et W représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe de formule générale C-R₃,

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

20

R₂ représente un groupe (C₁-C₆) alkyle,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅,

25 -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, C(=O)R₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆, ou un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes

30 d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhyle, cyano, ou de formule générale -NR₄R₅, -NR₄C(=O)R₅, -NR₄C(=O)NR₅R₆, -NR₄C(=O)OR₅, NR₄S(=O)₂NR₅R₆, -OR₅, -OC(=O)R₅, -OC(=O)OR₅, -OC(=O)ONR₄R₅, -OC(=O)SR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₄R₅, SR₅, -S(=O)R₅, -S(=O)₂R₅, -S(=O)₂NR₄R₆,

35

ou bien R₃ représente un groupe choisi parmi les cycles imidazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazole, pyrazine, triazole, quinoléine, isoquinoléine, tétrazole,

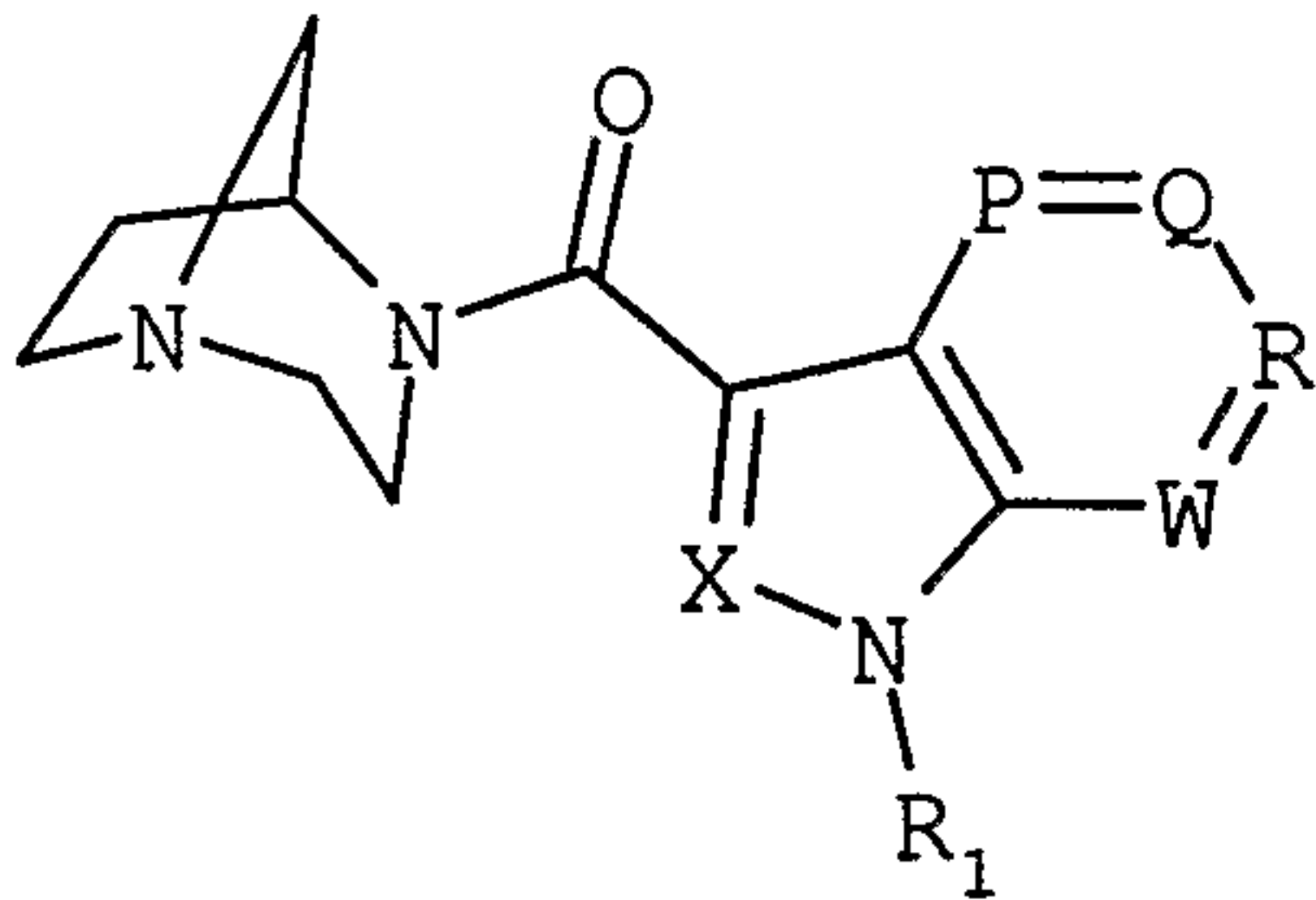
furane, thiophène, thiazole, isothiazole, oxazole,
 isoxazole, pyrrole, tétrahydroquinoléine,
 tétrahydroisoquinoléine, indole, benzimidazole,
 benzofurane, dihydrobenzofurane, cinnoline, indazole,
 5 phtalazine, triazine, isoindole, oxadiazole, thiadiazole,
 furazane, benzofurazane, benzothiophène,
 dihydrobenzothiophène, benzotriazole, benzothiazole,
 benzisothiazole, benzoxazole, benzisoxazole, quinazoline,
 quinoxaline, naphtyridine, dihydroquinoléine,
 10 dihydroisoquinoléine, furopyridine, dihydrofuropyridine,
 pyrrolopyridine, thiénopyridine, dihydrothiénopyridine,
 imidazopyridine, pyrazolopyridine, oxazolopyridine,
 isoxazolopyridine, isoxazolopyridine, thiazolopyridine,
 isothiazolopyridine, pyrrolopyrimidine, fuopyrimidine,
 15 dihydrofuopyrimidine, thiénopyrimidine,
 dihydrothiénopyrimidine, imidazopyrimidine,
 pyrazolopyrimidine, oxazolopyrimidine, isoxazolopyrimidine,
 thiazolopyrimidine, isothiazolopyrimidine, fuopyrazine,
 dihydrofuopyrazine, pyrrolopyrazine, thiénopyrazine,
 20 dihydrothiénopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine,
 oxazolopyrazine, isoxazolopyrazine, thiazolopyrazine,
 isothiazolopyrazine, fuopyridazine, dihydrofuopyridazine,
 pyrrolopyridazine, thiénopyridazine, dihydrothiénopyri-
 dazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine,
 25 oxazolopyridazine, isoxazolopyridazine, thiazolopyridazine
 ou isothiazolopyridazine,
 R₄, R₅ et R₆ représentent chacun, indépendamment l'un de
 l'autre, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle
 linéaire ou ramifié, (C₂-C₆)alcényle linéaire ou ramifié ou
 30 (C₂-C₆)alcynyle linéaire ou ramifié, ou un groupe
 (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl (C₁-C₃)alkyle,
 (C₄-C₈)cycloalcényle, ou phényle,
 les groupes de formules générales NR₄R₅ et NR₅R₆ pouvant
 former, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe
 35 choisi les groupes aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle,
 pipéridinyle, azépinyle, pipérazinyle, morpholinyle,
 thiomorpholinyle, pyrrolinyle, indolinyle, pyrazolinyle,
 pyrazolidinyle, imidazolinyle, 3H-indolyle, quinuclidinyle

et quinolizinyne,
à l'état de base, de solvat ou de sel d'addition à un
acide.

5 2. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un
composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle
contient un composé selon la revendication 1, associé à un
10 excipient.

4. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour
la préparation d'un médicament destiné au traitement des
troubles dus aux altérations cognitives et attentionnelles
15 ou des troubles moteurs, des troubles neurologiques,
psychiatriques ou destiné à la prévention des symptômes dus
au sevrage aux substances induisant une dépendance ou
destiné au traitement des pathologies cardiaques,
vasculaires, artérielles et veineuses.



(I)