

(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
16 juin 2011 (16.06.2011)

PCT

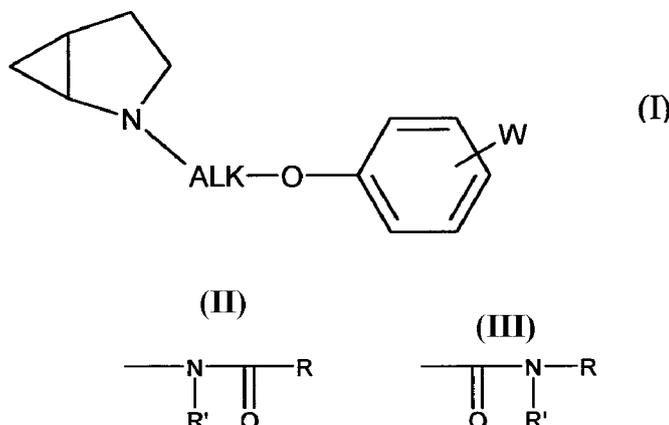
(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/070253 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 209/52 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/000823
- (22) Date de dépôt international :
8 décembre 2010 (08.12.2010)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
09.05953 9 décembre 2009 (09.12.2009) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **GASARA, Patrick** [FR/FR]; 740, chemin Pré Seigneur, F-78670 Villennes sur Seine (FR). **CHOLLET, Anne-Marie** [FR/FR]; 27, avenue d'Aligre, F-78230 Le Pecq (FR). **DHAINAUT, Alain** [FR/FR]; 7, rue des Guipières, F-78400 Châtou (FR). **HENLIN, Jean-Michel** [FR/FR]; 50, rue des Carrières, F-92150 Suresnes (FR). **LESTAGE, Pierre** [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR). **PANAYI, Fany** [FR/FR]; 44, Bd de Rochechouart, F-78018 Paris (FR).
- (74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : AZABICYCLO[3.1.0]HEX-2-YL DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES AZABICYCLO [3.1.0] HEX- 2 -YL, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract : The invention relates to the compounds of formula (I), where: ALK is an alkylene chain, and W is a grouping of formula (II) or formula (III), where R and R' are as defined in the description. The invention can be used as a drug.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) : dans laquelle : ALK représente une chaîne alkylène, W représente un groupement de formule (II) ou de formule (III) où R et R' sont tels que définis dans la description. Médicament.



WO 2011/070253 A1

- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h)*

DERIVES AZABICYCLO[3.1.0]HEX-2-YL, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl, leur
5 procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue pharmacologique pour leur interaction avec les systèmes histaminergiques centraux *in vivo*.

Le vieillissement de la population, du fait de l'augmentation de l'espérance de vie à la
10 naissance, a entraîné parallèlement un large accroissement de l'incidence des neuropathologies liées à l'âge, et notamment de la maladie d'Alzheimer. Les principales manifestations cliniques du vieillissement cérébral et surtout des neuropathologies liées à l'âge, sont les déficits des fonctions mnésiques et cognitives qui peuvent conduire à la démence.

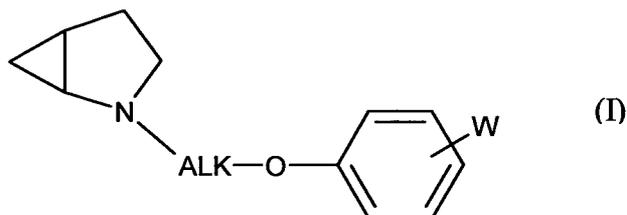
15 Au niveau du système nerveux central, des études neuropharmacologiques ont montré que l'histamine *via* les systèmes histaminergiques centraux jouait un rôle de neurotransmetteur ou neuromodulateur en situations physiologiques ou physiopathologiques (Pell et Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254; Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51). Ainsi, il a été montré que l'histamine intervenait dans divers processus physiologiques et
20 comportementaux tels que la thermorégulation, la régulation neuroendocrinienne, la nociception, le rythme circadien, les états cataleptiques, la motricité, l'agressivité, le comportement alimentaire, l'apprentissage et la mémorisation, ainsi que la plasticité synaptique (Hass et al., *Histaminergic neurons : morphology and function*, Boca Raton, FL : CRC Press, 1991, pp. 196-208 ; Brown et al., *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-
25 672 ; Smith et al., *Neuroimmunomodulation* 2007, 14, pp. 317-325).

Des études, réalisées chez l'animal, ont montré que l'augmentation des taux endogènes extra-synaptiques d'histamine permettait de promouvoir les états de vigilance, les processus d'apprentissage et de mémoire et de réguler la prise alimentaire (Brown et al., *Prog. Neurobiol.*, 2000, 63, 637-672; Passani et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24, 107-113). En conséquence, les indications thérapeutiques potentielles pour des composés capables d'augmenter le turn-over ou la libération d'histamine au niveau central sont le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral, aux maladies neurodégénératives aiguës et chroniques, à la schizophrénie, ainsi que le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome de Tourette (Gulhan Ercan-Sencicek et al, *New England Journal of Medicine*, May 20, 2010, 1901-1908), de la schizophrénie, des troubles du sommeil et du rythme veille-sommeil, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels. Par ailleurs, des travaux ont montré qu'une injection d'histamine au niveau des noyaux centraux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la satiété atténue l'alimentation chez le rat. De plus, un hypofonctionnement de la transmission histaminergique a été mis en évidence chez des rats génétiquement obèses (Machidori et al., *Brain Research*, 1992, 590, 180-186). En conséquence, les troubles du comportement alimentaire et l'obésité sont également des indications thérapeutiques potentielles pour les composés de la présente invention.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés azabicycliques qui se distinguent des composés exemplifiés dans la demande WO2005/089747 par la présence d'un noyau 2-azabicyclo[3.1.0]hexane.

Au niveau neurologique, ces nouveaux composés ouvrent la voie non seulement à de nouveaux traitements des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral, aux maladies neurodégénératives ou aux traumatismes crâniens, mais également au traitement des troubles psychocomportementaux associés à ces pathologies tels que les troubles du sommeil, l'apathie et/ou les états dépressifs. Par ailleurs, le profil pharmacologique des composés de l'invention permet aussi d'envisager de nouveaux traitements dans le domaine psychiatrique, pour le syndrome de Tourette, la schizophrénie, les troubles de l'humeur ou du sommeil par exemple.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

♦ ALK représente une chaîne alkylène,

5 ♦ W représente un groupement $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$

où R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy et alkoxy,

étant entendu que :

- 10 - le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
 - le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,

15 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

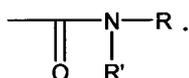
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels le groupement W est situé en position para.

- 5 De manière préférentielle, ALK représente un radical bivalent linéaire contenant de 2 à 6 atomes de carbone comme, par exemple, le groupe éthylène ou propylène, et plus préférentiellement encore un groupe propylène.

Un aspect particulier de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente le groupement



- 10 Un autre aspect particulier de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente le groupement



De manière avantageuse, R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'atome d'hydrogène, le groupement méthyle ou le groupement éthyle, ces groupements étant éventuellement substitués par un méthoxy.

- 15 Plus particulièrement, W représente le groupement -CO-NH-CH₃, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH₂, -CO-N(CH₂CH₃)₂, -NH-CO-CH₃, -N(CH₃)-CO-CH₃ ou -NH-CO-CH₂-OCH₃.

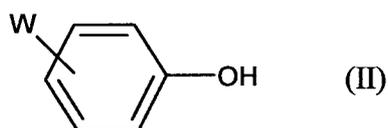
Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

- le 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N,N*-diméthylbenzamide,
- le 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N,N*-diéthylbenzamide,
- 20 - le *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}phényl)-*N*-méthylacétamide,
- le 4-[3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide,
- le *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}phényl)acétamide,
- le 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N*-méthylbenzamide,
- le *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}phényl)-2-méthoxyacétamide,
- 25 - le *N*-(4-{2-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)ethoxy}phényl)acétamide,

et leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

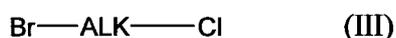
Parmi les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, on préfère plus particulièrement les chlorhydrate, oxalate et citrate.

- 5 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



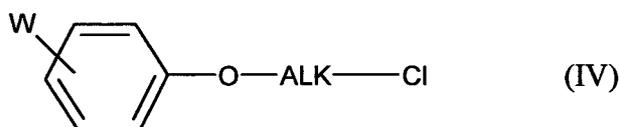
dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I),

- 10 composé de formule (II) sur lequel on condense en milieu basique le composé de formule (III) :



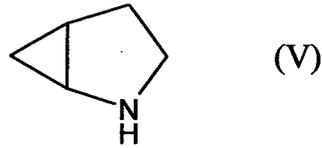
dans laquelle ALK est tel que défini dans la formule (I),

pour obtenir le composé de formule (IV) :

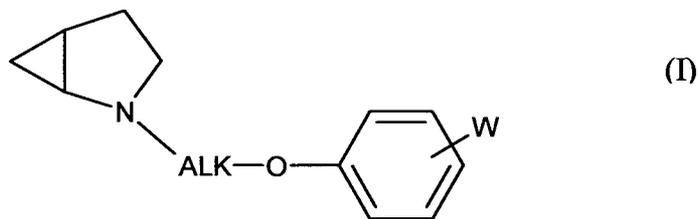


- 15 dans laquelle W et ALK sont tels que définis précédemment,

sur lequel on condense le composé de formule (V) :



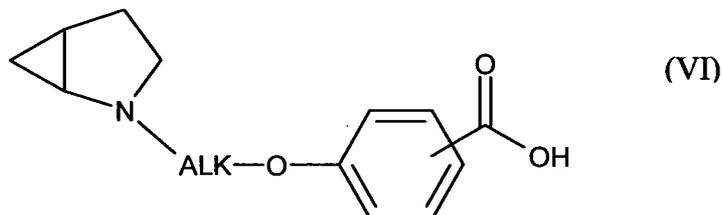
pour conduire au composé de formule (I) tel que défini précédemment :



- 5 qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères optiques selon une technique classique de séparation.

Les composés de formules (II), (III) et (V) sont soit commerciaux, soit accessibles à
10 l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

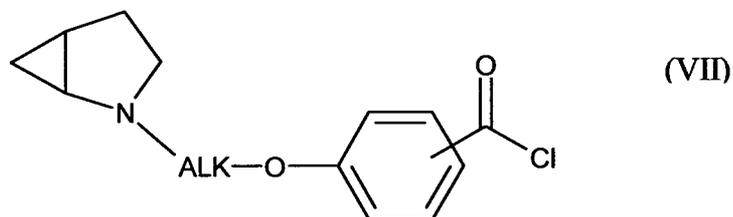
Alternativement, les composés de formule (VI) :



dans lesquels le groupement ALK est tel que défini précédemment,

peuvent être utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement -CONRR', par couplage avec une amine de formule NHRR', où R et R' ont la même signification que dans la formule (I).

5 De même, les composés de formule (VII) :



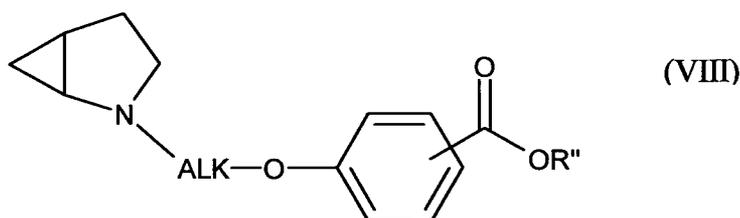
dans lesquels le groupement ALK est tel que défini précédemment,

peuvent être utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement -CONRR', par couplage avec une amine de formule NHRR', où R et R' ont la même signification que dans la formule (I).

10

De plus, les composés de formule (I/a), cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement -CONRR', peuvent aussi être obtenus par condensation de l'amine NHRR', où R et R' ont la même signification que dans la formule (I), en utilisant les composés de formule (VIII) :

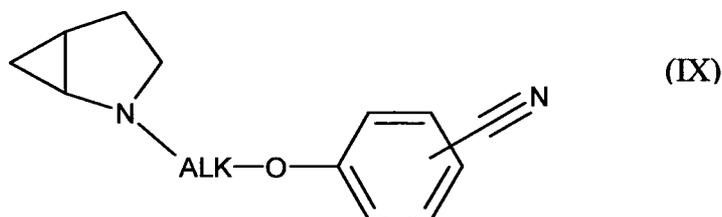
15



dans lesquels le groupement ALK est tel que défini précédemment et R'' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement benzyle,

les composés de formule (VIII) étant préparés *via* l'acide carboxylique (VI) ou le chlorure d'acyle (VII) correspondant présentés précédemment.

Enfin, il est également possible d'obtenir les composés de formule (I/a) en hydrolysant des composés de formule (IX) :



5

dans lesquels le groupement ALK est tel que défini précédemment.

Au niveau neurologique, les composés selon l'invention peuvent être utiles dans le traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral ou aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, les démences à corps de Lewy, les démences frontales et sous-corticales, les 10 démences frontotemporales, les démences vasculaires, la maladie de Huntington, la sclérose en plaques, dans de nouveaux traitements des troubles cognitifs liés aux traumatismes crâniens, mais également dans le traitement des troubles psychocomportementaux associés à ces pathologies tels que les troubles du sommeil, l'apathie et les états anxio-dépressifs. Les troubles du sommeil associés à la maladie 15 d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson, tels que les hypersomnolences diurnes, sont particulièrement visés.

Au niveau psychiatrique, ces composés peuvent être utiles dans le traitement des troubles de l'humeur, et plus particulièrement le traitement des états anxio-dépressifs, du syndrome 20 de Tourette, de la schizophrénie et des troubles cognitifs qui lui sont associés, de la douleur, ainsi que dans le traitement des troubles du sommeil, du rythme veille-sommeil et du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels (ADHD). Parmi les troubles du sommeil, on peut citer plus particulièrement la narcolepsie et l'apnée du sommeil. Les troubles du sommeil tels que les hypersomnies survenant lors du syndrome d'apnée 25 obstructive du sommeil ou du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, ainsi

que les somnolences diurnes sont également visés.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, la fraction massique en principe actif (masse du principe actif sur la masse totale de la composition) est comprise entre 1 et 50 %.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per
10 ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la
15 nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,05 mg et 500 mg par 24 heures pour un traitement en 1 à 3 prises par jour.

L'association d'un composé de formule (I) avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase fait aussi partie intégrante de l'invention, et plus particulièrement encore l'association d'un
20 composé de formule (I) avec le donépézil, la rivastigmine ou la galantamine. Les associations de ce type peuvent être utilisées dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés, décrits dans les exemples, ont été déterminées selon les
25 techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse...).

A titre d'information, les composés ci-dessous correspondent à des racémates de configuration *cis*. En d'autres termes, ces composés correspondent à des mélanges racémiques de squelettes (1*R*,5*S*)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl et de squelettes (1*S*,5*R*)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl.

- 5 Tels que mentionnés dans les exemples ci-dessous, les mélanges racémiques peuvent être séparés pour obtenir les énantiomères purs par des techniques de séparation chirale sur colonne HPLC, par exemple, de type CHIRALCEL OF, CHIRALPACK AS-H, CHIRALPACK T304, ou CHIRALPACK AD-H.

Exemple 1, voie de synthèse A : Chlorhydrate de 4-[3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide

10

Stade 1 : 4-(3-Chloropropoxy)benzamide

Un mélange constitué de 0,004 mole de 4-hydroxybenzamide, de 0,004 mole de 1-bromo-3-chloropropane et de 0,006 mole de carbonate de césium dans 10 ml d'acétonitrile est chauffé au reflux pendant 5 heures.

15 *Stade 2* : 4-[3-(*cis*-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide

- Dans le milieu réactionnel du Stade 1 à température ambiante sont ajoutées 0,004 mole de *cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hexane, dont la synthèse est décrite dans *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 276-277, et 0,002 mole d'iodure de sodium. Le chauffage au reflux est ensuite repris pendant 16 heures. Le précipité est filtré, rincé avec de l'acétonitrile. Le filtrat est
- 20 concentré à sec. Le résidu est repris dans du dichlorométhane. Cette solution est extraite avec de la soude, puis de l'eau, avant d'être séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le résidu est purifié par technique de chromatographie préparative sur phase Lichroprep RP-18.

Stade 3 : Chlorhydrate de 4-[3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide

- 25 Le produit obtenu au Stade 2 est dissous dans 10 ml d'éthanol auxquels sont ajoutés 2 ml d'éther chlorhydrique 2 N. Le produit ainsi obtenu est filtré, rincé avec de l'éthanol et séché sous vide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl	%Cl-
Calculé	60,70	7,13	9,44	11,95	11,95
Trouvé	60,44	7,28	9,47	12,30	11,75

5 **Exemple 1, voie B : Chlorhydrate de 4-[3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide**

Stade 1 : 4-{3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}benzonnitrile

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A Stades 1 et 2, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le 4-hydroxybenzonnitrile.

10 Stade 2 : Chlorhydrate de 4-[3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide

Le composé obtenu au Stade précédent (2,2 g) est mis en solution dans 90 ml d'éthanol et chauffé à reflux en présence de 5,1 g de KOH pendant 18 h. Le milieu est versé dans 90 ml d'eau puis concentré à mi-volume sous vide. Le solide obtenu est filtré, rincé avec de l'éther isopropylique, puis dissous dans 10 ml d'éthanol auxquels sont ajoutés 2 ml d'éther chlorhydrique 2 N. Le produit ainsi obtenu est filtré, rincé avec de l'éthanol et séché sous vide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl	%Cl-
Calculé	60,70	7,13	9,44	11,95	11,95
20 Trouvé	60,50	7,20	9,50	12,45	12,35

Exemple 1, voie C : Chlorhydrate de 4-[3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide

Stade 1 : 4-{3-(cis-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}benzoate de méthyle

25 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A Stades 1 et 2, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le 4-hydroxybenzoate de méthyle.

Stade 2 : Acide 4-{3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}benzoïque

Un mélange de 3,5 g du composé du Stade 1, de 12,7 ml de soude 2 N et de 8 ml de méthanol est chauffé à reflux pendant une heure. Dans le milieu réactionnel refroidi au bain de glace sont ajoutés 12,7 ml d'HCl 2 N. Le précipité est lavé à l'eau et séché sous vide.

Stade 3 : Chlorure de 4-{3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}benzoyle, chlorhydrate

Un mélange de 1,8 g de produit décrit au Stade 2 et de 20 ml de chlorure de thionyle est chauffé à reflux pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, coévaporé deux fois avec du toluène. Le résidu solide est homogénéisé dans l'éther éthylique, filtré et séché sous vide.

Stade 4 : Chlorhydrate de 4-[3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide

Dans une solution de 1 g de produit décrit au Stade 3 dans le dichlorométhane à 0 °C, sont ajoutés goutte à goutte 4 ml de méthanol ammoniacal 2 N. Le mélange est ensuite agité 1 heure à température ambiante, lavé avec un solution de soude 2 N, puis de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le solide obtenu est filtré, rincé avec de l'éther isopropylique, puis mis en solution dans 10 ml d'éthanol auxquels sont ajoutés 2 ml d'éther chlorhydrique 2 N. Le produit ainsi obtenu est filtré, rincé avec de l'éthanol et séché sous vide.

20 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl	%Cl-
Calculé	60,70	7,13	9,44	11,95	11,95
Trouvé	60,44	7,28	9,47	12,30	11,75

Exemple 2 : Chlorhydrate de 4-{2-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)éthoxy}benzamide

25 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en remplaçant au Stade 1 le 1-bromo-3-chloropropane par le 1-bromo-2-chloroéthane.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl	%Cl-
Calculé	59,47	6,77	9,91	12,54	12,54
Trouvé	59,60	6,99	9,97	12,30	12,16

5 **Exemple 3 :** Chlorhydrate de *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}phényl)acétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl	%Cl-
Calculé	61,83	7,46	9,01	11,41	11,41
Trouvé	61,62	7,38	9,01	11,55	11,38

10 **Exemple 4 :** Chlorhydrate de *N*-(4-{2-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)éthoxy}phényl)acétamide

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 2 en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl	%Cl-
Calculé	60,70	7,13	9,44	11,95	11,95
20 Trouvé	60,25	7,01	9,59	11,95	11,84

Exemple 5 : Chlorhydrate de 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N,N*-diméthylbenzamide

Stade 1 : 4-[3-(*cis*-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]-*N,N*-diméthylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A Stades 1

et 2, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le 4-hydroxy-*N,N*-diméthylbenzamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
5 <i>Calculé</i>	70,80	8,39	9,71
<i>Trouvé</i>	69,33	8,47	9,52

Stade 2 : Chlorhydrate de 4-[3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]-*N,N*-diméthylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A Stade 3.

10 **Exemple 6 : Chlorhydrate de 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N,N*-diéthylbenzamide**

Stade 1 : 4-[3-(*cis*-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]-*N,N*-diéthylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A Stades 1 et 2, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le 4-hydroxy-*N,N*-diéthylbenzamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>Calculé</i>	72,12	8,92	8,85
<i>Trouvé</i>	71,69	8,72	8,64

20 Stade 2 : Chlorhydrate de 4-[3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]-*N,N*-diéthylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A Stade 3.

Exemple 6a : Chlorhydrate de 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N,N*-diéthylbenzamide (énantiomère 1)

L'énantiomère 1 a été obtenu par séparation préparative sur colonne chirale CHIRALPACK T304 chargée à 1g/kg, mélange éluant : acétonitrile/diéthylamine (100/0.1), débit 100ml/min, détection UV à 270nm.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha_D]_{589nm}^{20^\circ} = -53.79^\circ$ ($c = 0,98$; MeOH)

Exemple 6b : Chlorhydrate de 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N,N*-diéthylbenzamide (énantiomère 2)

L'énantiomère 2 a été obtenu par séparation préparative sur colonne chirale CHIRALPACK T304 chargée à 1g/kg, mélange éluant : acétonitrile/diéthylamine (100/0.1), débit 100ml/min, détection UV à 270nm.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha_D]_{589nm}^{20^\circ} = +54.02^\circ$ ($c = 1.02$; MeOH)

Exemple 7 : Chlorhydrate de 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N*-méthylbenzamide

*Stade 1 : 4-[3-(*cis*-2-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]-*N*-méthylbenzamide*

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A Stades 1 et 2, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le 4-hydroxy-*N*-méthylbenzamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé	70,04	8,08	10,21
Trouvé	69,57	8,04	10,17

Stade 2: Chlorhydrate de 4-[3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]-N-méthylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A Stade 3.

Exemple 7a: Chlorhydrate de 4-{3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-N-méthylbenzamide(énantiomère 1)

5

L'énantiomère 1 a été obtenu par séparation préparative sur colonne chirale CHIRALPACK IA 20 μ m chargée à 0.3g/650g, mélange éluant : acétonitrile/diéthylamine (100/0.1), débit 100ml/min, détection UV à 280nm.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha_D]_{589nm}^{22^\circ} = -58.06^\circ$ ($c = 1.0$; MeOH)

Exemple 7b: Chlorhydrate de 4-{3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-N-méthylbenzamide(énantiomère 2)

10

L'énantiomère 2 a été obtenu par séparation préparative sur colonne chirale CHIRALPACK IA 20 μ m chargée à 0.3g/650g, mélange éluant : acétonitrile/diéthylamine (100/0.1), débit 100ml/min, détection UV à 280nm.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha_D]_{589nm}^{22^\circ} = +58.81^\circ$ ($c = 1.0$; MeOH)

15

Exemple 8: Chlorhydrate de N-(4-{3-(cis-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}phényl)-N-méthylacétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le N-(4-hydroxyphényl)-N-méthylacétamide.

20

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	% Cl-
Calculé	62,86	7,76	8,62	10,91
Trouvé	62,08	7,12	8,48	11,02

5 **Exemple 8a : Chlorhydrate de *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy} phényl)-*N*-méthylacétamide**

L'énantiomère 1 a été obtenu par séparation préparative sur colonne chirale CHIRALPACK IA 20 μ m chargée à 0.5g/650g, mélange éluant : acétonitrile/diéthylamine (100/0.1), débit 100ml/min, détection UV à 295nm.

10 Pouvoir rotatoire : $[\alpha_D]_{589nm}^{22^\circ} = -23.52^\circ$ ($c = 1.02$; MeOH)

Exemple 8b : Chlorhydrate de *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy} phényl)-*N*-méthylacétamide

L'énantiomère 2 a été obtenu par séparation préparative sur colonne chirale CHIRALPACK IA 20 μ m chargée à 0.5g/650g, mélange éluant : acétonitrile/diéthylamine
15 (100/0.1), débit 100ml/min, détection UV à 295nm.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha_D]_{589nm}^{22^\circ} = +24.17^\circ$ ($c = 1.0$; MeOH)

Exemple 9 : Chlorhydrate de *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy} phényl)-2-méthoxyacétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en
20 remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le *N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthoxyacétamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	% Cl-
Calculé	60,92	7,67	7,89	9,99
25 Trouvé	59,91	7,63	7,76	9,65

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Dosages cérébraux de la N^T-Méthyhlhistamine chez la souris NMRI

Cette étude réalisée selon la méthode de Taylor et Coll. (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-
5 1267), a pour objectif d'évaluer l'activité *ex vivo* des composés de la présente invention en
tant qu'antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃. Cette activité est
révélée par la mesure, après traitement par voie orale des composés sous étude, des taux
centraux de N^T-Méthyhlhistamine, métabolite principal de l'histamine. Une augmentation
des concentrations cérébrales de N^T-Méthyhlhistamine signe une augmentation du turn-over
10 de l'histamine par blocage des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

Des souris NMRI (18-20 g) sont traitées par voie orale par les composés de la présente
invention ou par leur véhicule (20 ml/kg). Une heure après le traitement pharmacologique,
les animaux sont sacrifiés, les cerveaux sont prélevés, congelés dans l'azote liquide, pesés
et homogénéisés dans HClO₄ 0,1 N à 4 °C. Les homogénats sont centrifugés (15000 g,
15 17 min, 4 °C). Les surnageants sont récupérés et aliquotés. Les aliquotes sont congelés
dans l'azote liquide et stockés à -80 °C jusqu'à leur analyse.

La détermination des taux cérébraux de N^T-Méthyhlhistamine est réalisée par électrophorèse
capillaire. Les taux tissulaires de N^T-Méthyhlhistamine sont exprimés en µg/g de cerveau
frais. La comparaison des taux cérébraux de N^T-Méthyhlhistamine entre les animaux traités
20 par le véhicule (témoins) et les animaux traités par les composés de la présente invention
est effectuée par une analyse de variance à un facteur suivie si nécessaire par une analyse
complémentaire (test de Dunnett).

Les résultats montrent que les composés de la présente invention sont capables, à la dose
de 3 mg/kg PO, d'augmenter de façon significative les concentrations cérébrales
25 endogènes de N^T-Méthyhlhistamine de plus de 200 %.

A titre d'exemple, les composés des Exemples 4, 9, 8, 7, 6 et 3, administrés à 3 mg/kg PO,
augmentent les concentrations cérébrales endogènes de N^T-Méthyhlhistamine,

respectivement de :

- Composé de l'Exemple 4: +221%
- Composé de l'Exemple 9: +250%
- Composé de l'Exemple 8: +276%
- 5 Composé de l'Exemple 7: +377%
- Composé de l'Exemple 6: +225%
- Composé de l'Exemple 3: +272%

Ces résultats indiquent que les composés de la présente invention sont de puissants antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

10 **EXEMPLE B : Affinité sur les récepteurs H₃ murins**

L'objectif est de mesurer l'affinité des composés de la présente invention pour les récepteurs histaminergiques murins de type H₃ transfectés dans des cellules CHO.

15 Les composés sont incubés à différentes concentrations en présence des cellules CHO transfectées, d'un ligand radiomarqué, le iodoproxifan, spécifique des récepteurs H₃ et de billes de scintillant pendant 24h à température ambiante.

A l'issue de l'incubation, le déplacement de la liaison spécifique du ligand par les composés étudiés est mesuré, et les constantes d'affinité de ces composés pour les récepteurs H₃ de souris sont déterminées.

20 Les résultats montrent que les composés de l'invention sont affins pour les récepteurs histaminergiques de type H₃. A titre d'exemple :

- Composé de l'Exemple 1: $K_i = 2.4 \mu\text{M}$
- Composé de l'Exemple 3: $K_i = 0.75 \mu\text{M}$
- Composé de l'Exemple 5: $K_i = 0.18 \mu\text{M}$
- Composé de l'Exemple 9: $K_i = 0.39 \mu\text{M}$

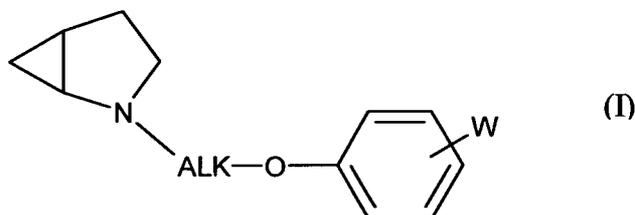
EXEMPLE C : Compositions pharmaceutiques

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg :

	Composé de l'Exemple 4	100 g
	Hydroxypropylcellulose	20 g
5	Polyvinylpyrrolidone	20 g
	Amidon de blé	150 g
	Lactose	900 g
	Stéarate de magnésium	30 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 ♦ ALK représente une chaîne alkylène,

♦ W représente un groupement $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$

où R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy et alkoxy,

10 étant entendu que :

- le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,

15 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels le groupement W est situé en position para.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels ALK représente un groupement éthylène ou propylène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels ALK représente un groupement propylène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels

d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels

d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement éthyle, ces groupements étant éventuellement substitués par un méthoxy, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement -CO-NH₂, -CO-NH-CH₃, -CO-N(CH₃)₂, -CO-N(CH₂CH₃)₂, -NH-CO-CH₃, -N(CH₃)-CO-CH₃ ou -NH-CO-CH₂-OCH₃, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

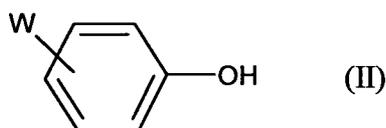
9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

- le 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N,N*-diméthylbenzamide,
- le 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N,N*-diéthylbenzamide,

- le *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}phényl)-*N*-méthylacétamide,
- le 4-[3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy]benzamide,
- le *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}phényl)acétamide,
- le 4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}-*N*-méthylbenzamide,
- 5 - le *N*-(4-{3-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)propoxy}phényl)-2-méthoxyacétamide,
- le *N*-(4-{2-(*cis*-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)ethoxy}phényl)acétamide,

et leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

- 10 10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



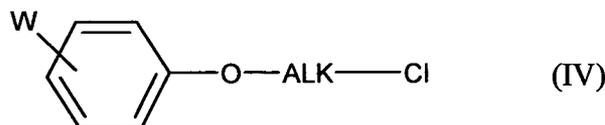
dans laquelle W est tel que défini dans la revendication 1,

composé de formule (II) sur lequel on condense en milieu basique le composé de formule (III) :

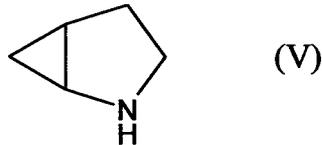


dans laquelle ALK est tel que défini dans la formule (I),

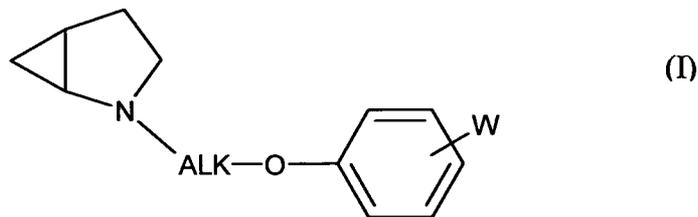
pour obtenir le composé de formule (IV) :



dans laquelle W et ALK sont tels que définis précédemment,
sur lequel on condense le composé de formule (V) :



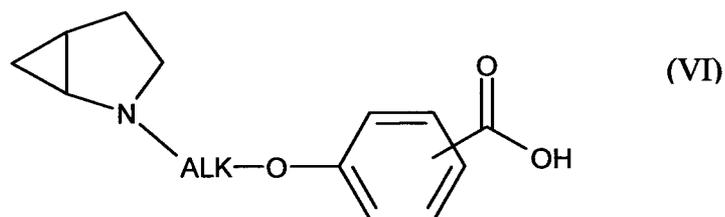
pour conduire au composé de formule (I) tel que défini précédemment :



5

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères optiques selon une technique classique de séparation.

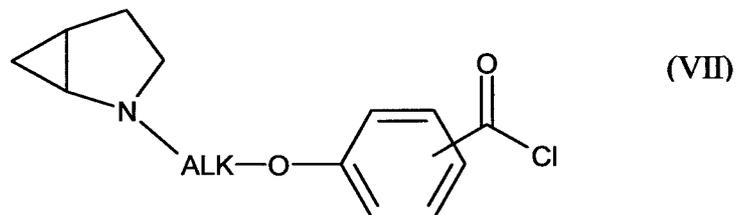
10 **11.** Composés de formule (VI) suivante :



dans lesquels le groupement ALK est tel que défini dans la revendication 1,
utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particuliers
des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un
15 groupement -CONRR', étant donné que W, R et R' sont tels que définis dans la

revendication 1.

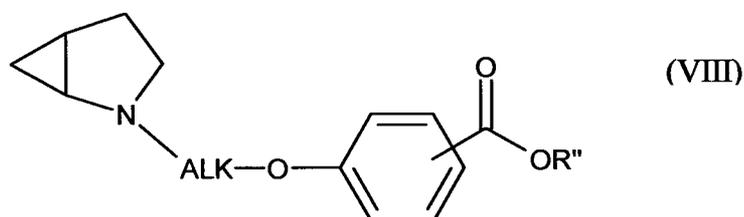
12. Composés de formule (VII) suivante :



dans lesquels le groupement ALK est tel que défini dans la revendication 1,

- 5 utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particuliers des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement -CONRR', étant donné que W, R et R' sont tels que définis dans la revendication 1.

13. Composés de formule (VIII) suivante :

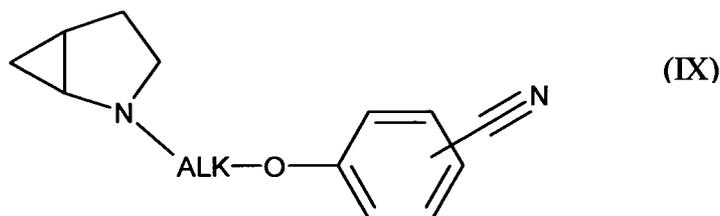


10

dans lesquels le groupement ALK est tel que défini dans la revendication 1 et R'' est un groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement benzyle,

- 15 utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particuliers des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement -CONRR', étant donné que W, R et R' sont tels que définis dans la revendication 1.

14. Composés de formule (IX) suivante :



dans lesquels le groupement ALK est tel que défini dans la revendication 1,
utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particuliers
5 des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un
groupement -CONRR', étant donné que W, R et R' sont tels que définis dans la
revendication 1.

15. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de
formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un de ses sels d'addition à
10 un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables, en combinaison avec un ou
plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 pour leur utilisation dans le
traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux liés au vieillissement cérébral,
aux maladies neurodégénératives ou aux traumatismes crâniens.

15 17. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 pour leur utilisation dans le
traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés à la maladie
d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, les démences à corps de Lewy,
les démences frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, les démences
vasculaires, la maladie de Huntington, et la sclérose en plaques.

20 18. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 pour leur utilisation dans le
traitement des troubles psychocomportementaux tels que les troubles du sommeil, l'apathie
et les états anxio-dépressifs.

19. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 pour leur utilisation dans le traitement des troubles du sommeil associés à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson.

5 **20.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 pour leur utilisation dans le traitement des troubles de l'humeur, des états anxio-dépressifs, du syndrome de Tourette, de la schizophrénie et des troubles cognitifs qui lui sont associés, de la douleur, ainsi que dans le traitement des troubles du sommeil, du rythme veille-sommeil et du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels.

10 **21.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 20 pour leur utilisation dans le traitement des troubles du sommeil tels que la narcolepsie, les hypersomnies survenant lors du syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, ainsi que les somnolences diurnes.

22. Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 avec un inhibiteur de l'acétylcholinesterase.

15 **23.** Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 avec le donépézil, la galantamine ou la rivastigmine.

24. Association selon la revendication 22 ou 23 pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/000823

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/52 A61K31/403
ADD. A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/089747 A1 (SERVIER LAB [FR]; CASARA PATRICK [FR]; CHOLLET ANNE-MARIE [FR]; DHAINA) 29 September 2005 (2005-09-29) cited in the application page 48; claims 1-36	1,15-21
A	WO 2007/063000 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; NETTEKOVEN MATTHIAS [DE]; PLANCHER JEAN-MARC []) 7 June 2007 (2007-06-07) page 4, line 10 - page 5, line 9; claims 1,13,16; example 4	1,15-20
A	WO 2006/136223 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; HAMPRECHT DIETER [IT]; MAZZONI CATERINA [IT]; MI) 28 December 2006 (2006-12-28) claims 1,10-12,14-17	1,15-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 30 March 2011	Date of mailing of the international search report 07/04/2011
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rufet, Jacques
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/000823

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2005089747	A1	29-09-2005	AR 047685 A1	01-02-2006
			AT 389398 T	15-04-2008
			AU 2005224129 A1	29-09-2005
			BR PI0507830 A	10-07-2007
			CA 2555216 A1	29-09-2005
			CN 1921848 A	28-02-2007
			CN 101230033 A	30-07-2008
			DE 602005005456 T2	09-04-2009
			DK 1720544 T3	21-07-2008
			EA 200601512 A1	27-02-2007
			EP 1720544 A1	15-11-2006
			ES 2303233 T3	01-08-2008
			FR 2866647 A1	26-08-2005
			HR 20080184 T3	31-05-2008
			JP 4519861 B2	04-08-2010
			JP 2007523135 T	16-08-2007
			KR 20060114382 A	06-11-2006
			NZ 548898 A	25-06-2010
			PT 1720544 E	08-05-2008
			US 2007197625 A1	23-08-2007
ZA 200606558 A	30-01-2008			

WO 2007063000	A1	07-06-2007	AT 466007 T	15-05-2010
			AU 2006319235 A1	07-06-2007
			CA 2630270 A1	07-06-2007
			CN 101316835 A	03-12-2008
			EP 1960383 A1	27-08-2008
			ES 2342979 T3	20-07-2010
			JP 2009517434 T	30-04-2009
			KR 20080076987 A	20-08-2008
			US 2007123525 A1	31-05-2007

WO 2006136223	A1	28-12-2006	AT 493404 T	15-01-2011
			EP 1871768 A1	02-01-2008
			JP 2008535888 T	04-09-2008
			US 2008167357 A1	10-07-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000823

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D209/52 A61K31/403 ADD. A61P25/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2005/089747 A1 (SERVIER LAB [FR]; CASARA PATRICK [FR]; CHOLLET ANNE-MARIE [FR]; DHAINA) 29 septembre 2005 (2005-09-29) cité dans la demande page 48; revendications 1-36 -----	1,15-21
A	WO 2007/063000 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; NETTEKOVEN MATTHIAS [DE]; PLANCHER JEAN-MARC []) 7 juin 2007 (2007-06-07) page 4, ligne 10 - page 5, ligne 9; revendications 1,13,16; exemple 4 -----	1,15-20
A	WO 2006/136223 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; HAMPRECHT DIETER [IT]; MAZZONI CATERINA [IT]; MI) 28 décembre 2006 (2006-12-28) revendications 1,10-12,14-17 -----	1,15-20
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 30 mars 2011	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 07/04/2011	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Rufet, Jacques	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000823

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005089747	A1	29-09-2005	AR 047685 A1 01-02-2006
			AT 389398 T 15-04-2008
			AU 2005224129 A1 29-09-2005
			BR PI0507830 A 10-07-2007
			CA 2555216 A1 29-09-2005
			CN 1921848 A 28-02-2007
			CN 101230033 A 30-07-2008
			DE 602005005456 T2 09-04-2009
			DK 1720544 T3 21-07-2008
			EA 200601512 A1 27-02-2007
			EP 1720544 A1 15-11-2006
			ES 2303233 T3 01-08-2008
			FR 2866647 A1 26-08-2005
			HR 20080184 T3 31-05-2008
			JP 4519861 B2 04-08-2010
			JP 2007523135 T 16-08-2007
			KR 20060114382 A 06-11-2006
			NZ 548898 A 25-06-2010
			PT 1720544 E 08-05-2008
			US 2007197625 A1 23-08-2007
ZA 200606558 A 30-01-2008			

WO 2007063000	A1	07-06-2007	AT 466007 T 15-05-2010
			AU 2006319235 A1 07-06-2007
			CA 2630270 A1 07-06-2007
			CN 101316835 A 03-12-2008
			EP 1960383 A1 27-08-2008
			ES 2342979 T3 20-07-2010
			JP 2009517434 T 30-04-2009
			KR 20080076987 A 20-08-2008
			US 2007123525 A1 31-05-2007

WO 2006136223	A1	28-12-2006	AT 493404 T 15-01-2011
			EP 1871768 A1 02-01-2008
			JP 2008535888 T 04-09-2008
			US 2008167357 A1 10-07-2008
