(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 809 730**

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

(21) **N° d'enregistrement national :** **00 06975**

(51) Int Cl[7] : **C 07 D 471/18,** A 61 K 31/551, A 61 P 25/00, 9/10 // (C 07 D 471/18, 243:06, 211:06) (C 07 D 471/18, 243:06)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 31.05.00.

(30) **Priorité :**

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

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

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

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

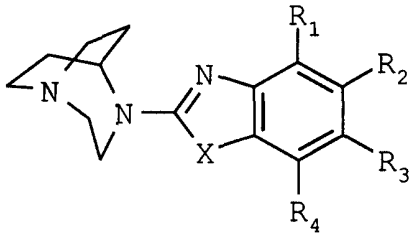
(72) **Inventeur(s) :** GALLI FREDERIC, LOCHEAD ALISTAIR et SAMSON AXELLE.

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

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

(54) DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2] NONANEBENZOXAZOLE, -BENZOTHIAZOLE ET -BENZIMIDAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION THERAPEUTIQUE.

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



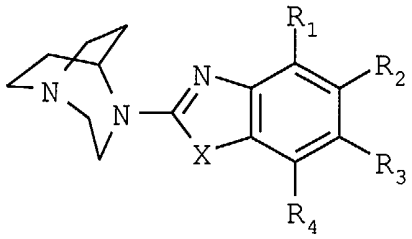
dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe NH, R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, trifluoroalcoxy, cyano, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy ou phényle.

Application en thérapeutique.

FR 2 809 730 - A1

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonanebenzoxazole, -benzothiazole et -benzimidazole, leur préparation et leur application thérapeutique.

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

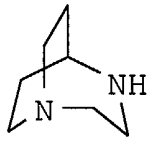


(I)

dans laquelle
X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe NH,
R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, trifluoroalcoxy, cyano, hydroxy, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou phényle.

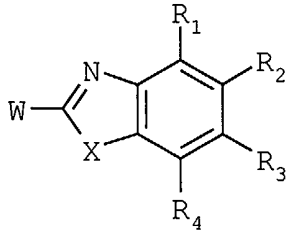
Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

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



(II)

avec un composé de formule générale (III)



(III)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus et W représente un atome d'halogène ou un groupe méthylthio, comme décrit dans *Ann. Chim. 1954,* **44**, 3.

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

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

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.
Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 donné plus loin.
Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).
Bromhydrate de 4-(benzoxazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo_ [3.2.2]nonane 2:1.

Dans un ballon de 50 ml on introduit successivement 0,126 g (1 mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,154 g (1 mmole) de 2-chlorobenzoxazole, 0,138 g (1 mmole) de carbonate de potassium et 5 ml de pentan-1-ol, et on chauffe le mélange à 150°C pendant 24 h.
On le filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloro_ forme, méthanol et ammoniaque.
On obtient 0,054 g de produit que l'on dissout dans 20 ml d'alcool isopropylique avant d'ajouter une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par filtration. On obtient 0,057 g de produit.
Point de fusion : 303-310°C.

Exemple 2 (Composé N° 2).
Bromhydrate de 4-(benzothiazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo_ [3.2.2]nonane 2:1.

Dans un ballon de 50 ml on introduit successivement 0,17 g (1 mmole) de 2-chlorobenzothiazole, 0,126 g (1 mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,138 g (1 mmole) de carbonate de potassium en suspension dans 5 ml de pentan-1-ol et on chauffe le mélange à 155°C pendant 24 h.
On sépare les produits minéraux par filtration, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de chloroforme, éthanol et ammoniaque.
On dissout le produit obtenu dans l'éthanol, on ajoute une solution d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique et on collecte les cristaux obtenus (0,063 g) par filtration.

Point de fusion : 275-284°C.

Exemple 3 (Composé N°6).
4-(6-Chloro-7-nitrobenzothiazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo_ [3.2.2]nonane.

3.1. 2,6-Dichloro-7-nitrobenzothiazole.
Dans un ballon de 100 ml on introduit 4,76 g (23 mmoles) de 2,6-dichlorobenzothiazole en solution dans 10 ml d'acide sulfurique concentré. On refroidit le mélange à 17°C pour ajouter une solution de 1,62 g(26 mmoles) d'acide nitrique dans 10 ml d'acide sulfurique, puis on laisse la température remonter jusqu'à l'ambiante.
On verse le milieu réactionnel sur de la glace et on ajoute une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium à la phase aqueuse jusqu'à pH 10 et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.
On recristallise le résidu obtenu dans l'éther isopropylique. Après filtration on isole 3,35 g de composé.

3.2. 4-(6-Chloro-7-nitrobenzothiazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo_[3.2.2]nonane.

Dans un ballon de 250 ml on introduit successivement 1,29 g (5,15 mmoles) de 2,6-dichloro-7-nitrobenzothiazole, 0,65 g (5,15 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 0,71 g (5,15 mmoles) de carbonate de potassium et 60 ml de pentan-1-ol. On chauffe le mélange à 150°C pendant 14 h, puis on le refroidit à température ambiante avant de le filtrer. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2/0,2 de chloroforme, éthanol et ammoniaque. Après recristallisation dans l'alcool isopropylique on collecte 0,54 g de cristaux par filtration.
Pf : 157-160°C.

Exemple 4 (Composé N°9).
4-(6-Chloro-7-aminobenzothiazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo_[3.2.2]nonane.

Dans un ballon de 25 ml on introduit 0,3 g (0,88 mmole) de 4-(6-chloro-7-nitrobenzothiazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]_nonane en solution dans 2,8 ml d'eau et 1,4 ml d'acide acétique. On ajoute ensuite 2,9 g (2,57 mmoles) de poudre de fer et on chauffe le mélange à 45-50°C pendant 1,5 h.
On le refroidit à 4°C, et on ajoute 3,6 ml d'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium.
On filtre le milieu réactionnel, on évapore les solvants sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 97/3/0,3 de chloroforme, éthanol et ammoniaque. Après recristallisation dans l'éther éthylique on collecte 0,14 g de cristaux par filtration.
Point de fusion : 189-194°C.

Exemple 5 (Composé N°10).
Chlorhydrate de 4-(4-méthylbenzoxazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo_[3.2.2]nonane 2:1.

5.1. 2-Mercapto-4-méthylbenzoxazole.
Dans un ballon de 500 ml on introduit successivement 5 g (41 mmoles) de 2-amino-3-méthylphénol et 6,51 g (41 mmoles) de *O*-éthyldithiocarbonate de potassium en suspension dans 70 ml d'éthanol, et on chauffe le mélange au reflux pendant 24 h.
On élimine le solvant par évaporation sous pression réduite, on reprend le résidu dans 50 ml d'eau et on ajoute 4 ml d'acide acétique. Le précipité obtenu est filtré, rincé avec de l'eau et séché sous vide.
On obtient 3,97 g de produit sous forme de solide.
Pf : 191-195°C.

5.2. 2-Méthylthio-4-méthylbenzoxazole.
Dans un ballon de 250 ml on introduit 3,97 g (24 mmoles) de 2-mercapto-4-méthylbenzoxazole en solution dans 40 ml d'eau et 3,2 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.
On le refroidit à température ambiante, on ajoute 2,27 ml (24 moles) de sulfate de diméthyle, et on agite le mélange à température ambiante pendant 20 h.
On extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.
On obtient 3,61 g de produit sous forme d'huile.

5.3. Chlorhydrate de 4-(4-méthylbenzoxazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.
Dans un ballon de 100 ml on introduit 0,7 g (5,55 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,9 g (5 mmoles) de 2-méthylthio-4-méthylbenzoxazole et on chauffe le mélange à 130°C pendant 8 h.
On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 97/3/0,3 de chloroforme, éthanol et ammoniaque.
On obtient 0,46 g d'une huile que l'on met en solution dans

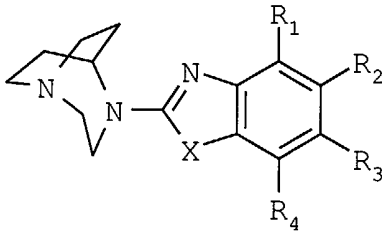
15 ml d'éthanol pour ajouter 0,7 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5N dans l'alcool isopropylique. Les cristaux formés sont ensuite collectés par filtration et séchés sous vide. On obtient 0,25 g de chlorhydrate.
Point de fusion : 294-303°C.

Exemple 6 (Composé N°7).
4-(5-Aminobenzoxazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane

Dans un ballon de 25 ml on introduit 0,403 g (1,4 mmoles) de 4-(5-nitrobenzoxazol-2-yl)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, obtenu de la façon décrite dans les exemples précédents, en solution dans 4,5 ml d'eau et 2,2 ml d'acide acétique. On ajoute ensuite 0,226 g (4,05 mmoles) de poudre de fer et on chauffe le mélange à 45-50°C pendant 1 h.
Après refroidissement à température ambiante on ajoute 5 ml d'une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium et on filtre le mélange, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 97/3/0,3 de chloroforme, éthanol et ammoniaque.
On recristallise le produit obtenu (0,17 g) dans l'éther éthylique et on collecte les cristaux par filtration.
Point de fusion : 161-164°C.

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

Tableau



(I)

N°	X	R_1	R_2	R_3	R_4	Sel	Pf (°C)
1	O	H	H	H	H	HBr 2:1	303-310
2	S	H	H	H	H	HBr 2:1	275-284
3	NH	H	H	H	H	HBr 1:1	271-285
4	O	H	NO_2	H	H	-	158-160
5	S	H	H	NO_2	H	-	173-175
6	S	H	H	Cl	NO_2	-	157-160
7	O	H	NH_2	H	H	-	161-164
8	S	H	H	NH_2	H	-	176-182
9	S	H	H	Cl	NH_2	-	189-194
10	O	CH_3	H	H	H	HCl 2:1	294-303
11	O	H	CH_3	H	H	HCl 2:1	298-307
12	O	H	OCH_3	H	H	HBr 2:1	269-271
13	O	H	C_6H_5	H	H	HBr 2:1	299-306
14	O	H	Cl	H	H	HBr 2:1	301-304

Légende

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

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

Ainsi ils ont été étudiés quant à leur affinité vis à vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 selon les méthodes décrites par Marks et Collins dans *Mol. Pharmacol.* 1982, **22**, 554 et par Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.

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

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

d'inhibition de la liaison spécifique de [^{3}H]α-bungarotoxine, puis on calcule la CI_{50}, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,021 et 0,125 µM.

Les composés de la présente invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité $\alpha_4\beta_2$ selon les méthodes décrites par Anderson et Arneric dans *Eur. J. Pharmacol.* 1994, **253**, 261 et par Hall et coll. dans *Brain Res.* 1993, **600**, 127.
On décapite des rats mâles Sprague Dawley de 150 à 200 g et on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot et centrifuge le surnageant à 20000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min, on récupère le culot, on le remet en suspension dans 15 ml d'eau bidistillée et on le centrifuge encore une fois à 40000 g avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 3 volumes de tampon. On fait incuber 150 µl de cette suspension membranaire à 4°C pendant 120 min en présence de 100 µl de [^{3}H]-cytisine à 1 nM dans un volume final de 500 µl de tampon, en présence ou en absence de composé à tester. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ préalablement traités avec de la polyéthylènimine, on rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur le filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de (-)-nicotine à 10 µM ; la liaison non spécifique représente 75 à 85% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé

étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [^{3}H]-cytisine, puis on calcule la CI_{50}, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 2 et 10 µM.

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

Les résultats des divers essais suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.
Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).
Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.
Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux. Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.
Ils peuvent prévenir les symptomes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet

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

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

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

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.
Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxy_ propylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol, le stéaryl_ fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.
Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.
Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par

du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.
Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

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

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

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

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

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

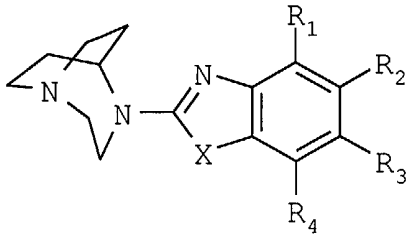
ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

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

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

Revendications.

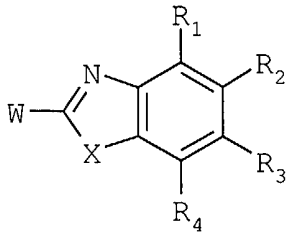
1. Composé répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle
X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe NH,
R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, trifluoroalcoxy, cyano, hydroxy, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou phényle,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Procédé de préparation d'un composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un composé de formule générale (III)



(III)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et W représente un atome d'halogène ou un groupe méthylthio.

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

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

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

2809730

N° d'enregistrement national

FA 588055
FR 0006975

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) * abrégé; revendication 1 * ---	1,3	C07D471/18 A61K31/551 A61P25/00 A61P9/10
A	EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 mars 1989 (1989-03-15) * revendications 1,9 * -----	1,3	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)

C07D
A61K
A61P

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

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

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

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

.....

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)