



## (12) FASCICULE DE BREVET

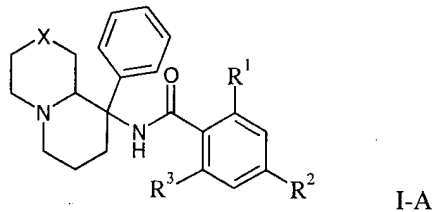
- (11) N° de publication : **MA 34250 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 455/02; C07D 471/04; A61K 31/437; A61K 31/4375; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **02.05.2013**

- 
- (21) N° Dépôt : **35397**
- (22) Date de Dépôt : **23.11.2012**
- (30) Données de Priorité : **22.06.2010 EP 10166776.4**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2011/060077 17.06.2011**
- (71) Demandeur(s) : **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **KOLCZEWSKI, Sabine ; PINARD, Emmanuel**
- (74) Mandataire : **KETANI LAW FIRM- ME DEBBAGH DRISS**

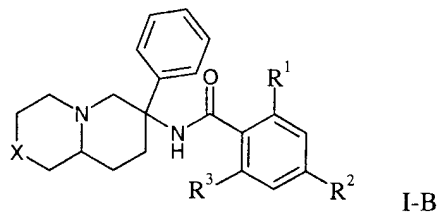
- 
- (54) Titre : **DERIVES QUINOLIZIDINE ET INDOLIZIDINE**
- (57) Abrégé : LLA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN COMPOSÉ DE FORMULE GÉNÉRALE (I-A) OU (I-B), DANS LESQUELLES X EST UNE LIAISON OU UN GROUPE CH<sub>2</sub>- ; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ET R<sub>3</sub> REPRÉSENTENT CHACUN INDÉPENDAMMENT UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN ALKOXY INFÉRIEUR, UN ALKYLE INFÉRIEUR SUBSTITUÉ PAR UN ATOME D'HALOGÈNE OU UN GROUPE S-(ALKYLE INFÉRIEUR) ; OU BIEN UN SEL D'ADDITION ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE, UN MÉLANGE RACÉMIQUE OU L'ÉNANTIOMÈRE ET/OU L'ISOMÈRE OPTIQUE CORRESPONDANT DE CE COMPOSÉ. LES COMPOSÉS DE FORMULE GÉNÉRALE (I-A) ET (I-B) SE SONT AVÉRÉS DE BONS INHIBITEURS DU TRANSPORTEUR DE TYPE 1 DE LA GLYCINE (GLYT-1) ET PRÉSENTENT UNE BONNE SÉLECTIVITÉ ENVERS LES INHIBITEURS DU TRANSPORTEUR DE TYPE 2 DE LA GLYCINE (GLYT-2), CE QUI EN FAIT DES COMPOSÉS ADAPTÉS POUR TRAITER DES TROUBLES NEUROLOGIQUES ET NEUROPSYCHIATRIQUES.

ABREGE

La présente invention concerne un composé de formule générale I-A ou I-B



5 et



dans lesquelles

- 10 X représente une liaison ou un groupe  $-CH_2-$  ;  
 $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène ou un groupe S-alkyle inférieur :  
 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, un mélange racémique,  
 15 ou un énantiomère et/ou isomère optique correspondant de celui-ci.

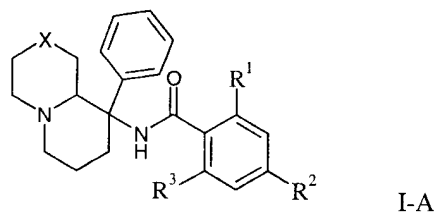
Il a été découvert que les composés des formules générales I-A et I-B sont de bons inhibiteurs du transporteur 1 de la glycine (GlyT-1), et qu'ils présentent une bonne sélectivité envers les inhibiteurs du transporteur 2 de la glycine (GlyT-2), appropriés dans le traitement de troubles neurologiques et neuropsychiatriques.

26750

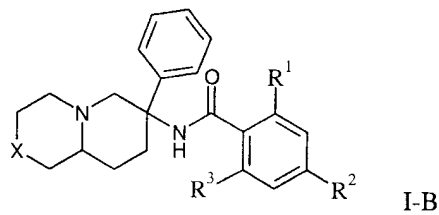
4250

02 MAI 2013

La présente invention concerne un composé de formule générale I-A ou I-B



5 et



dans lesquelles

10 X représente une liaison ou un groupe  $-CH_2-$  ;

$R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène ou un groupe S-alkyle inférieur :

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, un mélange  
15 racémique, ou un énantiomère et/ou isomère optique correspondant de celui-ci.

L

En outre, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant les composés des formules I-A et I-B et leur utilisation dans le traitement de troubles neurologiques et neuropsychiatriques.

Il a été découvert, de manière surprenante, que les composés des formules  
5 générales I-A et I-B sont de bons inhibiteurs du transporteur 1 de la glycine (GlyT-1), et qu'ils présentent une bonne sélectivité envers les inhibiteurs du transporteur 2 de la glycine (GlyT-2).

La schizophrénie est une maladie neurologique progressive et dévastatrice caractérisée par des symptômes positifs épisodiques tels que des délires, des  
10 hallucinations, des troubles de la pensée et une psychose et par des troubles négatifs persistants tels qu'un affect abasé, une altération de l'attention et un retrait social, et par des altérations cognitives (Lewis DA and Lieberman JA, *Neuron*, 2000, 28:325-33). Pendant des décennies, la recherche s'est focalisée sur l'hypothèse d'une « hyperactivité dopaminergique » qui a mené à des interventions thérapeutiques  
15 impliquant le blocage du système dopaminergique (Vandenberg RJ and Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2001, 5(4): 507-518 ; Nakazato A and Okuyama S, *et al.*, 2000, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98). Cette approche pharmacologique aborde faiblement les symptômes négatifs et cognitifs qui sont les meilleurs prédictors du résultat fonctionnel (Sharma T., *Br. J. Psychiatry*, 1999, 174(suppl.  
20 28): 44-51).

Un modèle complémentaire de la schizophrénie a été proposé au milieu des années 60 basé sur l'action psychotomimétique provoquée par le blocage du système glutamate par des composés comme la phencyclidine (PCP) et des agents apparentés (kétamine) qui sont des antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA. De  
25 manière intéressante, chez des volontaires en bonne santé, l'action psychotomimétique induite par la PCP incorpore les symptômes positifs et négatifs ainsi que le dysfonctionnement cognitif, ressemblant ainsi étroitement à la schizophrénie chez les patients (Javitt DC *et al.*, 1999, *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679 et les références dedans). En outre, des souris transgéniques exprimant des taux  
30 réduits de la sous-unité NMDAR1 affichent des anomalies comportementales similaires à celles observées dans des modèles induits pharmacologiquement de schizophrénie, supportant un modèle dans lequel une activité réduite des récepteurs



NMDA entraîne un comportement de type schizophrénique (Mohn AR *et al.*, 1999, Cell, 98: 427-236).

La neurotransmission du glutamate, en particulier l'activité des récepteurs NMDA, joue un rôle critique dans la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire, car les récepteurs NMDA semblent servir de commutateur à gradation pour le contrôle du seuil de la plasticité synaptique et de la formation de la mémoire (Hebb DO, 1949, The organization of behavior, Wiley, NY ; Bliss TV and Collingridge GL, 1993, Nature, 361: 31-39). Des souris transgéniques surexprimant la sous-unité NR2B des récepteurs NMDA présentent une amplification de la plasticité synaptique et une capacité supérieure d'apprentissage et de mémoire (Tang JP *et al.*, 1999, Nature: 401- 63-69).

Ainsi, si un déficit en glutamate est impliqué dans la physiopathologie de la schizophrénie, l'amplification de la transmission du glutamate, en particulier par l'intermédiaire de l'activation des récepteurs NMDA, sera prédite comme produisant des effets à la fois antipsychotiques et amplificateurs de la cognition.

L'acide aminé glycine est connu pour avoir deux fonctions importantes dans le SNC. Elle agit comme un acide aminé inhibiteur, se liant aux récepteurs de la glycine sensibles à la strychnine, et elle influence également l'activité excitatrice, agissant comme un coagoniste essentiel avec le glutamate pour la fonction des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Alors que du glutamate est libéré d'une manière dépendante de l'activité des extrémités synaptiques, la glycine est apparemment présente à un taux plus constant et elle semble moduler/contrôler le récepteur pour sa réponse au glutamate.

L'une des manières les plus efficaces pour contrôler les concentrations synaptiques des neurotransmetteurs est d'influencer leur recapture au niveau des synapses. Les transporteurs des neurotransmetteurs en éliminant les neurotransmetteurs de l'espace extracellulaire, peuvent contrôler leur durée de vie extracellulaire et de cette manière moduler l'ampleur de la transmission synaptique (Gainetdinov RR *et al.*, 2002, Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373).

Les transporteurs de la glycine, qui forment une partie de la famille des transporteurs de neurotransmetteurs dépendants du chlorure et du sodium, jouent un rôle important dans la terminaison des actions glycinergiques post-synaptiques et le maintien d'une concentration basse de glycine extracellulaire par la recapture de la

Supprimé : de

glycine dans les terminaisons nerveuses présynaptiques et les fins prolongements gliaux environnants.

Deux gènes de transporteurs de la glycine distincts ont été clonés (GlyT-1 et GlyT-2) à partir du cerveau mammalien, lesquels donnent naissance à deux transporteurs présentant une homologie d'environ 50 % de la séquence d'acides aminés. GlyT-1 présente quatre isoformes provenant d'un épissage alternatif et d'un usage alternatif de promoteur (1a, 1b, 1c et 1d). Seules deux de ces isoformes ont été trouvées dans le cerveau des rongeurs (GlyY-1a et GlyT-1b). GlyT-2 présente également un certain degré d'hétérogénéité. Deux isoformes de GlyT-2 (2a et 2b) ont été identifiées dans les cerveaux des rongeurs. GlyT-1 est connu pour être localisé dans le SNC et dans les tissus périphériques, tandis que GlyT-2 est spécifique du SNC. GlyT-1 présente une distribution principalement gliale et se trouve non seulement dans les zones correspondant aux récepteurs de la glycine sensibles à la strychnine mais également en dehors de ces zones, où il a été supposé qu'il était impliqué dans la modulation de la fonction des récepteurs NMDA (Lopez-Corcuera B *et al.*, 2001, Mol. Mem. Biol., 18: 13-20). Ainsi, une stratégie pour amplifier l'activité des récepteurs NMDA est d'élever la concentration de la glycine dans le microenvironnement local des récepteurs synaptiques NMDA par inhibition des transporteurs GlyT-1 (Bergereon R. *et al.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15730-15734 ; Chen L *et al.*, 2003, J. Neurophysiol., 89 (2): 691-703).

Les inhibiteurs des transporteurs de la glycine sont appropriés pour le traitement de troubles neurologiques et neuropsychiatriques. La majorité des états pathologiques impliqués sont des psychoses, la schizophrénie (Armer RE and Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572), des troubles psychotiques de l'humeur comme un trouble dépressif majeur sévère, des troubles de l'humeur associés à des troubles psychotiques comme une manie aiguë ou une dépression associée à des troubles bipolaires et des troubles de l'humeur associés à une schizophrénie (Pralong ET *et al.*, 2002, Prog. Neurobiol., 67: 173-202), des troubles autistiques (Carlsson ML, 1998, J. Neural Transm. 105: 525-535), des troubles de la cognition comme les démences, y compris la démence liée à l'âge et la démence sénile du type Alzheimer, des troubles de la mémoire chez un mammifère, y compris un être humain, des troubles de déficit de l'attention et la douleur (Armer RE and Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572).



Ainsi, l'augmentation de l'activation des récepteurs NMDA par l'intermédiaire d'une inhibition de GlyT-1 peut mener à des agents qui traitent la psychose, la schizophrénie, la démence et d'autres maladies dans lesquelles les processus cognitifs sont altérés, comme des troubles de déficit de l'attention ou la maladie d'Alzheimer.

5 Les objets de la présente invention sont les composés des formules I-A et I-B en soi, l'utilisation des composés des formules I-A et I-B et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de maladies associées à l'activation des récepteurs NMDA par l'intermédiaire de l'inhibition de GlyT-1, leur fabrication, des médicaments basés sur  
10 un composé conformément à l'invention et leur production ainsi que l'utilisation des composés des formules I-A et I-B dans le contrôle ou la prévention de maladies telles que des psychoses, un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, la schizophrénie, la démence et d'autres maladies dans lesquelles les processus cognitifs sont altérés, tels que des troubles de déficit de l'attention ou la maladie d'Alzheimer.

15 Un autre objet de la présente invention est un procédé de traitement ou de prophylaxie des psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, d'une schizophrénie, de troubles de démence ou de la maladie d'Alzheimer, lequel procédé comprend l'administration d'une quantité efficace d'un composé de formule I-A ou I-B à un mammifère en ayant  
20 besoin.

Les indications préférées utilisant les composés de la présente invention sont la schizophrénie, une altération de la cognition et la maladie d'Alzheimer.

Supprimé : commission

En outre, l'invention comprend tous les mélanges racémiques, tous leurs énantiomères et/ou isomères optiques correspondants.

25 Tel qu'utilisé dans ce document, le terme « alkyle inférieur » indique un groupe saturé à chaîne linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 7 atomes de carbone, par exemple, les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, i-butyle, 2-butyle, t-butyle et analogues. Les groupes alkyle préférés sont des groupes avec 1 à 4 atomes de carbone.

30 Tel qu'utilisé dans ce document, le terme « alcoxy inférieur » indique un groupe alkyle inférieur tel que défini ci-dessus qui est lié à un atome O.

Le terme « halogène » indique le chlore, l'iode, le fluor et le brome.

L

Le terme « alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène » indique un groupe alkyle inférieur tel que défini ci-dessus, dans lequel au moins un atome d'hydrogène est remplacé par un atome d'halogène, par exemple, les groupes suivants :  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  
 5  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$  ou  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$ . Le groupe « alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène » préféré est  $\text{CF}_3$ .

Le terme « sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables » englobe des sels avec des acides minéraux et organiques, tels que l'acide chlorhydrique,  
 10 l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide citrique, l'acide formique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide acétique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide méthane sulfonique, l'acide p-toluène sulfonique et analogues.

Supprimé : inorganiques

Un mode de réalisation de l'invention concerne des composés de formule I-A, dans laquelle X représente  $\text{CH}_2$ , par exemple

15 le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-((1S,R ; 9aR,S)-1-phényl-octahydro-quinolizin-1-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

Un autre mode de réalisation de l'invention concerne des composés de formule I-A, dans laquelle X représente une liaison, par exemple

20 le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-((8S,R ; 8aR,S)-8-phényl-octahydro-indolizin-8-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

Un mode de réalisation de l'invention concerne des composés de formule I-B, dans laquelle X représente  $\text{CH}_2$ , par exemple

le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(3-phényl-octahydro-quinolizin-3-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

25 Un mode de réalisation de l'invention concerne des composés de formule I-B, dans laquelle X représente une liaison, par exemple

le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(6-phényl-octahydro-indolizin-6-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide (diastéréoisomère 1) ou

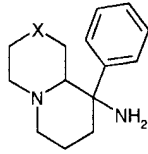
30 le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(6-phényl-octahydro-indolizin-6-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide (diastéréoisomère 2).

Les présents composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par des procédés connus dans l'art, par exemple, par des procédés décrits ci-dessous, lequel procédé comprend



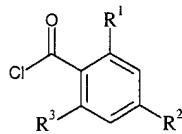
7

a) la réaction d'un composé de formule



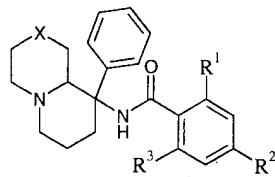
III

5 avec un composé de formule



IV

10 en présence d'une base comme la N-éthyl-diisopropylamine pour donner un composé de formule

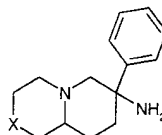


I-A

dans laquelle les substituants sont tels que définis ci-dessus.

15 Les présents composés de formule I-B et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par des procédés connus dans l'art, par exemple, par des procédés décrits ci-dessous, lequel procédé comprend

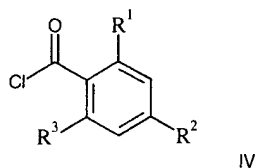
a) la réaction d'un composé de formule



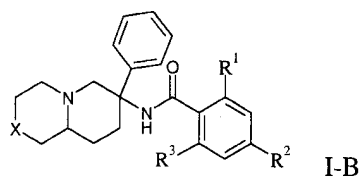
V

20

avec un composé de formule



- 5 en présence d'une base comme la N-éthyl-diisopropylamine pour donner un composé de formule



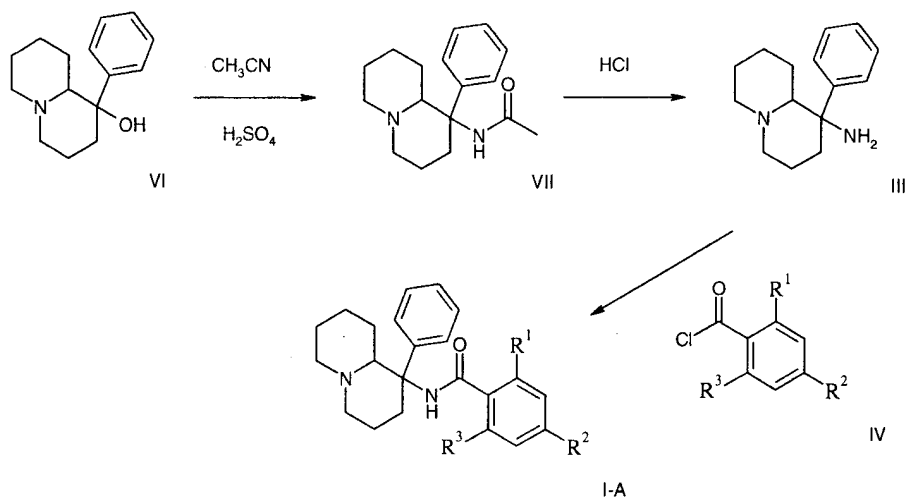
- 10 dans laquelle les substituants sont tels que définis ci-dessus.

Les composés de formule I-A dans laquelle X représente un groupe  $-CH_2-$  peuvent être préparés conformément à une variante de procédé a) et avec le schéma 1 suivant. Le matériau de départ est disponible commercialement ou il peut être préparé conformément à des procédés connus.

- 15

Schéma 1



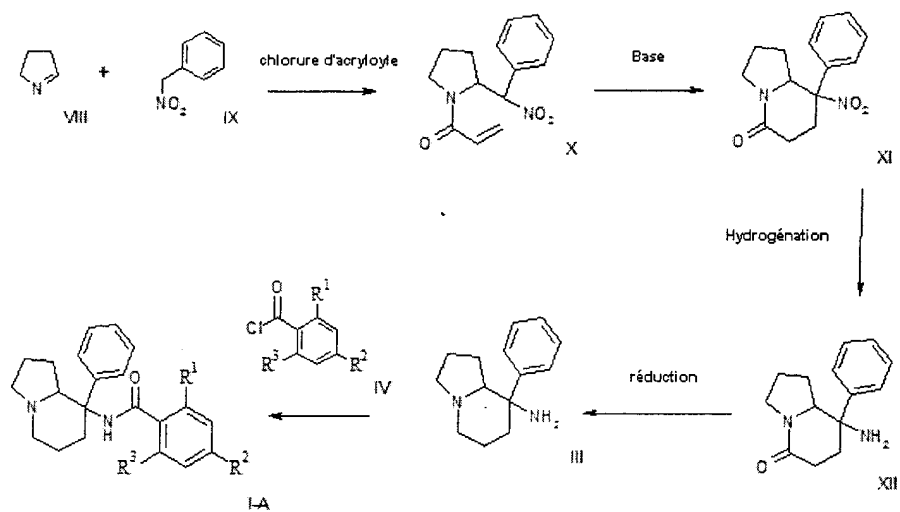


5 Les composés de formule générale I-A dans laquelle X représente un groupe  $-CH_2-$  peuvent être préparés en faisant réagir un dérivé d'amino-quinazolidine de formule III avec un chlorure d'acide de formule IV en présence d'une base comme la N-éthyl-diisopropylamine. Le dérivé d'amino-quinazolidine de formule III peut être préparé en faisant réagir du quinolizidinol VI avec de l'acétonitrile en présence d'un acide comme l'acide sulfurique pour fournir un dérivé acétamide VII qui est transformé en III en présence d'un acide comme le HCl.

10 Les composés de formule I-A dans laquelle X représente une liaison peuvent être préparée conformément à une variante de procédé b) et avec le schéma 2 suivant. Le matériau de départ est disponible commercialement ou il peut être préparé conformément à des procédés connus.

15 Schéma 2

l

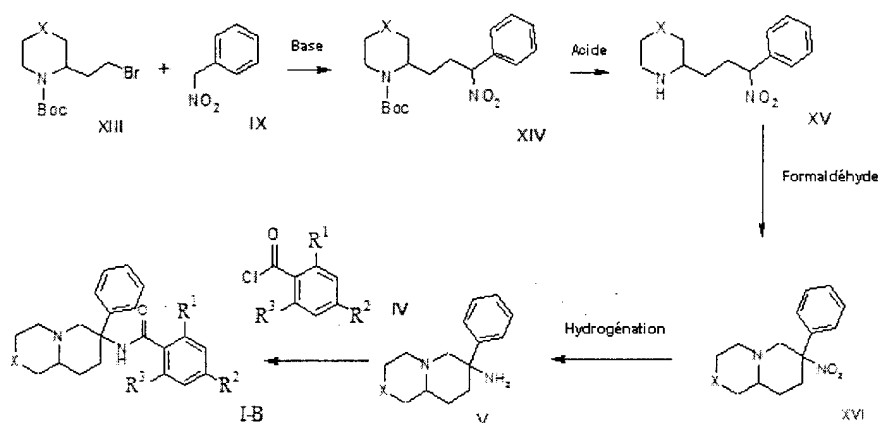


Les composés de formule générale I-A dans laquelle X représente une liaison, peuvent être préparés en faisant réagir un dérivé d'amino-indolizidine de formule III avec un chlorure d'acide de formule IV en présence d'une base comme la N-éthyl-diisopropylamine. Le dérivé d'amino-indolizidine de formule III peut être préparé en faisant réagir de la 1H-pyrroline VIII avec un dérivé de nitro-benzyle IX pour fournir le produit d'addition de Mannich correspondant qui peut être piégé *in situ* avec du chlorure d'acryloyle pour fournir X qui subit une réaction intramoléculaire de Michael en présence d'une base comme l'Amberlyst A21 pour fournir l'indolizidone XI. XI peut être réduit en dérivé d'amino-indolizidone XII après hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique comme le nickel de Raney. La réaction de XII avec un agent réducteur comme l'hydrure de lithium et d'aluminium fournit un dérivé d'amino-indolizidone de formule III.

Les composés de formule I-B dans laquelle X représente un groupe  $-CH_2-$  ou une liaison, peuvent être préparés conformément à une variante de procédé c) et avec le schéma 3 suivant. Le matériau de départ est disponible commercialement ou il peut être préparé conformément à des procédés connus.

Supprimé : quinazolidine

Supprimé : quinazolidine



Les composés de formule générale I-B dans laquelle X représente une liaison ou un groupe  $-CH_2-$ , peuvent être préparés en faisant réagir un dérivé d'amino-indolizidine (X = liaison) ou de quinolizidine (X =  $-CH_2-$ ) de formule V avec un chlorure d'acide de formule IV en présence d'une base comme la N-éthyl-diisopropylamine. V peut être préparé en faisant réagir un dérivé bromo XIII protégé par un Boc avec un dérivé de nitro-benzyle IX en présence d'une base comme le butyl-lithium pour fournir le produit d'addition XIV, ceci suivi de l'élimination du groupe protecteur Boc en présence d'un acide comme le HCl, d'une réaction intramoléculaire de Mannich avec du formaldéhyde et finalement d'une hydrogénation du groupe nitro en présence d'un catalyseur métallique comme le nickel de Raney.

Les mélanges racémiques du composé I chiral peuvent être séparés en utilisant une CLHP chirale.

Les sels d'addition d'acide des composés basiques de formule I peuvent être convertis en bases libres correspondantes par traitement avec au moins un équivalent stœchiométrique d'une base appropriée comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de sodium, l'ammoniac, et analogues.

Partie expérimentale

Abréviations

Supprimé : o

Supprimé : o

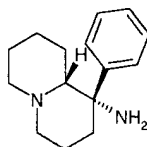
Supprimé : XIII



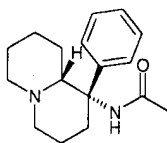
HATU	Hexafluorophosphate d'O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Sulfoxyde de diméthyle
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine

Préparation des intermédiaires

5 Exemple A.1 - Préparation de (1R,S ; 9S,R)-1-phényl-octahydro-quinolizin-1-yl-amine

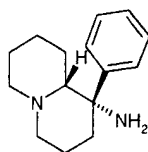


10 a) Etape 1 : N-((1R,S ; 9S,R)-1-phényl-octahydro-quinolizin-1-yl)-acétamide



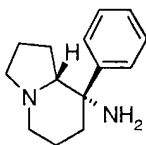
A une suspension de 710 mg (3,069 mmol) de 1-phényl-octahydro-quinolizin-1-ol (CAS : 22525-61-7) dans 5,3 ml d'acétonitrile, a été ajouté goutte à goutte 1,8 ml d'acide sulfurique (98 %) à 0 °C sur une période de 15 minutes. La solution incolore a été ensuite agitée à température ambiante pendant 48 heures. La solution a été versée sur de la glace. Le mélange a été basifié avec du NaOH 5N et extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les extraits combinés ont été séchés sur du sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous vide. Le résidu a été purifié avec une chromatographie flash sur colonne de silice s'éluant avec un gradient formé à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 100 %) pour fournir 625 mg (74,8 %) du composé titre sous la forme d'un solide blanc. MS (m/e) : 273,4 (M+H<sup>+</sup>).

b) Etape 2 : (1R,S ; 9S,R)-1-phényl-octahydro-quinolizin-1-ylamine

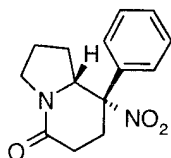


- 5 • Une solution de 270 mg (0,991 mmol) de N-((1R,S ; 9S,R)-1-phényl-octahydro-quinolizin-1-yl)-acétamide dans 5,0 ml de HCl 5N a été chauffée dans un bain d'huile à 105 °C pendant 6 jours. La solution a été refroidie dans un bain de glace et basifiée avec une solution de NaOH 5N. La couche aqueuse a été extraite 6 fois avec du dichlorométhane. Les extraits combinés ont été séchés sur du sulfate
- 10 de sodium, filtrés et concentrés sous vide. Le résidu a été purifié avec une chromatographie flash sur colonne de silice s'éluant avec un gradient formé à partir d'acétate d'éthyle et de méthanol (0 à 50 %) pour fournir 90 mg (40 %) du composé titre sous la forme d'un solide jaune. MS (m/e) : 231,4 (M+H<sup>+</sup>).

15 Exemple A.2 - Préparation de (8R,S ; 8aS,R)-8-phényl-octahydro-indolizin-8-yl-amine

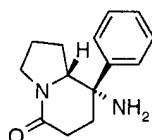


20 a) Etape 1 : (8R,S ; 8aS,R)-8-nitro-8-phényl-hexahydro-indolizin-5-one



A une solution à température ambiante de 280 mg (2,042 mmol) de nitrométhyl-benzène dans 3 ml de dioxane, a été ajoutée une solution de 141 mg (2,042 mmol) de 3,4-dihydro-2H-pyrrole (CAS : 638-31-3) dans 0,5 ml de dioxane. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 10 min puis à 60 °C pendant 2,5 heures puis refroidi à 5 à 10 °C et 198,2 µl (2,45 mmol) de chlorure d'acryloyle ont été ajoutés goutte à goutte. Le mélange a été ensuite réchauffé à température ambiante et agité pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a été stoppé avec du bicarbonate de sodium saturé et de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse a été extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques combinées ont été lavées avec de la saumure, séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide pour fournir 511 mg d'huile jaune clair. Le composé brut a été purifié avec une chromatographie flash sur colonne de silice s'éluant à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 40 %) pour fournir 332 mg d'une huile qui a été dissoute dans 3 ml de dioxane et 816 mg d'amberlyst A-21 ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été chauffé à 70 °C pendant une nuit, refroidi à température ambiante, l'amberlyst a été filtré et lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été concentré sous vide. Le composé brut a été purifié avec une chromatographie flash sur colonne de silice s'éluant à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 100 %) pour fournir 329 mg (rendement : 62 %) de composé titre sous la forme d'une huile incolore. (M+H+ : 261,1).

b) Etape 2 : (8R,S ; 8aS,R)-8-amino-8-phényl-hexahydro-indolizin-5-one



25

A une solution de 60 mg (0,231 mmol) de (8R,S ; 8aS,R)-8-nitro-8-phényl-hexahydro-indolizin-5-one dans 1 ml de THF, ont été ajoutés 100 µl de nickel de Raney (55 % dans de l'eau). Le mélange a été agité à température ambiante sous une atmosphère d'hydrogène pendant 90 heures. L'appareil a été purgé avec de l'argon. Le catalyseur a été filtré (sous argon), lavé avec du THF et le filtrat a été concentré sous

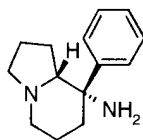
30



vide pour fournir 38 mg (rendement : 72 %) du composé titre sous la forme d'une huile incolore. (M+H+ : 231,3).

c) Etape 3 : (8R,S; 8aS,R)-8-phényl-octahydro-indolizin-8-ylamine

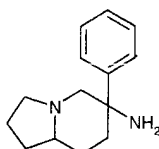
5



A une suspension épaisse de 14 mg (0,33 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 0,4 ml de THF, a été ajoutée goutte à goutte une solution de 38 mg (0,165 mmol) de (8R,S ; 8aS,R)-8-amino-8-phényl-hexahydro-indolizin-5-one dans 0,4 ml de THF à température ambiante. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 15 minutes et ensuite chauffé à reflux pendant 30 minutes, refroidi dans un bain de glace et stoppé soigneusement avec 15  $\mu\text{l}$  d'eau, 15  $\mu\text{l}$  de NaOH 5N et finalement avec 45  $\mu\text{l}$  d'eau. De l'acétate d'éthyle a été ajouté. Le mélange a été filtré et le filtrat a été concentré sous vide pour fournir 30 mg (rendement : 84 %) du composé titre sous la forme d'une huile incolore. (M+H+ : 217,4).

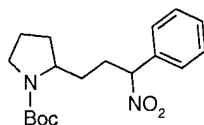
Exemple A.3 - Préparation de 6-phényl-octahydro-indolizin-6-ylamine

20



a) Etape 1 : ester tert-butylique de l'acide 2-(3-nitro-3-phényl-propyl)-pyrrolidine-1-carboxylique

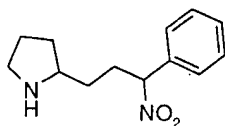
25



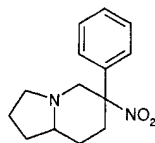
A une solution à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  de 200 mg (1,460 mmol) d'ester tert-butylique de l'acide 2-(2-bromo-éthyl)-pyrrolidine-1-carboxylique (CAS : 958026-65-8) dans 4,3 ml de tétrahydrofurane sur des tamis moléculaires et de 851,0  $\mu\text{l}$  de HMPA, a été  
5 ajouté goutte à goutte 1,92 ml (3,064 mmol) de n-BuLi (1,6 M dans de l'hexane). Après 45 minutes à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , une solution de 406,2 mg (1,460 mmol) de nitrométhylbenzène dans 0,6 ml de tétrahydrofurane sur des tamis moléculaires a été ajoutée goutte à goutte. Après 1 heure à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , le mélange réactionnel a été laissé se réchauffer lentement (durant 5 heures) jusqu'à  $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Le mélange a été ensuite  
10 refroidi à nouveau à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et stoppé à cette température avec 0,4 ml d'acide acétique, ensuite avec 8 ml de chlorure d'ammonium saturé. De retour à la température ambiante, la phase aqueuse a été extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques combinées ont été lavées avec de la saumure, séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile jaune brute (993 mg) a  
15 été purifiée avec une chromatographie flash sur colonne de silice s'éluant à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 15 %) pour fournir 242 mg (rendement : 49,6 %) du composé titre sous la forme d'une huile incolore. MS (m/e) : 335,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

b) Etape 2 : 2-(3-nitro-3-phényl-propyl)-pyrrolidine

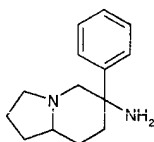
20



A une solution de 230 mg (0,688 mmol) d'ester tert-butylique de l'acide 2-(3-nitro-3-phényl-propyl)-pyrrolidine-1-carboxylique dans 3,5 ml de méthanol, ont été  
25 ajoutés 860  $\mu\text{l}$  (3,44 mmol) d'une solution de HCl 4M dans du dioxane. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 17 heures. Le solvant a été éliminé sous vide. Le résidu a été dissous dans de l'eau. Le mélange a été basifié avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait 6 fois avec du dichlorométhane. Les extraits combinés ont été séchés sur du sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous  
30 vide pour fournir 96 mg (rendement : 59,6 %) du composé titre sous la forme d'un solide blanc. MS (m/e) : 235,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

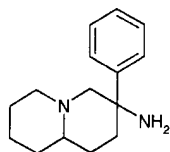
c) Etape 3 : 6-nitro-6-phényl-octahydro-indolizine

- 5 A une suspension de 95 mg (0,405 mmol) de 2-(3-nitro-3-phényl-propyl)-pyrrolidine dans 1,5 ml de dioxane, ont été ajoutés 32,5  $\mu$ l (0,446 mmol) de formaldéhyde (37 % dans de l'eau). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 30 minutes pour obtenir une solution, et ensuite chauffé dans un bain d'huile à 65 °C pendant 4 heures.
- 10 Le mélange a été refroidi à température ambiante et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Du sulfate de sodium a été ajouté. Le mélange a été filtré et le filtrat a été concentré sous vide. Le résidu (993 mg) a été purifié avec une chromatographie flash sur colonne de silice s'éluant à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 10 %) pour fournir 66 mg (rendement : 66,1 %) du composé titre sous la forme d'une huile incolore. MS (m/e) : 247,3 (M+H<sup>+</sup>).
- 15

d) Etape 4 : 6-phényl-octahydro-indolizin-6-ylamine

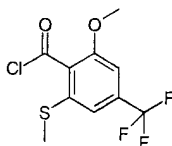
- 20 A une solution de 62 mg (0,252 mmol) de 6-nitro-6-phényl-octahydro-indolizine dans 2,0 ml de THF, ont été ajoutés 150  $\mu$ l de nickel de Raney (50 % dans de l'eau). Le mélange a été agité sous une atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. L'appareil a été purgé avec de l'argon. Le catalyseur a été filtré, lavé avec du THF et
- 25 le filtrat a été concentré sous vide pour fournir 57 mg (rendement : 100 %) du composé titre sous la forme d'une huile incolore. MS (m/e) : 217,4 (M+H<sup>+</sup>).

Exemple A.4 - Préparation of 3-phényl-octahydro-quinolizin-3-ylamine



Le composé titre (huile incolore, MS (m/e) : 231,4 (M+H<sup>+</sup>)), a été préparé en  
5 suivant la même séquence de réaction que celle décrite pour la préparation de  
l'exemple A3 en utilisant de l'ester tert-butyle de l'acide 2-(2-bromo-éthyl)-  
piperidine-1-carboxylique (CAS : 210564-52-6) comme matériau de départ.

Exemple B.1 - Préparation de chlorure de 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-4-trifluoro-  
10 méthyl-benzoyle



Un mélange de 51 mg (0,191 mmol) d'acide 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-4-  
15 trifluorométhyl-benzoïque (CAS 1208984-79-5) et de 140 µl (1,91 mmol) de  
chlorure de thionyle dans du toluène (0,5 ml) a été chauffé dans un bain d'huile à  
80 °C pendant 4 heures. Le solvant a été éliminé sous vide pour fournir le composé  
titre.

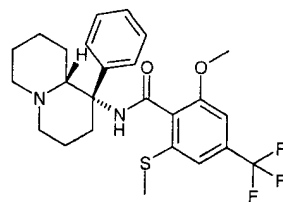
20 Description des exemples actifs

Exemple 1 - 2-Méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-((1S,R ; 9aR,S)-1-phényl-octahydro-  
quinolizin-1-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide



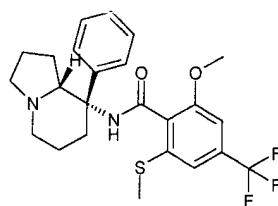
A handwritten mark, possibly a signature or initials, located in the bottom right corner of the page.

19



A une solution de 33 mg (0,143 mmol) de (1R,S ; 9S,R)-1-phényl-octahydro-quinolizin-1-ylamine (exemple A1) et de 74  $\mu$ l (0,429 mmol) de N-éthyl-diisopropylamine dans du dichlorométhane (0,33 ml), a été ajoutée goutte à goutte  
 5 une solution de 53 mg (0,186 mmol) de chlorure de 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzoyl dans du dichlorométhane (0,3 ml) à température ambiante. Le mélange a été agité à température ambiante pendant une nuit. La solution a été lavée une fois avec une solution 2M de bicarbonate de sodium.  
 10 La couche aqueuse a été extraite une fois avec du dichlorométhane. Les couches organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu a été purifié avec une chromatographie flash sur colonne de silice s'éluant à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 50 %) pour fournir 44 mg (rendement : 64,2 %) du composé titre sous la forme d'une huile jaune  
 15 clair. MS (m/e) : 479,1 (M+H<sup>+</sup>).

Exemple 2 - 2-Méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-((8S,R ; 8aR,S)-8-phényl-octahydro-indolizin-8-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide



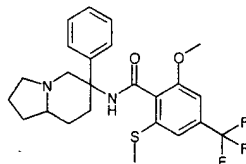
20

Le composé titre (gomme incolore, MS (m/e) : 465,2 (M+H<sup>+</sup>)) a été préparé conformément à la procédure décrite pour l'exemple 1 en utilisant de la (8R,S ; 8aS,R)-8-phényl-octahydro-indolizin-8-ylamine (exemple A.2) comme  
 25 matériau de départ.

L

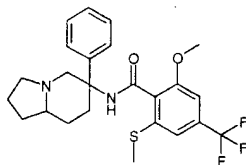
Exemple 3 - 2-Méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(6-phényl-octahydro-indolizin-6-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide (diastéréoisomère 1)

5



Exemple 4 - 2-Méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(6-phényl-octahydro-indolizin-6-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide (diastéréoisomère 2)

10

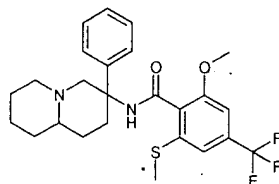


A une solution de 55 mg (0,254 mmol) de 6-phényl-octahydro-indolizin-6-ylamine (exemple A.3) et de 130  $\mu$ l (0,762 mmol) de N-éthyl-diisopropylamine dans du dichlorométhane (0,9 ml), a été ajoutée goutte à goutte une solution de 63 mg (0,22 mmol) de chlorure de 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzoyle (exemple B.1) dans du dichlorométhane (0,6 ml) à température ambiante. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 1 heure. La solution a été lavée une fois avec une solution 2M de carbonate de sodium. La couche aqueuse a été extraite une fois avec du dichlorométhane. Les couches organiques combinées ont été séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu a été purifié avec une chromatographie flash sur colonne de silice s'éluant à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 50 %) pour fournir 26 mg (rendement : 22 %) de l'exemple 3 (2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(6-phényl-octahydro-indolizin-6-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide, diastéréoisomère 1, premier composant à s'écouler) sous la forme d'une gomme jaune clair, MS (m/e) : 465,2 (M+H<sup>+</sup>) et 49 mg (rendement : 41,5 %) de l'exemple 4 (2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(6-phényl-octahydro-

L

indolizin-6-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide, diastéréoisomère 2, second composé à s'écouler) sous la forme d'un solide blanc, MS (m/e) : 465,2 (M+H<sup>+</sup>).

5 Exemple 5 - 2-Méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(3-phényloctahydroquinolizin-3-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide



10 Le composé titre (mousse blanche, MS (m/e) : 479,1 (M+H<sup>+</sup>)) a été préparé conformément à la procédure décrite pour l'exemple 1 en utilisant de la 3-phényloctahydroquinolizin-3-ylamine (exemple A.4) comme matériau de départ.

Les composés de formule I-A et I-B et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement utilisables possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. De manière spécifique, il a été découvert que les composés de la présente invention sont de bons inhibiteurs du transporteur 1 de la glycine (GlyT-1).

15 Les composés ont été étudiés conformément au test donné ci-après dans ce document.

Solutions et matériaux

20

Milieu complet DMEM :

mélange de nutriments F-12 (Gibco Life-technologies), sérum bovin fœtal (FBS) à 5 %, (Gibco life technologies), Pénicilline/Streptomycine à 1 % (Gibco life technologies), Hygromycine à 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamine 1 mM (Gibco life technologies)

25

Tampon de capture (UB) :

150 mM de NaCl, 10 mM de HEPES-Tris, pH 7,4, 1 mM de CaCl<sub>2</sub>, 2,5 mM de KCl, 2,5 mM de MgSO<sub>4</sub>, 10 mM de (+) D-glucose.

Cellules Flp-in<sup>TM</sup>-CHO (Invitrogen No. de catalogue R758-07) transfectées de manière stable avec de l'ADNc de mGlyT1b.

Test d'inhibition de la recapture de glycine (mGlyT-1b)

5 Au jour 1, des cellules mammaliennes, (Flp-in<sup>TM</sup>-CHO), transfectées avec de l'ADNc de mGlyT-1b, ont été plaquées à la densité de 40 000 cellules/puits dans du milieu complet F-12, sans hygromycine dans des plaques de culture de 96 puits. Au jour 2, le milieu a été aspiré et les cellules ont été lavées deux fois avec du tampon de capture (UB). Les cellules ont été ensuite incubées pendant 20 min à 22 °C avec soit  
10 (a) aucun compétiteur potentiel, (ii) 10 mM de glycine non radioactive, (iii) une concentration d'un inhibiteur potentiel. Il a été utilisé une plage de concentrations de l'inhibiteur potentiel pour générer des données pour calculer la concentration d'inhibiteur entraînant 50 % de l'effet (par exemple, CI<sub>50</sub>, la concentration du compétiteur inhibant la capture de glycine de 50 %). Une solution a été ensuite  
15 immédiatement ajoutée contenant de la [<sup>3</sup>H]-glycine à 60 nM (11 à 16 Ci/mmol) et 25 µM de glycine non radioactive. Les plaques ont été incubées avec une agitation douce et la réaction a été stoppée par aspiration du milieu et lavage (trois fois) avec du tampon UB froid. Les cellules ont été lysées avec du liquide de scintillation, agitées 3 heures et la radioactivité dans les cellules a été comptée en utilisant un  
20 compteur de scintillation.

Les composés décrits dans les exemples 1 à 5 présentent un résultat de CI<sub>50</sub> < 0,1 µM. Les résultats de CI<sub>50</sub> pour les composés de formule I-A et I-B sont fournis dans le tableau 1.

25

Tableau 1

Exemple	Résultats de CI <sub>50</sub> (µM)
1	0,080
2	0,025
3	0,017
4	0,013
5	0,028



Les composés de formule I-A et I-B et les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I peuvent être utilisés en tant que médicaments, par exemple, sous la forme de préparations pharmaceutiques. Les préparations pharmaceutiques doivent être administrées par voie orale, par exemple, sous la forme de comprimés, de comprimés enrobés, de dragées, de capsules de gélatine dure et molle, de solutions, d'émulsions ou de suspensions. Toutefois, l'administration peut être également effectuée par voie rectale, par exemple, sous la forme de suppositoires, par voie parentérale, par exemple, sous la forme de solutions injectables.

10 Les composés de formule I-A et I-B peuvent être traités avec des supports inertes minéraux ou organiques pour la production de préparations pharmaceutiques. Du lactose, de l'amidon de maïs ou des dérivés de celui-ci, du talc, de l'acide stéarique ou ses sels et analogues peuvent être utilisés, par exemple, en tant que de tels supports pour des comprimés, des comprimés enrobés, des dragées, des capsules de gélatine dure. Les supports appropriés pour les capsules de gélatine molle sont, par exemple, des huiles végétales, des cires, des graisses, des polyols semi-solides et liquides et analogues. Selon la nature de la substance active, aucun support n'est cependant habituellement requis dans le cas des capsules de gélatine molle. Les supports appropriés pour la production de solutions et de sirops sont, par exemple, l'eau, des polyols, le glycérol, une huile végétale et analogues. Les supports appropriés pour des suppositoires sont, par exemple, des huiles naturelles ou durcies, des cires, des graisses, des polyols semi-solides ou liquides et analogues.

Supprimé : inorganiques

25 En outre, les préparations pharmaceutiques peuvent contenir des conservateurs, des solubilisants, des stabilisants, des agents de mouillage, des émulsifiants, des édulcorants, des colorants, des aromatisants, des sels pour faire varier la pression osmotique, des tampons, des agents masquants ou des antioxydants. Elles peuvent également contenir encore d'autres substances thérapeutiquement intéressantes.

30 Des médicaments contenant un composé de formule I-A et I-B ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un support thérapeutiquement inerte sont également un objet de la présente invention, comme l'est un procédé pour leur production, qui comprend l'association d'un ou de plusieurs composés de formule I-A et I-B et/ou de sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables et, si c'est

souhaité, d'une ou de plusieurs autres substances thérapeutiquement intéressantes sous une forme galénique d'administration conjointement avec un ou plusieurs supports thérapeutiquement inertes.

Les indications préférées entre toutes conformément à la présente invention sont celles qui comprennent des troubles du système nerveux central, par exemple, le traitement ou la prévention de la schizophrénie, d'une altération de la cognition et de la maladie d'Alzheimer.

La posologie peut varier au sein de limites larges et elle devra, naturellement, être ajustée aux exigences individuelles dans chaque cas particulier. Dans le cas d'une administration orale, la posologie pour des adultes peut varier d'environ 0,01 mg à environ 1000 mg par jour d'un composé de formule générale I-A et I-B ou de la quantité correspondante d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. La posologie quotidienne peut être administrée sous la forme d'une dose simple ou en doses divisées et, en outre, la limite supérieure peut être également dépassée lorsque ceux-ci semble indiqué.

Formulation de comprimés (granulation humide)

Elément	Composants	mg/comprimé			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composé de formule I-A ou I-B	5	25	100	500
2.	Lactose anhydre DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Cellulose microcristalline	30	30	30	150
5.	Stéarate de magnésium	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

20 Procédure de fabrication

1. Mélanger les éléments 1, 2, 3 et 4 et transformer en granulés avec de l'eau purifiée.
2. Sécher les granulés à 50 °C.
3. Passer les granulés à travers un équipement de broyage approprié.

Supprimé :

1

4. Ajouter l'élément 5 et mélanger pendant trois minutes ; compresser sur une presse appropriée.

Formulation de capsules

5

Elément	Composants	mg/capsule			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composé de formule I-A ou I-B	5	25	100	500
2.	Lactose hydraté	159	123	148	---
3.	Amidon de maïs	25	35	40	70
4.	Talc	10	15	10	25
5.	Stéarate de magnésium	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procédure de fabrication

1. Mélanger les éléments 1, 2 et 3 dans un mélangeur approprié pendant 30 minutes.

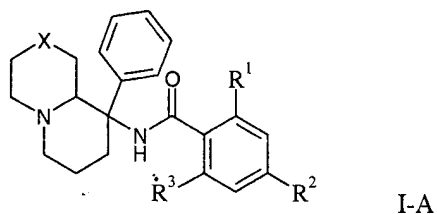
10

2. Ajouter les éléments 4 et 5 et mélanger pendant 3 minutes.

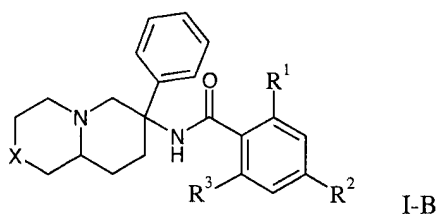
3. Verser dans une capsule appropriée.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale I-A ou I-B



5 et



dans lesquelles

- 10 X représente une liaison ou un groupe  $-CH_2-$  ;  
 $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène,  
 un groupe alcoxy inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué par un atome  
 d'halogène ou un groupe S-alkyle inférieur :  
 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, un mélange racémique,  
 15 ou un énantiomère et/ou isomère optique correspondant de celui-ci.

2. Composé de formule I-A, dans laquelle X représente  $CH_2$ .

3. Composé de formule I-A selon la revendication 2, où le composé est

- 20 le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-((1S,R ; 9aR,S)-1-phényl-octahydro-quinolizin-1-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

4. Composé de formule I-A, dans laquelle X représente une liaison.

5. Composé de formule I-A selon la revendication 4, où le composé est le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-((8S,R ; 8aR,S)-8-phényl-octahydro-indolizin-8-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

5

6. Composé de formule I-B, dans laquelle X représente CH<sub>2</sub>.

7. Composé de formule I-B selon la revendication 6, où le composé est le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(3-phényl-octahydro-quinolizin-3-yl)-4-

10 trifluorométhyl-benzamide.

8. Composé de formule I-B, dans laquelle X représente une liaison.

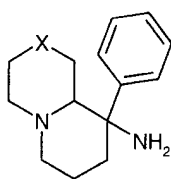
9. Composé de formule I-B selon la revendication 8, où les composés sont

15 le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(6-phényl-octahydro-indolizin-6-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide (diastéréoisomère 1) ou

le 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-N-(6-phényl-octahydro-indolizin-6-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide (diastéréoisomère 2).

20 10. Procédé de préparation d'un composé de formule I-A ou I-B tel que décrit dans la revendication 1 et de son sel pharmaceutiquement acceptable, lequel procédé comprend

a) la réaction d'un composé de formule

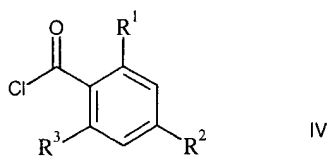


III

25

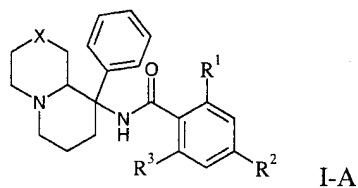
avec un composé de formule

28



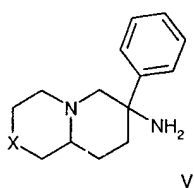
en présence d'une base comme la N-éthyl-diisopropylamine  
pour donner un composé de formule

5

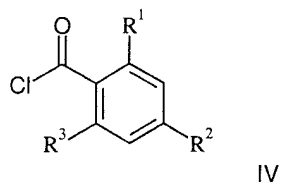


dans laquelle les substituants sont tels que définis dans la revendication 1, ou  
b) la réaction d'un composé de formule

10

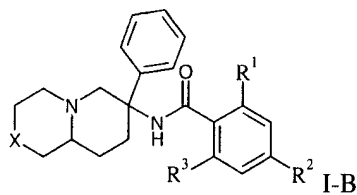


avec un composé de formule



15

en présence d'une base comme la N-éthyl-diisopropylamine  
pour donner un composé de formule



dans laquelle les substituants sont tels que définis dans la revendication 1.

- 5 11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, lorsqu'il est fabriqué selon un procédé de la revendication 10.
12. Composé de formule I-A ou I-B selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour une utilisation en tant que substance thérapeutiquement active.
- 10 13. Composé de formule I-A ou I-B selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné au traitement ou à la prophylaxie de psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, de la schizophrénie, de troubles de démence ou de la maladie d'Alzheimer.
- 15 14. Composition pharmaceutique comprenant un composé conformément à un l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un support thérapeutiquement inerte.
- 20 15. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour le traitement ou la prophylaxie de psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, de la schizophrénie, de troubles de démence ou de la maladie d'Alzheimer.
- 25 16. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prophylaxie de psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, de la schizophrénie, de troubles de démence ou de la maladie d'Alzheimer.

17. Procédé de traitement ou de prophylaxie de psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, de la schizophrénie, de troubles de démence ou de la maladie d'Alzheimer, lequel procédé comprend l'administration d'une quantité efficace d'un composé tel que

5 défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9.

18. Invention telle que décrite ci-avant dans ce document.

