



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34251 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 451/02; A61K 31/46; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **02.05.2013**

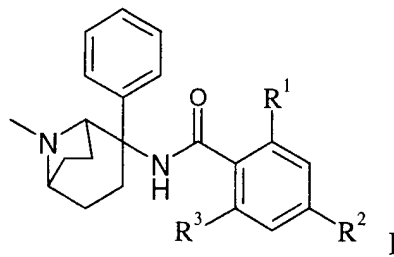
-
- (21) N° Dépôt : **35398**
- (22) Date de Dépôt : **23.11.2012**
- (30) Données de Priorité : **22.06.2010 EP 10166757.4**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2011/060073 17.06.2011**
- (71) Demandeur(s) : **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **KOLCZEWSKI, Sabine ; PINARD, Emmanuel**
- (74) Mandataire : **KETANI LAW FIRM- ME DEBBAGH DRISS**

-
- (54) Titre : **DERIVES AMIDO-TROPANE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN COMPOSÉ DE FORMULE GÉNÉRALE (I), DANS LAQUELLE R1, R2 ET R3 REPRÉSENTENT CHACUN INDÉPENDAMMENT UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN ALKYLE INFÉRIEUR, UN ALKOXY INFÉRIEUR, UN CYCLOALKYLE, 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 DUDIT COMPOSÉ. LES COMPOSÉS DE FORMULE GÉNÉRALE (I) SE SONT AVÉRÉS ÊTRE DE BONS INHIBITEURS DU TRANSPORTEUR DE TYPE 1 DE LA GLYCINE (GLYT-1), ET PRÉSENTER UNE BONNE SÉLECTIVITÉ ENVERS LES INHIBITEURS DU TRANSPORTEUR DE TYPE 2 DE LA GLYCINE (GLYT-2). DE TELS COMPOSÉS PEUVENT ÊTRE UTILISÉS DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DE TROUBLES NEUROLOGIQUES ET NEUROPSYCHIATRIQUES.

Abrégé

Dérivés d'amido-tropane

5 La présente invention concerne un composé de formule générale (I)



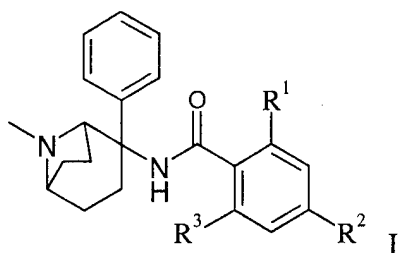
où

- 10 R^1 , R^2 et R^3 sont indépendamment les uns des autres hydrogène, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, cycloalkyle, alkyle inférieur substitué par halogène ou S-alkyle inférieur; ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, un mélange racémique, ou son énantiomère et/ou isomère optique correspondant. On a constaté que les composés de formule générale (I) sont de bons inhibiteurs du
- 15 transporteur de glycine 1 (GlyT-1), et qu'ils ont une bonne sélectivité vis-à-vis des inhibiteurs de transporteur de glycine 2 (GlyT-2). Les composés peuvent être utilisés dans le traitement des troubles neurologiques et neuropsychiatriques.

02 MAI 2013

-1-

La présente invention concerne un composé de formule générale I



5 où

R¹, R² et R³ sont indépendamment les uns des autres hydrogène, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, cycloalkyle, alkyle inférieur substitué par halogène ou S-alkyle inférieur;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, un mélange
10 racémique, ou son énantiomère et/ou isomère optique correspondant.

De plus, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule I et leur utilisation dans le traitement de troubles neurologiques et neuropsychiatriques.

On a constaté avec surprise que les composés de formule générale I
15 sont de bons inhibiteurs du transporteur de glycine 1 (GlyT-1), et qu'ils ont une bonne sélectivité vis-à-vis des inhibiteurs de transporteur de glycine 2 (GlyT-2).

La schizophrénie est une maladie neurologique progressive et dévastatrice caractérisée par des symptômes positifs épisodiques comme les délires, les hallucinations, les troubles de la pensée et la psychose et des

symptômes négatifs persistants comme un affect abrasé, une attention détériorée et un repliement social, et des détériorations cognitives (Lewis DA et Lieberman JA, *Neuron*, 2000, 28:325-33). Pendant des décennies, la recherche s'est concentrée sur l'hypothèse « d'hyperactivité dopaminergique » qui a conduit à des interventions thérapeutiques impliquant le blocage du système dopaminergique (Vandenberg RJ et Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2001, 5(4): 507-518; Nakazato A et Okuyama S, et al., 2000, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98). Cette approche pharmacologique traite médiocrement les symptômes négatifs et cognitifs qui sont les meilleurs prédictors de l'issue fonctionnelle (Sharma T., *Br.J. Psychiatry*, 1999, 174 (suppl. 28): 44-51).

Un modèle de schizophrénie complémentaire a été proposé au milieu des années 1960 basé sur l'action psychosomimétique causée par le blocage du système du glutamate par des composés comme la phencyclidine (PCP) et les agents apparentés (kétamine) qui sont des antagonistes de récepteurs de NMDA non compétitifs. De manière intéressante, chez les volontaires en bonne santé, l'action psychosomimétique induite par la PCP incorpore des symptômes positifs et négatifs ainsi qu'un dysfonctionnement cognitif, de sorte qu'elle ressemble étroitement à la schizophrénie chez les patients (Javitt DC et al., 1999, *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679 et les références qui s'y trouvent). De plus, les souris transgéniques exprimant des niveaux réduits de sous-unité NMDAR1 présentent des anomalies comportementales similaires à celles observées dans des modèles de schizophrénie induits par voie pharmacologique, ce qui est en faveur d'un modèle dans lequel une activité réduite des récepteurs de NMDA conduit à un comportement analogue à la schizophrénie (Mohn AR et al., 1999, *Cell*, 98: 427-236).

La neurotransmission par le glutamate, en particulier l'activité des récepteurs de NMDA, joue un rôle critique dans la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire, de sorte que les récepteurs de NMDA semblent servir de commutateur gradué pour commander le seuil de plasticité synaptique et de formation de la mémoire (Hebb DO, 1949, *The organization of behavior*, Wiley, NY; Bliss TV et Collingridge GL, 1993, *Nature*, 361: 31-39). Des souris transgéniques surexprimant la sous-unité NMDA NR2B présentent une plasticité

synaptique accrue et une aptitude supérieure à l'apprentissage et à la mémoire (Tang JP et al., 1999, *Nature*: 401- 63-69).

Ainsi, si un déficit en glutamate est impliqué dans la pathophysiologie de la schizophrénie, on prévoirait que l'augmentation de la transmission par le glutamate, en particulier via l'activation des récepteurs de NMDA, produirait des effets antipsychotiques et augmentant la cognition.

L'acide aminé glycine est connu pour avoir au moins deux fonctions importantes dans le SNC. Il agit comme un acide aminé inhibiteur, en se liant aux récepteurs de glycine sensibles à la strychnine, et il influence aussi l'activité excitatrice, en agissant comme un co-agoniste essentiel avec le glutamate pour la fonction des récepteurs de N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Tandis que le glutamate est libéré d'une manière dépendante de l'activité depuis les terminaisons synaptiques, la glycine est apparemment présente à un niveau plus constant et semble moduler/commander le récepteur concernant sa réponse au glutamate.

L'une des voies les plus efficaces pour commander les concentrations synaptiques de neurotransmetteur consiste à influencer leur recaptage au niveau des synapses. En retirant les neurotransmetteurs de l'espace extracellulaire, les transporteurs de neurotransmetteurs peuvent commander leur durée de vie extracellulaire et ainsi moduler l'ampleur de la transmission synaptique (Gainetdinov RR et al, 2002, *Trends in Pharm. Sci.*, 23(8): 367-373).

Les transporteurs de glycine, qui font partie de la famille sodium et chlorure de transporteurs de neurotransmetteurs, jouent un rôle important dans la terminaison des actions glycinergiques post-synaptiques et le maintien d'une faible concentration de glycine extracellulaire par recaptage de la glycine dans les terminaisons nerveuses présynaptiques et les fins prolongements gliaux environnants.

Deux gènes de transporteurs de glycine distincts ont été clonés (GlyT-1 et GlyT-2) depuis le cerveau de mammifères, qui donnent naissance à deux transporteurs ayant une homologie de séquences d'acides aminés d'environ 50 %. GlyT-1 présente quatre isoformes provenant de l'épissage alternatif et de l'usage alternatif des promoteurs (1a, 1b, 1c et 1d). Deux de ces isoformes seulement ont

été trouvées dans le cerveau des rongeurs (GlyT-1a et GlyT-1b). GlyT-2 présente aussi un certain degré d'hétérogénéité. Deux isoformes de GlyT-2 (2a et 2b) ont été identifiées dans les cerveaux de rongeurs. On sait que GlyT-1 est situé dans le SNC et dans les tissus périphériques, tandis que GlyT-2 est spécifique du SNC.

5 GlyT-1 a une distribution gliale prédominante et est trouvé non seulement dans les zones correspondant à des récepteurs de glycine sensibles à la strychnine mais aussi à l'extérieur de ces zones, où on a postulé qu'il est impliqué dans la modulation de la fonction des récepteurs de NMDA (Lopez-Corcuera B et al., 2001, *Mol. Mem. Biol.*, 18 : 13-20). Ainsi, une stratégie pour augmenter l'activité
10 des récepteurs de NMDA consiste à augmenter la concentration de glycine dans le microenvironnement local des récepteurs de NMDA synaptiques par inhibition du transporteur 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 de transporteurs de glycine sont appropriés pour le
15 traitement de troubles neurologiques et neuropsychiatriques. La majorité des états morbides impliqués sont les psychoses, la schizophrénie (Armer RE et Miller DJ, 2001, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4): 563-572), les troubles psychotiques de l'humeur comme le trouble dépressif majeur sévère, les troubles de l'humeur associés avec des troubles psychotiques comme la manie ou dépression aiguë
20 associée avec des troubles bipolaires et les troubles de l'humeur associés avec la schizophrénie (Pralong ET et al., 2002, *Prog. Neurobiol.*, 67: 173-202), les troubles autistes (Carlsson ML, 1998, *J. Neural Transm.* 105: 525-535), les troubles cognitifs comme les démences, incluant la démence liée à l'âge et la démence sénile du type Alzheimer, les troubles de la mémoire chez un mammifère,
25 incluant un humain, les troubles de déficit de l'attention et la douleur (Armer RE et Miller DJ, 2001, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4): 563-572).

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

L

Des objets de la présente invention sont les composés de formule I en tant que tels, l'utilisation de composés de formule I et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la fabrication de médicaments pour le traitement de maladies liées à l'activation de récepteurs de NMDA via l'inhibition
5 de Glyt-1, leurs fabrication, des médicaments basés sur un composé selon l'invention et leur production ainsi que l'utilisation de composés de formule I dans la maîtrise ou la prévention de maladies comme les psychoses, un dysfonctionnement dans la mémoire et l'apprentissage, la schizophrénie, la démence et d'autres maladies dans lesquelles les processus cognitifs sont
10 détériorés, comme les troubles de déficit de l'attention ou la maladie d'Alzheimer.

Un autre objet de la présente invention est un procédé pour le traitement ou la prophylaxie des psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement dans la mémoire et l'apprentissage, du déficit de l'attention, de la schizophrénie, des troubles de type démence ou de la maladie d'Alzheimer,
15 ledit procédé comprenant l'administration d'une quantité efficace d'un composé de formule I à un mammifère en état de besoin.


Les indications préférées utilisant les composés de la présente invention sont la schizophrénie, la détérioration cognitive et la maladie d'Alzheimer.

20 De plus, l'invention inclut tous les mélanges racémiques, tous leurs énantiomères et/ou isomères optiques correspondants.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme "alkyle inférieur" désigne un groupe linéaire ou ramifié saturé contenant de 1 à 7 atomes de carbone, par exemple, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, i-butyle, 2-butyle, t-butyle et
25 analogues. Les groupes alkyle préférés sont les groupes avec 1 - 4 atomes de carbone.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme "alcoxy inférieur" désigne un groupe alkyle inférieur comme défini ci-dessus, qui est lié à un atome O.

Le terme "cycloalkyle" désigne un cycle saturé ou partiellement saturé
30 contenant de 3 à 7 atomes de carbone, par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclopentényle, cyclohexyle, cyclohexényle, cycloheptyle ou cycloheptényle. Le cycle cycloalkyle préféré est cyclopropyle.



Le terme "halogène" désigne le chlore, l'iode, le fluor et le brome.

Le terme "alkyle inférieur substitué par halogène" désigne un groupe alkyle inférieur comme défini ci-dessus, où au moins un atome d'hydrogène est remplacé par un atome d'halogène, par exemple les groupes suivants: CF_3 , CHF_2 ,
 5 CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2CH_2F , $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2CH_2CF_3$, CH_2CH_2Cl ,
 $CH_2CF_2CF_3$, $CH_2CF_2CHF_2$, $CF_2CHF_2CF_3$, $C(CH_3)_2CF_3$, $CH(CH_3)CF_3$ ou
 $CH(CH_2F)CH_2F$. Le groupe "alkyle inférieur substitué par halogène" préféré est CF_3 .

Le terme "sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables"
 10 inclut les sels avec des acides inorganiques et organiques, comme l'acide chlorhydrique, 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 méthanesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique et analogues.

15 Un mode de réalisation de l'invention sont les composés de formule I, où R^1 est un alcoxy inférieur, R^2 est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R^3 est un S-alkyle inférieur, par exemple les composés suivants:

2-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide

20 2-méthoxy-N-((1S,2S,5R)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide ou

2-méthoxy-N-((1R,2R,5S)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide.

Un autre mode de réalisation de l'invention sont les composés de
 25 formule I, où R^1 est un cycloalkyle, R^2 est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R^3 est un hydrogène, par exemple le composé

2-cyclopropyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

Un mode de réalisation de l'invention sont aussi les composés de
 30 formule I, où R^1 est un alkyle inférieur, R^2 est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R^3 est un hydrogène, par exemple

-7-

2-éthyl-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide ou
 2-éthyl-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

5 Un autre mode de réalisation de l'invention sont les composés de formule I, où R¹ est un alcoxy inférieur, R² est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R³ est un alkyle inférieur, par exemple les composés

2-méthoxy-6-méthyl-N-((1RS,2RS,5SR))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide

10 2-méthoxy-6-méthyl-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide

2-méthoxy-6-méthyl-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide

15 2-éthyl-6-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide

Un autre mode de réalisation de l'invention sont les composés de formule I, où R¹ est un alcoxy inférieur, R² est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R³ est un cycloalkyle, par exemple les composés

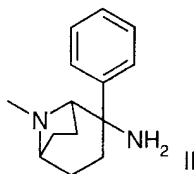
20 2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide

2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide ou

2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

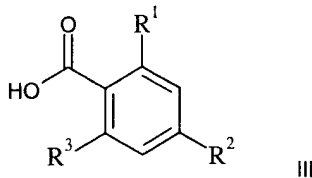
25 Les présents composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par des procédés connus dans la technique, par exemple par les procédés décrits ci-dessous, ledit procédé comprenant :

a) la réaction d'un composé de formule

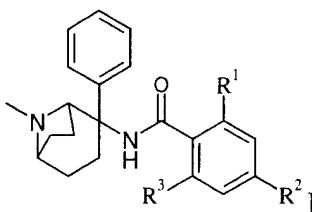


✓

avec un composé de formule



- 5 en présence d'un agent activant comme HATU (hexafluorophosphate de o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium) ou le chlorure de thionyle en un composé de formule

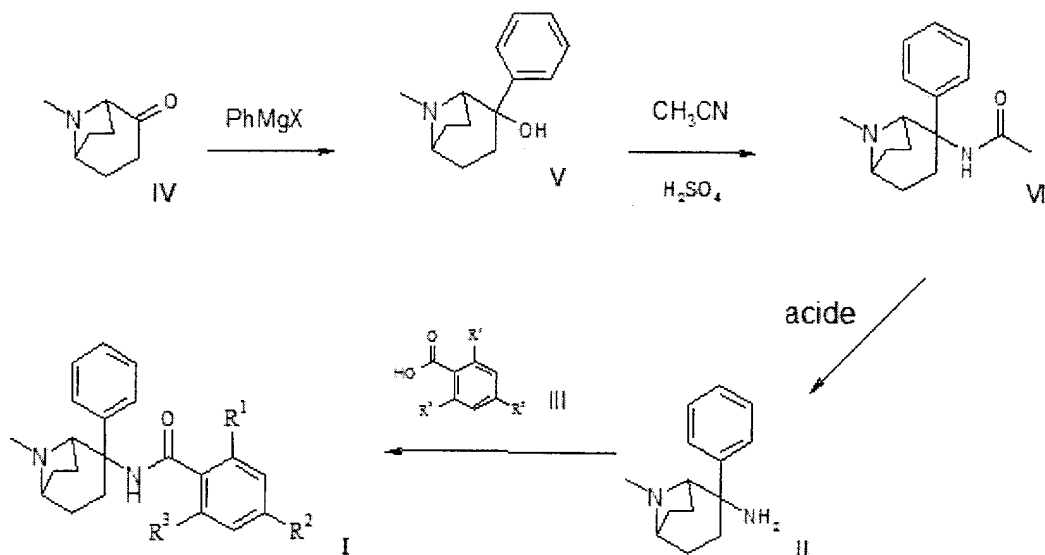


- 10 où les substituants sont comme défini ci-dessus

Les composés de formule I peuvent être préparés selon une variante de procédé comme décrit ci-dessous et avec le schéma 1 suivant. Le produit de départ est disponible dans le commerce ou peut être préparé selon des procédés connus.

- 15

Schéma 1



2

Les composés de formule générale I peuvent être préparés par réaction d'un dérivé d'amino-tropane de formule II avec un acide de formule III en présence d'un agent activant comme HATU (hexafluorophosphate de o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium) ou le chlorure de thionyle. Les dérivés d'amino-tropane de formule II peuvent être préparés par réaction de la tropinone IV avec un réactif organométallique comme un Grignard pour donner l'alcool V puis traitement avec l'acétonitrile en présence d'un acide comme l'acide sulfurique pour donner le dérivé d'acétamide VI qui est transformé en II en présence d'un acide comme HCl.

10 Les mélanges racémiques de composé chiral I peuvent être séparés par CLHP chirale.

Les sels d'addition d'acide des composés basiques de formule I peuvent être convertis en les bases libres correspondantes par traitement avec au moins un équivalent stoechiométrique 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

- 20 HATU Hexafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
- DMF Diméthylformamide
- DMSO Diméthylsulfoxyde
- THF Tétrahydrofurane
- 25 TMEDA Tétraméthyléthylènediamine

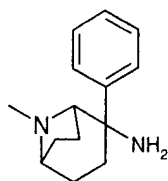
Préparation d'intermédiaires

Exemple A.1

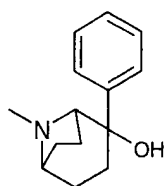
Préparation de (1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine

30

-10-



a) étape 1: 8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol



5

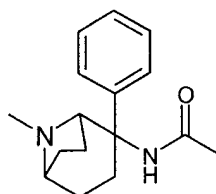
A 5,4 ml (5,39 mmol) d'une solution 1M de bromure de phényl-magnésium sous azote à 0 °C ont été ajoutés goutte à goutte une solution de 500 mg de 8-méthyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-one (CAS 78477-91-5) dans 5 ml de tétrahydrofurane sur tamis moléculaire. Le mélange réactionnel a été agité à 0°C pendant 5 heures. Le mélange a été fixé sous refroidissement dans un bain de glace avec une solution de chlorure d'ammonium à 20 % (5 ml). La couche organique a été séparée et la couche aqueuse a été extraite une fois avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques combinées ont été lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. L'huile brute a été purifiée par chromatographie sur colonne flash sur silice (20 g) en éluant avec un gradient formé à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 100 %) pour donner 508 mg (65,1 %) de composé du titre sous forme d'une huile jaune clair. MS (m/e): 218,4 (M+H⁺).

20

b) étape 2: N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-acétamide

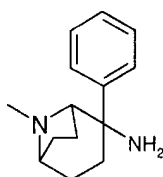
L

-11-



A une suspension de 210 mg (0,966 mmol) de 8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol dans 1,6 ml d'acétonitrile sous azote à 0°C ont été
5 ajoutés goutte à goutte 560 µl (10,43 mmol) d'acide sulfurique (98 %) sur une période de 10 minutes. La solution incolore a ensuite été agitée à température ambiante pendant 48 heures. La solution a été versée sur de la glace. Le mélange a été rendu basique avec NaOH 5N et extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les extraits combinés ont été séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous
10 vide. L'huile incolore brute (209 mg) a été purifiée par chromatographie sur colonne flash sur silice (20 g) en éluant avec un gradient formé à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 100 %) pour donner 180 mg (r: 72,1 %) de composé du titre sous forme d'une huile incolore. MS (m/e): 259,2 (M+H⁺).

15 c) étape 2: (1RS,2RS,5SR)- 8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine

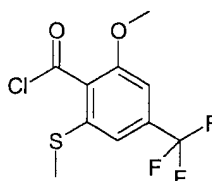


Une solution de 90 mg (0,348mmol) de N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-
20 2-phényl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-acétamide dans 1,8 ml de HCl 5N a été chauffée dans un bain d'huile à 105°C pendant 27 heures. La solution a été refroidie dans un bain de glace et rendue basique avec une solution de NaOH 5N. La couche aqueuse a été extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les extraits combinés ont été séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous vide pour
25 donner 71 mg (r: 94,2 %) de composé du titre sous forme d'un solide blanc cassé. MS(m/e): 217,4 (M+H⁺).

-12-

Exemple B.1**Préparation du chlorure de 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzoyle**

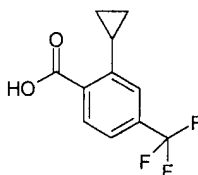
5



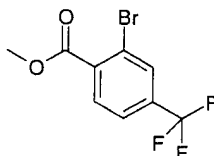
Un mélange de 51 mg (0,191 mmol) d'acide 2-méthoxy-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzoïque (CAS 1208984-79-5) et de 140 μ l (1,91mmol) de chlorure de thionyle dans le toluène (0,5 ml) a été chauffé dans un bain d'huile à 80°C pendant 4 heures. Le solvant a été retiré sous vide pour donner le composé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

Exemple B.2**Préparation de l'acide 2-cyclopropyl-4-trifluorométhyl-benzoïque**

15

a) étape 1: méthylester d'acide 2-bromo-4-trifluorométhyl-benzoïque

20



À une solution de 2 g (7,434 mmol) d'acide 2-bromo-4-trifluorométhyl-benzoïque (CAS: 328-89-2) dans 20 ml de DMF sous azote à température ambiante ont été ajoutés 1,13 g (8,177 mmol) de carbonate de

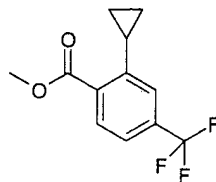
-13-

potassium et 557 μ l (8,921 mmol) d'iodure de méthyle. Le mélange a été agité pendant une nuit sous azote. Le mélange a été versé dans l'eau (300 ml). La couche aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 80 ml). Les extraits combinés ont été séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous vide.

- 5 L'huile brute a été purifiée sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 0 à 10 %) pour donner 1,75 g (83 %) de composé du titre sous forme d'une huile orange.

b) étape 2: méthylester d'acide 2-cyclopropyl-4-trifluorométhyl-benzoïque

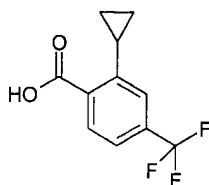
10



- À une solution de 400 mg (1,413 mmol) de méthylester d'acide 2-bromo-4-trifluorométhyl-benzoïque, 146 mg (1,696 mmol) d'acide cyclopropyl-
15 boronique, 1,21g (4,946 mmol) de phosphate de tri-potassium monohydraté, 40,9 mg (0,141 mmol) de tricyclohexylphosphine dans 6 ml de toluène et 0,3 ml d'eau sous azote à température ambiante ont été ajoutés 15,9 mg (0,0707 mmol) d'acétate de palladium. Le mélange a été agité dans un bain d'huile à 100°C pendant 4 heures et pendant une nuit à température ambiante sous azote. Le
20 mélange a été refroidi à la température ambiante. De l'eau a été ajoutée et le mélange extrait avec de l'acétate d'éthyle. La couche organique a été lavée une fois avec de la saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le composé brut a été purifié sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 0 à 10 %) pour donner 0,24 g (71 %) de composé du titre sous forme
25 d'une huile jaune.

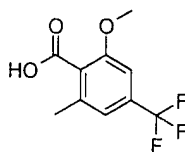
c) étape 3: acide 2-cyclopropyl-4-trifluorométhyl-benzoïque

-14-

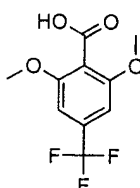


A une suspension de 485 mg (1,986 mmol) de méthylester d'acide 2-cyclopropyl-4-trifluorométhyl-benzoïque dans 8 ml d'éthanol à température
 5 ambiante, ont été ajoutés 1,99 ml (3,972 mmol) de NaOH 2 N. Le mélange a été chauffé dans un bain d'huile à 80°C pendant 30 minutes. La solution a été refroidie à la température ambiante et l'éthanol a été évaporé. Le résidu a été dilué avec de l'eau, acidifié avec HCl 2 N à pH 2 et du dichlorométhane a été ajouté. La phase aqueuse a été extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les phases
 10 organiques combinées ont été séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut a été purifié sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 0 à 100 %) pour donner 0,197g (27 %) de composé du titre sous forme d'un solide jaune clair. MS (m/e): 229,0 (M-H)

15

Exemple B.3**Préparation de l'acide 2-méthoxy-6-méthyl-4-trifluorométhyl-benzoïque**

20 Étape 1. Acide 2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-benzoïque

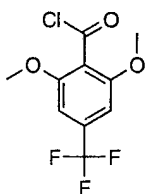


2

-15-

À une solution d'hydroxyde de sodium (5,66 g, 141,4 mmol) dans 33 ml d'eau et 33 ml d'éthanol à température ambiante sous azote a été ajouté du 2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-benzonitrile (CAS: 51271-36-4) (3,27 g, 14,14 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé dans un bain d'huile à 90°C pendant 5 37 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante et 130 ml d'eau ont été ajoutés. Le produit a été recueilli par filtration et séché pour donner 3,05 g d'un solide blanc cassé. À une solution d'acide nitrosylsulfurique (15,6 g, 110,2 mmol) dans 9,5 ml d'eau à 0°C sous azote, a été ajoutée goutte à goutte une suspension du produit obtenu auparavant dans 19 ml de 10 dichlorométhane. Le mélange réactionnel a été agité à 0°C pendant 4,5 h. Le mélange réactionnel a été versé sur de la glace et extrait avec du dichlorométhane. Les couches organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄, filtrées et séchées pour donner 1,51 g de produit. La phase aqueuse a été filtrée et le solide blanc a été séché pour donner 1,36 g de produit. Les deux lots ont été mélangés pour 15 donner 2,87 g (93,7 %) de composé du titre sous forme d'un solide blanc. MS (m/e): 249,1 (M-H).

Étape 2. Chlorure de 2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-benzoyle

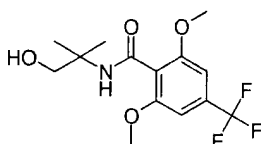


20

A une suspension de 14,47 g (57,84 mmol) d'acide 2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-benzoïque dans 160 ml de toluène contenant quatre gouttes de DMF sous azote à température ambiante, ont été ajoutés 42 ml (578,4 mmol) de 25 chlorure de thionyle. Le mélange a été chauffé dans un bain d'huile à 85°C pendant 3 heures. Le solvant a été retiré sous vide pour donner 15,37 g (rendement: 98,9 %) de composé du titre sous forme d'un solide blanc cassé.



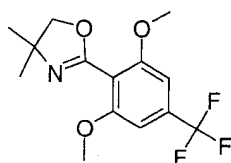
Étape 3. N-(2-hydroxy-1,1-diméthyl-éthyl)-2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-benzamide



5

À une solution de 3,7 ml (37,22 mmol) de 2-amino-2-méthyl-1-propanol dans 42 ml de dichlorométhane sous azote à 0°C a été ajoutée goutte à goutte une solution de 5 g (18,61 mmol) de chlorure de 2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-benzoyle dans 12 ml de dichlorométhane. La température est
10 montée à 7°C. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 4 heures. Le mélange a été versé sur 75 ml d'eau. La couche organique a été séparée et la couche aqueuse a été extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les couches organiques combinées ont été lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide pour donner 5,66 g (rendement: 94,6 %)
15 de composé du titre sous forme d'un solide jaune. MS (m/e): 322,2 (M+H⁺).

Étape 4. 2-(2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-phényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-oxazole



20

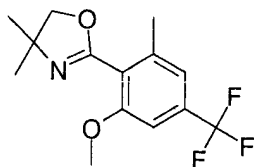
Une solution de 5,66 g (17,62 mmol) de N-(2-hydroxy-1,1-diméthyl-éthyl)-2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-benzamide dans 60 ml de dichlorométhane a été refroidie à 10°C. 3,8 ml (52,85 mmol) de chlorure de thionyle ont

-17-

été ajoutés goutte à goutte. La température est montée à 15°C. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 1 heure. La solution a été ajoutée goutte à goutte à 130 ml d'une solution de carbonate de sodium 2 M refroidie. L'émulsion a été diluée avec de l'eau et filtrée, pour retirer le solide blanc. La couche organique a été séparée et la couche aqueuse a été extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les extraits combinés ont été séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous vide. Le solide jaune clair brut (5,27 g) a été purifié par chromatographie sur colonne flash sur silice (70 g) en éluant avec un gradient formé à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 50%) pour donner 4,8 g (rendement: 89,8 %) de composé du titre sous forme d'un solide blanc. MS (m/e): 304,2 (M+H⁺).

Étape 5. 2-(2-méthoxy-6-méthyl-4-trifluorométhyl-phényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-oxazole

15



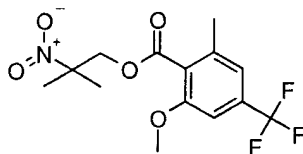
A une solution à 0°C de 1,5 g (4,946 mmol) de 2-(2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-phényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-oxazole dans 9 ml de tétrahydrofurane sur tamis moléculaire ont été ajoutés goutte à goutte 9,89 ml (29,68 mmol) d'une solution de bromure de méthyl-magnésium 3 M dans le diéthyléther en maintenant la température en dessous de 5°C. Le mélange a été amené à chauffer à température ambiante puis il a été chauffé dans un bain d'huile à 70°C pendant 24 heures. Le mélange a été refroidi dans un bain de glace et fixé avec 60 ml d'une solution d'ammonium saturée. De l'acétate d'éthyle a été ajouté. La couche organique a été séparée et la couche aqueuse a été extraite une fois avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits combinés ont été séchés sur sulfate de sodium,

✓

-18-

filtrés et concentrés sous vide. L'huile orange brute (1,38 g) a été purifiée par chromatographie sur colonne flash sur silice en éluant avec un gradient formé à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 35 %) pour donner 419 mg (rendement: 31,2 %) de 2-(2,6-diméthyl-4-trifluorométhyl-phényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-oxazole sous forme d'un solide blanc. MS (m/e): 272,2 (M+H⁺) et 532 mg (rendement: 37,4 %) de composé du titre sous forme d'une huile incolore. MS (m/e): 288,1 (M+H⁺)

10 Étape 6. 2-méthyl-2-nitro-propylester d'acide 2-méthoxy-6-méthyl-4-trifluorométhyl-benzoïque



15 À une solution de 330 mg (1,149 mmol) de 2-(2-méthoxy-6-méthyl-4-trifluorométhyl-phényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-oxazole dans 14 ml d'acéto-
nitrile ont été ajoutés 11,5 ml (0,0046 mmol) d'une solution aqueuse 0,4 mM de Na₂-EDTA à température ambiante. 1,05 ml (11,49 mmol) de 1,1,1-trifluoroacétone a été ajouté en une fois avec une seringue prérefroidie. Un
20 mélange de 2,9 g (34,47 mmol) de NaHCO₃ et 7,06 g (11,49 mmol) d'oxone a été
ajouté par portions sur une période de 15 minutes. Le mélange a été agité pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été dilué avec 70 ml d'eau. La couche aqueuse a été extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les extraits combinés ont été séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous vide pour donner 388 mg (r: 101 %) de composé du titre sous forme d'une huile incolore.

25

Étape 7. Acide 2-méthoxy-6-méthyl-4-trifluorométhyl-benzoïque

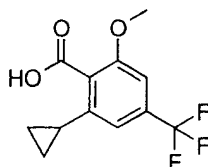
L

-19-

À une solution de 385 mg (1,148 mmol) de 2-méthyl-2-nitro-propylester d'acide 2-méthoxy-6-méthyl-4-trifluorométhyl-benzoïque dans 3,8 ml de dioxane ont été ajoutés 2,3 ml (11,48 mmol) d'une solution aqueuse de NaOH 5M. Le mélange a été chauffé dans un bain d'huile à 100°C pendant 24 heures. Le dioxane a été retiré sous vide. Le résidu a été dilué avec de l'eau et extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. La couche aqueuse a été acidifiée avec HCl 5N et extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Les extraits au dichlorométhane combinés ont été séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous vide pour donner 243 mg (r: 90,4 %) de composé du titre sous forme d'un solide jaune clair. MS (m/e): 232,9 (M-H).

Exemple B.4

Préparation de l'acide 2-cyclopropyl-6-méthoxy-4-trifluorométhyl-benzoïque



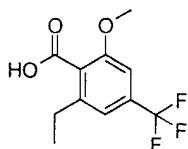
15

Le composé du titre, solide blanc cassé, MS: m/e = 258,9 (M-H), a été préparé selon le processus décrit pour l'intermédiaire B3 à partir du 2-(2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-phényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-oxazole en utilisant le bromure de cyclopropyl-magnésium comme réactif de Grignard.

20

Exemple B.5

Préparation de l'acide 2-éthyl-6-méthoxy-4-trifluorométhyl-benzoïque



25

✓

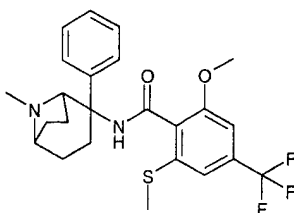
Le composé du titre, solide jaune clair, MS: $m/e = 247,0$ (M-H), a été préparé selon le processus décrit pour l'intermédiaire B3 à partir du 2-(2,6-diméthoxy-4-trifluorométhyl-phényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-oxazole en utilisant le bromure d'éthyl-magnésium comme réactif de Grignard.

5

Description d'exemples actifs:

Exemple 1

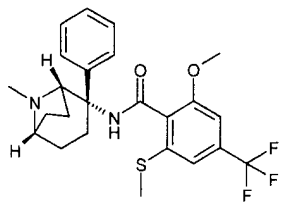
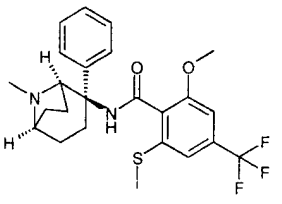
2-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide



À une solution de (1RS,2RS,5SR)- 8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo-
15 [3.2.1]oct-2-ylamine (intermédiaire A1) (670 mg, 3,1 mmol) dans le dichloro-
méthane (10 ml) sous azote à température ambiante a été ajoutée de la N,N-
diisopropyléthylamine (1,23 g, 1,61 ml, 9,29 mmol), suivie goutte à goutte par
une solution de chlorure de 2-méthoxy-6-(méthylthio)-4-(trifluorométhyl)-
benzoyle (intermédiaire B1) (970 mg, 3,41 mmol) dans le dichlorométhane (7 ml).
20 Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 heures. La
solution a été lavée une fois avec une solution de carbonate de sodium 2M. La
couche aqueuse a été extraite une fois avec du dichlorométhane. Les couches
organiques combinées ont été séchées sur sulfate de sodium, filtrées et
concentrées sous vide. L'huile jaune brute (2,04 g), qui cristallisait au
réfrigérateur, a été mise en suspension dans le diéthyléther. Le précipité blanc a
25 été filtré et rincé avec du diéthyléther pour donner 1,16 g (r: 80,6 %) de composé
du titre sous forme d'un solide blanc. MS (m/e): 465,2 (M+H⁺).

2

Les exemples 2 et 3 ont été préparés par séparation du produit racémique correspondant par CLHP chirale:

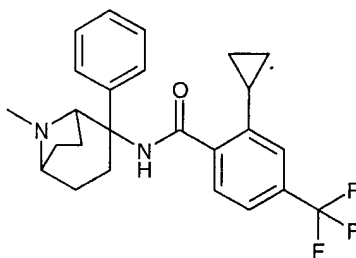
Ex. No.	Structure	Nom systématique	Produit racémique de départ	Temps de rétention (min.) *	MM trouvée MH ⁺
2		2-méthoxy-N-((1S,2S,5R)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide	2-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide (exemple 1)	6,3	465,2
3		2-méthoxy-N-((1R,2R,5S)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide	2-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide (exemple 1)	9,5	465,2

*: conditions de la séparation analytique, éluant: isopropanol 15 %/heptane

5

Exemple 4

2-cyclopropyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide



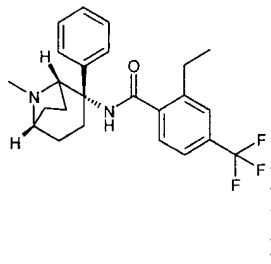
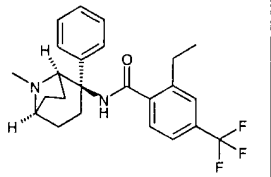
10

7

À une solution de 23,4 mg (0,102 mmol) d'acide 2-cyclopropyl-4-trifluorométhyl-benzoïque (intermédiaire B2), 53,1 mg (0,139 mmol) de HATU et 64 µl (0,370 mmol) de N-éthyl-diisopropylamine dans 0,8 ml de N,N-diméthylformamide a été ajoutée une solution de 20 mg (0,0925 mmol) de
5 (1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine (intermédiaire A1) dans 0,2 ml de N,N-diméthylformamide. Le mélange a été agité à température ambiante pendant une nuit. Le solvant a été retiré sous vide. Le résidu a été dissous dans l'acétate d'éthyle. La solution a été lavée une fois avec de l'eau et deux fois avec une solution de bicarbonate de sodium saturée. La
10 couche aqueuse a été extraite une fois avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits combinés ont été séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés sous vide. L'huile brute a été purifiée par chromatographie sur colonne flash sur silice (5 g) en éluant avec un gradient formé à partir de n-heptane et d'acétate d'éthyle (0 à 50%) pour donner 10 mg (r: 25,2 %) de composé du titre sous forme d'une huile
15 visqueuse incolore. MS (m/e): 429,2 (M+H⁺)

Les exemples 5 et 6 ont été préparés par séparation du produit racémique correspondant: 2-éthyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide par CLHP chirale comme
20 indiqué ci-dessous. Le 2-éthyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide, gomme jaune clair, MS (m/e): 417,3 (M+H⁺) a été préparé selon le processus décrit pour l'exemple 4 à partir de la (1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine (intermédiaire A1) et de l'acide 2-éthyl-4-trifluorométhyl-benzoïque (CAS:
25 854531-63-8).

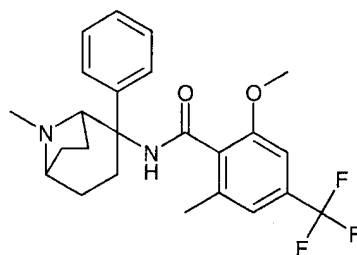
L

Ex. No.	Structure	Nom systématique	Produit racémique de départ	Temps de rétention (min.) *	MM trouvée (MH ⁺)
5		2-éthyl-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide	2-éthyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide	6,3	417,3
6		2-éthyl-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide	2-éthyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide	14,2	417,3

*: conditions de la séparation analytique, éluant: isopropanol 15 %/heptane

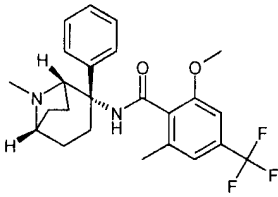
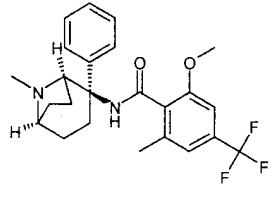
Exemple 7

5 2-méthoxy-6-méthyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide



10 Le composé du titre, mousse blanc cassé, MS (m/e): 433,4 (M+H⁺) a été préparé selon le processus décrit pour l'exemple 4 à partir de la (1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine (intermédiaire A1) et de l'acide 2-méthoxy-6-méthyl-4-trifluorométhyl-1-benzoïque (intermédiaire B3).

Les exemples 8 et 9 ont été préparés par séparation du produit racémique correspondant par CLHP chirale:

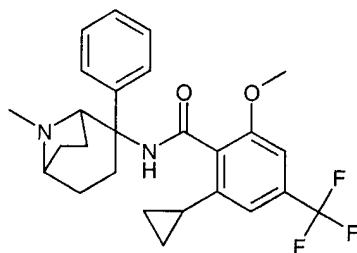
Ex. No.	Structure	Nom systématique	Produit racémique de départ	Temps de rétention (min.) *	MM trouvée (MH ⁺)
8		2-méthoxy-6-méthyl-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide	2-méthoxy-6-méthyl-N-((1RS,2RS,5SR))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide	6,0	433,4
9		2-méthoxy-6-méthyl-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide	2-méthoxy-6-méthyl-N-((1RS,2RS,5SR))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide	13,3	433,4

*: conditions de la séparation analytique, éluant: isopropanol 15 %/heptane

5

Exemple 10

2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide



10

Le composé du titre, mousse blanc cassé, MS (m/e): 459,3 (M+H⁺) a été préparé selon le processus décrit pour l'exemple 4 à partir de la

(1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine
(intermédiaire A1) et de l'acide 2-cyclopropyl-6-méthoxy-4-trifluorométhyl-
benzoïque (intermédiaire B4).

5 Les exemples 11 et 12 ont été préparés par séparation du produit
racémique correspondant par CLHP chirale:

Ex. No.	Structure	Nom systématique	Produit racémique de départ	Temps de rétention (min.) *	MM trouvée (MH ⁺)
11		2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhylbenzamide	2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhylbenzamide	5,3	459,3
12		2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R))-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhylbenzamide	2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhylbenzamide	11,1	459,3

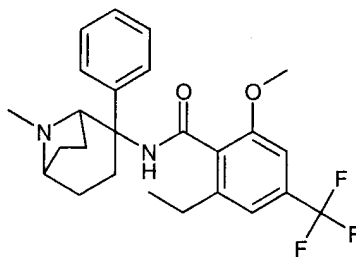
*: conditions de la séparation analytique, éluant: isopropanol 15 %/heptane

10

Exemple 13

2-éthyl-6-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhylbenzamide

-26-



Le composé du titre, gomme jaune clair, MS (m/e): 447,3 ($M+H^+$) a été préparé selon le processus décrit pour l'exemple 4 à partir de la 5 (1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ylamine (intermédiaire A1) et de l'acide 2-éthyl-6-méthoxy-4-trifluorométhyl-benzoïque (intermédiaire B5).

Les composés de formule I et leurs sels d'addition pharmaceutiquement utilisables possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Spécifiquement, on a trouvé que les composés de la présente invention sont de bons inhibiteurs du transporteur de glycine I (GlyT-1). Les composés ont été étudiés selon le test donné dans la suite.

15 Solutions et matériels

Milieu complet DMEM : mélange nutritif F-12 (Gibco Life-technologies), sérum foetal bovin (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), Pénicilline/Streptomycine 1 % (Gibco life technologies), Hygromycine 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamine 1 mM Gibco life technologies)

20 Tampon d'absorption (UB): NaCl 150 mM, Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+) D-glucose 10 mM. Cellules Flp-inTM-CHO (Invitrogen Cat n° R758-07) transfectées de manière stable avec l'ADNc de mGlyT1b.

Essai d'inhibition de l'absorption de glycine (mGlyT-1b)

25 Le jour 1, des cellules de mammifère, (Flp-inTM-CHO), transfectées avec l'ADNc de mGlyT-1b, ont été étalées à la densité de 40000 cellules/puits dans du milieu F-12 complet, sans hygromycine dans des plaques de culture à 96

2

puits. Le jour 2, le milieu a été aspiré et les cellules ont été lavées deux fois avec du tampon d'absorption (UB). Les cellules ont ensuite été incubées pendant 20 min à 22°C (i) sans compétiteur potentiel, (ii) avec de la glycine non radioactive 10 mM, (iii) avec une concentration d'inhibiteur potentiel. Une plage de concentrations de l'inhibiteur potentiel a été utilisée pour générer des données pour calculer la concentration d'inhibiteur conduisant à 50 % de l'effet (par exemple IC₅₀, la concentration du compétiteur inhibant de 50 % l'absorption de glycine). Une solution contenant de la [³H]-glycine 60 nM (11-16 Ci/mmol) et 25 μM de glycine non radioactive a ensuite été immédiatement ajoutée. Les plaques ont été incubées sous agitation modérée et la réaction a été stoppée par aspiration du mélange et lavage (trois fois) avec UB glacé. Les cellules ont été lysées avec du liquide de scintillation, secouées 3 heures et la radioactivité dans les cellules a été comptée au moyen d'un compteur de scintillation. Les composés décrits dans les exemples xxxx ont une donnée IC₅₀ <1,0 μM. La donnée IC₅₀ préférée (<0,2 μM) pour les composés xxxx est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1

Exemple	Données IC ₅₀ (μM)	Exemple	Données IC ₅₀ (μM)
1	0,014	8	0,02
2	0,021	9	0,02
3	0,008	10	0,004
4	0,008	11	0,006
5	0,019	12	0,006
6	0,031	13	0,014
7	0,006		

20 Les composés de formule I et les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I peuvent être utilisés comme des médicaments, par exemple sous forme de préparations pharmaceutiques. Les

préparations pharmaceutiques peuvent être administrées par voie orale, par exemple sous forme de comprimés, comprimés enrobés, dragées, capsules de gélatine dure et molle, solutions, émulsions ou suspensions. L'administration peut toutefois aussi être réalisée par voie rectale, par exemple sous forme de
5 suppositoires, parentérale, par exemple sous forme de solutions pour injection.

Les composés de formule I peuvent être mis en œuvre avec des vecteurs inorganiques ou organiques pharmaceutiquement inertes pour la production de préparations pharmaceutiques. Le lactose, l'amidon de maïs ou ses dérivés, le talc, l'acide stéarique ou ses sels et analogues peuvent être utilisés, par
10 exemple, comme vecteurs de ce type pour comprimés, comprimés enrobés, dragées et capsules de gélatine dure. Des vecteurs appropriés pour les capsules de gélatine molle sont, par exemple, les huiles végétales, les cires, les graisses, les polyols semi-solides et liquides et analogues. Selon la nature de la substance active, aucun vecteur n'est toutefois habituellement nécessaire dans le cas des
15 capsules de gélatine molle. Des vecteurs appropriés pour la production de solutions et de sirops sont, par exemple, l'eau, les polyols, le glycérol, l'huile végétale et analogues. Des vecteurs appropriés pour les suppositoires sont, par exemple, les huiles naturelles et durcies, les cires, les graisses, les polyols semi-liquides ou liquides et analogues.

20 Les préparations pharmaceutiques peuvent en outre contenir des conservateurs, des solubilisants, des stabilisants, des agents mouillants, des émulsifiants, des édulcorants, des substances colorantes, des arômes, des sels pour modifier la pression osmotique, des tampons, des agents masquants ou des antioxydants. Elles peuvent aussi contenir encore d'autres substances
25 thérapeutiquement intéressantes.

Les médicaments contenant un composé de formule I ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un vecteur thérapeutiquement inerte sont aussi un objet de la présente invention, de même qu'un procédé pour leur production, qui comprend l'incorporation d'un ou plusieurs composés de formule
30 I et/ou de sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables et, si on le souhaite, d'une ou plusieurs autres substances thérapeutiquement intéressantes

dans une forme d'administration galénique en même temps qu'avec un ou plusieurs vecteurs thérapeutiquement inertes.

Les indications particulièrement préférées selon la présente invention sont celles qui incluent les troubles du système nerveux central, par exemple le traitement ou la prévention de la schizophrénie, d'une détérioration cognitive et de la maladie d'Alzheimer.

La posologie peut varier dans des limites étendues et devra, bien entendu, être ajustée aux exigences individuelles dans chaque cas particulier. Dans le cas de l'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 ou de la quantité correspondante d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. La posologie journalière peut être administrée sous forme d'une dose unique ou en doses divisées et, en outre, la limite supérieure peut aussi être dépassée quand on considère que ceci est indiqué.

15

Formulation pour comprimés (granulation humide)

Article	Ingrédients	mg/comprimé			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composé de formule I	5	25	100	500
20	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

25

Processus de fabrication

1. Mélanger les articles 1, 2, 3 et 4 et granuler avec de l'eau purifiée.
2. Sécher les granulés à 50 °C.
3. Faire passer les granulés à travers un appareillage de broyage approprié.
- 30 4. Ajouter l'article 5 et mélanger pendant trois minutes ; compresser sur une presse appropriée.

Formulation pour capsules

<u>Article</u>	<u>Ingrédients</u>	<u>mg/capsule</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composé de formule I	5	25	100	500
5	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

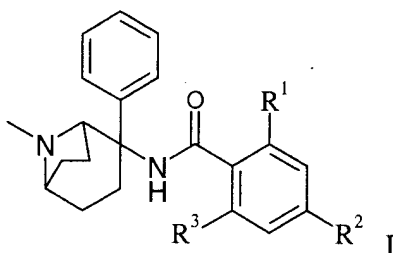
10

Processus de fabrication

1. Mélanger les articles 1, 2 et 3 dans un mélangeur approprié pendant 30 minutes.
2. Ajouter les articles 4 et 5 et mélanger pendant 3 minutes.
- 15 3. Introduire dans une capsule appropriée.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule générale



où

R^1 , R^2 et R^3 sont indépendamment les uns des autres un hydrogène, un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un cycloalkyle, un alkyle inférieur substitué par un halogène ou un S-alkyle inférieur;

10 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, mélange racémique, ou son énantiomère et/ou isomère optique correspondant.

2. Composé de formule I selon la revendication 1, où R^1 est un alcoxy inférieur, R^2 est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R^3 est un S-alkyle inférieur.

15

3. Composé de formule I selon la revendication 2, où le composé est le 2-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide

le 2-méthoxy-N-((1S,2S,5R)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide ou

20 le 2-méthoxy-N-((1R,2R,5S)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-6-méthylsulfanyl-4-trifluorométhyl-benzamide.

4. Composé de formule I selon la revendication 1, où R^1 est un cycloalkyle, R^2 est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R^3 est un hydrogène.

25

5. Composé de formule I selon la revendication 4, où le composé est le 2-cyclopropyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

6. Composé de formule I selon la revendication 1, où R^1 est un alkyle inférieur, R^2 est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R^3 est un hydrogène.

5 7. Composé de formule I selon la revendication 6, où le composé est le 2-éthyl-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide ou le 2-éthyl-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

10 8. Composé de formule I selon la revendication 1, où R^1 est un alcoxy inférieur, R^2 est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R^3 est un alkyle inférieur.

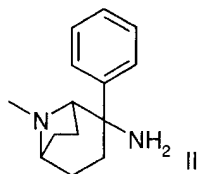
9. Composé de formule I selon la revendication 8, où le composé est le 2-méthoxy-6-méthyl-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide
15 le 2-méthoxy-6-méthyl-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide le 2-méthoxy-6-méthyl-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide
20 le 2-éthyl-6-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

10. Composé de formule I selon la revendication 1, où R^1 est un alcoxy inférieur, R^2 est un alkyle inférieur substitué par un halogène et R^3 est un cycloalkyle.

25 11. Composé de formule I selon la revendication 10, où le composé est le 2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1RS,2RS,5SR)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide le 2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1S,2S,5R) ou (1R,2R,5S)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide ou
30 le 2-cyclopropyl-6-méthoxy-N-((1R,2R,5S) ou (1S,2S,5R)-8-méthyl-2-phényl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-yl)-4-trifluorométhyl-benzamide.

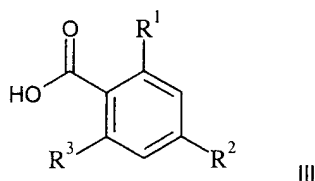
12. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I comme décrit dans la revendication 1 et de son sel pharmaceutiquement acceptable, ledit procédé comprenant :

5 la réaction d'un composé de formule



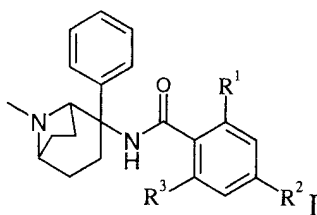
avec un composé de formule

10



en présence d'un agent activant comme HATU (hexafluorophosphate de o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium) ou le chlorure de thionyle

15 en un composé de formule



où les substituants sont comme défini dans la revendication 1.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, quand
20 il est fabriqué selon un procédé de la revendication 12.

14. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 destiné à être utilisé comme substance thérapeutiquement active.

15. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour le traitement ou la prophylaxie des psychoses, de la douleur, d'un

dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, de la schizophrénie, des troubles de type démence ou de la maladie d'Alzheimer.

5 16. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 et un vecteur thérapeutiquement inerte.

10 17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour le traitement ou la prophylaxie des psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, de la schizophrénie, des troubles de type démence ou de la maladie d'Alzheimer.

15 18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie des psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, de la schizophrénie, des troubles de type démence ou de la maladie d'Alzheimer.

20 19. Procédé pour le traitement ou la prophylaxie des psychoses, de la douleur, d'un dysfonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage, d'un déficit de l'attention, de la schizophrénie, des troubles de type démence ou de la maladie d'Alzheimer, lequel procédé comprend l'administration d'une quantité efficace d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11.

20. L'invention telle que décrite dans ce qui précède.

