

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34457 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/495; A61K 31/497; A61P 25/18**
(43) Date de publication : **01.08.2013**

(21) N° Dépôt : **35645**

(22) Date de Dépôt : **07.02.2013**

(30) Données de Priorité : **09.08.2010 EP 10172316.1**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2011/063533 05.08.2011**

(71) Demandeur(s) : **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) : **WETTSTEIN, Joseph G. ; ALBERATI, Daniela ; MOREAU, Jean-Luc**

(74) Mandataire : **KETTANI LAW FIRM**

(54) Titre : **COMBINAISON D'UN COMPOSÉ GLYT1 AVEC DES AGENTS ANTIPSYCHOTIQUES**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une association pharmaceutique combinant un inhibiteur du transporteur de la glycine (GlyT1) et un médicament antipsychotique atypique, ladite association pouvant être utilisée pour traiter les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Abrégé

La présente invention concerne une combinaison pharmaceutique d'un inhibiteur de transporteur de glycine (GlyT1) et d'un médicament antipsychotique atypique qui
5 peut être utilisée pour le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.



01 AOUT 2013

-1-

Combinaison de composé GlyT1 avec des antipsychotiques

La présente invention concerne une combinaison pharmaceutique d'un inhibiteur de transporteur de glycine (GlyT1) et d'un médicament antipsychotique atypique qui peut être utilisée pour le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

5 La schizophrénie est une maladie mentale grave et chronique, ayant des estimations de prévalence allant de 1,4 à 4,6 pour 1000 personnes [2.1]. Les troubles schizophréniques sont causés par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui incluent de probables anomalies neurodéveloppementales dans les structures de la matière grise et blanche. Des perturbations dans la
10 neurotransmission monoaminergique et glutamatergique (par exemple dopamine, sérotonine, adrénaline, noradrénaline, glutamate) sous-jacentes aux phénomènes symptomatiques ont été proposées.

Ces voies sont très présentes dans le SNC et sont donc potentiellement capables d'influencer de nombreuses aires impliquées dans la perception, le
15 traitement des émotions, la cognition et le comportement. Jusqu'à une date récente, l'hypothèse de la dopamine était la théorie pathophysiologique majeure de la schizophrénie, basée largement sur l'efficacité d'antagonistes de D2 dans la maîtrise des exacerbations aiguës de cette maladie.

Les symptômes de la schizophrénie, qui émergent typiquement pendant
20 l'adolescence ou l'âge adulte précoce, sont habituellement classés en positifs, négatifs ou cognitifs. Les symptômes positifs incluent les hallucinations, les délires, la méfiance, la pensée stéréotypée, les problèmes somatiques, le contenu inhabituel de la pensée ou le manque de jugement et de réflexion. Les symptômes négatifs sont un groupe de déficits comprenant l'affect émoussé, le repliement affectif, les
25 médiocres relations, le repliement social passif/apathique, le manque de spontanéité et de débit élocutoire, le ralentissement moteur ou l'évitement social actif. Les déficits cognitifs, comme la mémoire de travail, la mémoire verbale, l'attention et la fonction d'exécution sont aussi des caractéristiques proéminentes de la maladie [2.2, 2.3].

30 Les antipsychotiques atypiques actuels sont efficaces principalement dans le traitement des symptômes positifs, mais ont des effets minimes sur les symptômes

L


négatifs et les déficits cognitifs, outre qu'ils sont associés avec des effets secondaires significatifs. Des traitements efficaces des symptômes positifs et négatifs et des déficits cognitifs sont le principal besoin non satisfait dans la schizophrénie [2.3], [2.4].

5 Les antipsychotiques de première génération sont efficaces mais associés avec une incidence de symptômes extrapyramidaux significative, tandis que les antipsychotiques (atypiques) de seconde génération ont une moindre propension à provoquer des effets secondaires extrapyramidaux mais sont associés avec une incidence et une gravité accrues du syndrome métabolique.

10 Un médicament antipsychotique commun pour le traitement de la schizophrénie est l'olanzapine (2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-10H-thiéno[2.3-b][1.5]benzodiazépine). L'olanzapine appartient à une classe de médicaments connus comme étant les antipsychotiques atypiques. D'autres membres de cette classe incluent la palipéridone (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipéridinyl]-éthyl]-6,7,8,9-tétrahydro-9-hydroxy-2-méthyl-), la rispéridone (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridino]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrido-[1.2-a]-pyrimidin-4-one), l'aripiprazole (7-{4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]-butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one), la quetiapine (éthanol, 2-[2-(4-dibenzo-[b,f]thiazépin-11-yl-1-pipérazinyl)éthoxy]-) et la ziprasidone (5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]éthyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one).

Le médicament le plus commun pour le traitement de la schizophrénie est l'olanzapine. L'olanzapine se lie aux récepteurs alpha-1, de la dopamine, de l'histamine, muscariniques et de la sérotonine de type 2 (5-HT₂). L'olanzapine est autorisée pour le traitement de la schizophrénie, le traitement à long terme des troubles bipolaires et en combinaison avec la fluoxétine pour le traitement des épisodes dépressifs associés avec les troubles bipolaires et pour le traitement de la dépression résistante. Le traitement avec des médicaments antipsychotiques, comme l'olanzapine, peut conduire à de graves effets secondaires. La Food and Drug Administration exige que tous les antipsychotiques atypiques incluent une mise en garde concernant le risque de développer une hyperglycémie et un diabète, qui sont tous deux des facteurs dans le syndrome métabolique. Ces effets peuvent être mis en rapport avec l'aptitude des médicaments à induire un gain de poids. Il peut y avoir un risque accru de niveaux de glycémie accrus et de diabète de type II avec l'olanzapine ainsi que les autres médicaments antipsychotiques de cette classe.

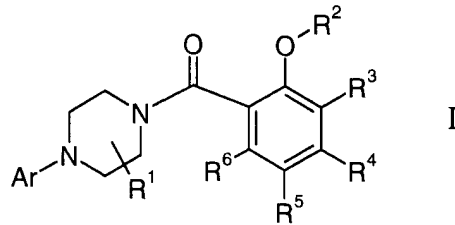
35 Ainsi, il existe un besoin de nouvelles thérapies ayant un profil d'innocuité et de tolérabilité amélioré par rapport aux antipsychotiques atypiques actuels. Par



exemple, les nouveaux traitements ne devraient pas être associés avec un gain de poids, des symptômes extrapyramidaux ou des effets sur le métabolisme du glucose et des lipides [2.4, 2.5, 2.6].

L'objet de la présente invention est une combinaison pharmaceutique comprenant un médicament antipsychotique atypique et un composé, qui est un inhibiteur sur le GlyT1 pour le traitement des symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie sans affecter/augmenter le profil d'effets secondaires connus par le traitement d'antipsychotiques atypiques seuls.

On a montré que des inhibiteurs de GlyT1 appropriés sont les composés, décrits dans WO05/014563, par exemple les composés de formule I:



où

Ar est un groupe hétéroaryle à 6 chaînons substitué, contenant un, deux ou trois atomes d'azote, et où les groupes hétéroaryle peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe consistant en halogène, (C₁-C₆)-alkyle ou (C₁-C₆)-alkyle substitué par halogène;

R¹ est l'hydrogène ou (C₁-C₆)-alkyle;

R² est (C₁-C₆)-alkyle substitué par halogène,

R³, R⁴ et R⁶ sont indépendamment les uns des autres l'hydrogène, halogène, (C₁-C₆)-alkyle ou (C₁-C₆)-alcoxy;

R⁵ est SO₂R¹⁰;

R¹⁰ est (C₁-C₆)-alkyle éventuellement substitué par halogène,

ou leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs formes énantiomères.

Le terme "hétéroaryle à 6 chaînons contenant un, deux ou trois atomes d'azote" désigne un radical carbocyclique aromatique monovalent, par exemple pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou 1,3,5-triazinyle.

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

Le terme "(C₁-C₆)-alkyle, substitué par halogène" désigne par exemple les groupes suivants: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CH₂CF₃,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ou $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$.

Le terme "sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables" 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.

De manière plus détaillée, l'objet de la présente invention est une combinaison pharmaceutique comprenant un médicament antipsychotique atypique, choisi dans le groupe consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et un inhibiteur de GlyT1 choisi parmi

la rac-[4-(3-chloro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la rac-[4-(5-bromo-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

la rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(6-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la [5-méthanesulfonyl-2-((S ou R)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la [5-méthanesulfonyl-2-((R ou S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone

ou la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-diméthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone.

Plus spécifiquement, l'invention comprend une combinaison pharmaceutique d'un médicament antipsychotique atypique, choisi dans le groupe consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et de l'inhibiteur de GlyT1 [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone.



La combinaison pharmaceutique telle que mentionnée ci-dessus comprend un médicament antipsychotique atypique et un inhibiteur de GlyT1 de formule I pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie.

Un autre objet de la présente invention est l'utilisation d'une combinaison pharmaceutique comprenant un médicament antipsychotique atypique, choisi dans le groupe consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et un inhibiteur de GlyT1 choisi parmi

5 la rac-[4-(3-chloro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthane-sulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

10 la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la rac-[4-(5-bromo-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

la rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

15 la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(6-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la [5-méthanesulfonyl-2-((S ou R)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

20 la [5-méthanesulfonyl-2-((R ou S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone ou

la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-

25 (2,2,2-trifluoro-1,1-diméthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone

pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie.

De manière plus détaillée, un autre objet de la présente invention est l'utilisation d'une combinaison pharmaceutique comprenant un médicament antipsychotique atypique, choisi dans le groupe consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et l'inhibiteur de GlyT1 [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthane-sulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie.

30

Un autre objet de la présente invention est un procédé pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie comprenant l'administration à un humain qui en a besoin d'une quantité efficace d'une combinaison d'un

35

médicament antipsychotique atypique et d'un inhibiteur de GlyT1 de formule I et de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ainsi que ses formes énantiomères.


- Un autre mode de réalisation est un procédé pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie comprenant l'administration à un humain qui en a besoin d'une quantité efficace d'une combinaison d'un médicament antipsychotique atypique et d'un inhibiteur de GlyT1 choisi parmi
- 5 la rac-[4-(3-chloro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthane-sulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,
- 10 la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
- la rac-[4-(5-bromo-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,
- la rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthane-
- 15 sulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,
- la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(6-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
- la [5-méthanesulfonyl-2-((S ou R)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
- 20 la [5-méthanesulfonyl-2-((R ou S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
- la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone ou
- la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-
- 25 (2,2,2-trifluoro-1,1-diméthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone

Plus spécifiquement, un mode de réalisation de la présente invention est un procédé pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie comprenant l'administration à un humain qui en a besoin d'une quantité efficace d'une combinaison d'un médicament antipsychotique atypique choisi dans le groupe

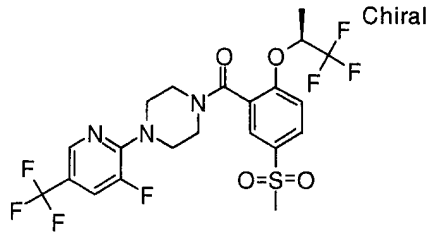
30 consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et d'un inhibiteur de GlyT1 choisi parmi la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone.

Un mode de réalisation de l'invention est le composé 4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone (RG1678).

35



-7-



Une combinaison préférée comprend RG1678 et la rispéridone ou l'olanzapine.

- 5 RG1678 inhibe sélectivement GLYT1, un transporteur dont on sait qu'il régule les niveaux extracellulaires cérébraux de la glycine au voisinage de NMDA-R [2.7, 2.8]. Un accroissement de la glycine conduit à une modulation positive de l'activité synaptique de NMDA-R, considérée comme étant déficiente et/ou fonctionnant de manière suboptimale dans le système nerveux central d'un patient
- 10 schizophrène [2.8, 2.9, 2.10]. Les avantages par rapport aux thérapies antipsychotiques existantes incluent la possibilité d'améliorer les symptômes négatifs et les déficits cognitifs, ce qui par conséquent peut conduire à une meilleure issue sociale et fonctionnelle ainsi qu'à un profil de tolérabilité amélioré, étant dépourvu des inconvénients de la classe D2/5-HT2A.

15

Hypothèse de l'hypofonction des récepteurs de NMDA et concept d'inhibition de GlyT1

- Un ensemble croissant d'indices, soulignant l'implication de l'hypofonction de NMDA-R dans la pathophysiologie de la schizophrénie, s'est développé au cours
- 20 de 18 dernières années d'après des études chez des individus et des animaux normaux ainsi que d'après l'analyse génétique et des patients atteints de schizophrénie [2.4, 2.10, 2.11]. Ainsi, on s'attend à ce que les interventions thérapeutiques visant à augmenter le fonctionnement des récepteurs de NMDA aient un bénéfice significatif sur la santé mentale des patients schizophrènes [2.4, 2.5, 2.9,
- 25 2.10].

- Comme la glycine est un co-agoniste obligatoire au niveau du complexe de NMDA-R [2.10], une stratégie pour augmenter la neurotransmission à médiation par NMDA-R consiste à élever les niveaux extracellulaires de glycine dans le micro-environnement local des récepteurs de NMDA synaptiques en inhibant le
- 30 transporteur de glycine 1 (GlyT1), le seul transporteur de glycine dépendant du chlorure de sodium dans le cerveau antérieur où il est co-exprimé avec le NMDA-R et responsable du retrait de la glycine de la fente synaptique [2.9, 2.10]. Plusieurs

✓

rapports précliniques fournissent un soutien pour cette approche, de même que des résultats récents démontrant la régulation de la neurotransmission dopaminergique par l'inhibition de GLYT1 [2.9, 2.12, 2.13].

5 Essais cliniques de la glycine, la D-sérine et la sarcosine comme complément

Un soutien supplémentaire pour cette approche dans le traitement de la schizophrénie et de la psychose provient d'études cliniques où la glycine et la D-sérine (co-agonistes au site de la glycine de NMDA-R) et la sarcosine (un inhibiteur faible de GLYT1 prototypique) amélioreraient les symptômes positifs, négatifs et cognitifs chez les patients schizophrènes, quand elles étaient ajoutées à une thérapie conventionnelle [2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18]

Un test comportemental a été développé pour l'identification rapide de composés actifs in vivo (D. Alberati et al 2010; Pharmacol Biochem, Behav, accepté pour la publication). Ce procédé est basé sur l'induction de l'hyperlocomotion chez les souris due au blocage du récepteur de NMDA par administration de L-687414 ((3*R*,4*R*)-3-amino-1-hydroxy-4-méthyl pyrrolidin-2-one, un agoniste partiel au site de la glycine du complexe de récepteur de NMDA. On a montré que la glycine et les inhibiteurs de GlyT1 bloquaient d'une manière dépendant de la dose l'hyperlocomotion induite par L-687414 le plus vraisemblablement via élévation de la glycine synaptique (induite par administration directe de glycine ou inhibition de GlyT1) qui, à son tour, peut déplacer L-687414 du site de liaison du récepteur de NMDA et, ainsi, normaliser l'altération comportementale induite par le blocage du récepteur de NMDA. De plus, on a observé que, tandis que les médicaments psychoactifs comme les antidépresseurs, les benzodiazépines ou les analgésiques ne parvenaient pas à prévenir l'hyperlocomotion induite par L-687414, les médicaments antipsychotiques (halopéridol, olanzapine, rispéridone et aripiprazole) étaient tous efficaces dans la prévention de cet effet comportemental d'une manière dépendant de la dose. De ce fait, ce nouveau test comportemental détecte de manière robuste et fiable l'activité in vivo des inhibiteurs de GlyT1 et des médicaments antipsychotiques.

A la lumière des études cliniques qui ont démontré l'efficacité de la glycine, de la D-sérine (co-agonistes au site de la glycine du récepteur de NMDA) et de la sarcosine (un inhibiteur faible de GLYT1) pour améliorer les symptômes positifs, négatifs et cognitifs chez les patients schizophrènes, quand elles sont ajoutées à une

thérapie conventionnelle, l'effet de RG1678 en combinaison avec des antipsychotiques a été étudié chez des souris provoquées avec L-687414.

MATERIELS ET PROCEDES

5 Médicaments

RG1678, la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthane-sulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone (WO05/014563) et L-687414, la ((3R,4R)-3-amino-1-hydroxy-4-méthyl pyrrolidin-2-one (Tetrahedron Letters, Vol. 49, édition 42, 2008, 6079-6080) et l'olanzapine ont
10 été synthétisés selon des procédés connus par le Département de Chimie Médicale de F. Hoffmann-La Roche, et la rispéridone a été achetée chez Sigma. Tous les médicaments étaient dissous dans H₂O/0,3 % Tween 80 et administrés oralement dans un volume de 10 ml/kg de poids corporel.

Animaux

15 Des souris NMRI mâles (20 - 30 g) fournies par Iffa Credo, Lyon, France, étaient contenues dans un vivarium à température contrôlée (20 – 22°C) et un cycle lumière/obscurité de 12 h (lampes à 6 heures du matin. Les animaux avaient un accès *ad libitum* à la nourriture et à l'eau. Les processus expérimentaux utilisés dans la présente étude ont reçu une autorisation préalable du Comité Cantonal de Protection
20 des Animaux de la Ville de Bâle sur la base de l'adhésion à des règlements fédéraux et locaux. Les expériences comportementales ont été réalisées pendant les heures de 8 heures du matin et 2 heures de l'après-midi.

Inversion de l'hyperlocomotion induite par L-687414 chez les souris

Un système de suivi de l'activité des animaux informatisé Digiscan 16
25 (Omnitech Electronics, Columbus, Ohio) a été utilisé pour quantifier l'activité locomotrice. Les données ont été obtenues simultanément à partir de huit chambres d'activité Digiscan placées dans une pièce insonorisée avec un cycle lumière/obscurité de 12 h. Les expériences ont été réalisées pendant la phase lumineuse entre 6h30 du matin et 5 heures de l'après-midi. Chaque chambre de suivi
30 de l'activité consistait en une boîte en Plexiglas (41 x 41 x 28 cm; P x L x H) avec une litière de sciure de bois sur le sol entourée par des faisceaux capteurs infrarouges horizontaux et verticaux invisibles. Les chambres étaient divisées par une cloison en Plexiglas donnant à chaque souris un espace de déplacement de 20 x 20 cm. Deux animaux par boîte étaient suivis simultanément. Les chambres étaient reliées à un
35 analyseur Digiscan relié à un ordinateur qui recueillait constamment l'information d'état des faisceaux. Le détecteur d'activité fonctionne en comptant le nombre de

fois que les faisceaux passent de l'état non interrompu à l'état interrompu ou inversement. Les enregistrements d'interruptions de faisceaux de cellules photo-électriques pour les animaux individuels ont été recueillis toutes les cinq minutes sur la durée de la session expérimentale. Les souris ont d'abord été traitées avec RG1678 à différentes doses ou à une faible dose fixée administrée p.o. et, 30 minutes plus tard, traitées avec un antipsychotique à différentes doses ou à une faible dose fixée administrée p.o. Quinze minutes après le traitement avec l'antipsychotique, les souris ont reçu une injection s.c. de 50 mg/kg de L-687414. Les souris ont ensuite été transférées de leurs cages d'habitation aux chambres d'enregistrement pour une phase d'accoutumance de 15 min permettant la libre exploration du nouvel environnement. L'activité horizontale a ensuite été enregistrée pendant une durée de 60 min. La valeur d'activité horizontale pour chaque groupe d'animaux à une dose donnée de RG1678 seul ou en combinaison avec un antipsychotique (y_1) était exprimée en % d'hyperlocomotion induite par L-687414 et calculée selon l'équation
$$\frac{((y_1 - \text{activité horizontale avec véhicule}) / (\text{activité horizontale avec L-687414} - \text{activité horizontale avec véhicule})) \times 100}{100}$$
 Pour les expériences de dose-réponse, la valeur d'activité horizontale pour chaque groupe d'animaux à une dose donnée d'inhibiteur de GlyT1 ou d'antipsychotique (y_1) était exprimée en pourcent d'hyperlocomotion induite par L-687414 et calculée selon l'équation
$$\frac{((y_1 - \text{activité horizontale avec véhicule}) / (\text{activité horizontale avec L-687414} - \text{activité horizontale avec véhicule})) \times 100}{100}$$
. Les valeurs de ID_{50} , définies comme étant les doses de chaque composé produisant 50 % d'inhibition de l'hyperlocomotion induite par L-687414, étaient calculées par analyse par régression linéaire des données dose-réponse au moyen d'un programme de lissage de courbes informatique basé sur Excel.

25

RESULTATS

Dans toutes les expériences, la dose de 50 mg/kg dose de L-687414 a été utilisée, car on a constaté auparavant qu'elle déclenche une activation comportementale importante et fiable chez les souris par rapport aux animaux traités avec du véhicule.

RG1678, la rispéridone et l'olanzapine inversaient tous d'une manière dépendant de la dose l'hyperlocomotion induite par L-687414 chez les souris.

Figure 1. Effet de RG1678 à faible dose ajouté à la rispéridone sur l'hyperlocomotion induite par L-687414.

35

Des souris NMRI mâles ont été traitées avec RG1678 0,6 mg/kg p.o., suivi 30' plus tard par rispéridone p.o. à des doses allant de 0,003 to 0,3 mg/kg. Après 15' une injection sous-cutanée de 50 mg/kg de L-687414 a été administrée. Les animaux témoins ont reçu du véhicule seulement ou du véhicule et L-687414.

5 L'enregistrement de l'activité motrice a commencé 15 min plus tard et a duré 1 heure. Les données sont des moyennes basées sur 8 animaux par groupe. Trait gris continu: rispéridone seule; trait noir continu: rispéridone plus RG1678 0,6 mg/kg; trait noir discontinu: effet prévu de la rispéridone et de RG1678 0,6 mg/kg basé sur une inversion de 19 % de l'hyperlocomotion induite par RG1678 seul. La ED₅₀ de la

10 rispéridone seule était 0,023 mg/kg.

Résultat

Quand RG1678 à faible dose (0,6 mg/kg) était ajouté à la rispéridone (courbe dose-réponse) l'efficacité de cet antipsychotique était augmentée jusqu'à un niveau supérieur à celui prévu sur la base de la rispéridone et RG1678 seuls (Figure 1).

15

Figure 2: Effet de la rispéridone à faible dose ajoutée à RG1678 sur l'hyperlocomotion induite par L-687414

Des souris NMRI mâles ont été traitées avec RG1678 à des doses allant de 0,1 à 1 mg/kg p.o., suivies 30' plus tard par la rispéridone 0,005 mg/kg p.o.. Après

20 15' une injection sous-cutanée de 50 mg/kg de L-687414 a été administrée. Les animaux témoins ont reçu du véhicule seulement ou du véhicule et L-687414. L'enregistrement de l'activité motrice a commencé 15 min plus tard et a duré 1 heure. Les données sont des moyennes basées sur 8 animaux par groupe. Trait gris continu: RG1678 seul; trait noir continu: RG1678 plus rispéridone; trait noir discontinu: effet

25 prévu de RG1678 et de la rispéridone 0,005 mg/kg basé sur une inversion de 15 % de l'hyperlocomotion induite par la rispéridone seule. La ED₅₀ de RG1678 seul était 0,76 mg/kg (Figure 2).

Résultat

Le même effet que pour la figure 1 a été observé quand une faible dose de

30 rispéridone (0,005 mg/kg) était ajoutée à la RG1678 (dose-réponse)

Figure 3. Effet de RG1678 à faible dose ajouté à l'olanzapine sur l'hyperlocomotion induite par L-687414.

Des souris NMRI mâles ont été traitées avec RG1678 0,6 mg/kg p.o., suivi

35 30' plus tard par l'olanzapine p.o. à des doses allant de 0,003 à 0,3 mg/kg. Après 15' une injection sous-cutanée de 50 mg/kg de L-687414 a été administrée. Les animaux

✓

témoins ont reçu du véhicule seulement ou du véhicule et L-687414. L'enregistrement de l'activité motrice a commencé 15 min plus tard et a duré 1 heure. Les données sont des moyennes basées sur 8 animaux par groupe. Trait gris continu: olanzapine seule; trait noir continu: olanzapine plus RG1678 0,6 mg/kg; trait noir discontinu: effet prévu de l'olanzapine et de RG1678 0,6 mg/kg basé sur une inversion de 21% de l'hyperlocomotion induite par RG1678 seul. La ED₅₀ de l'olanzapine seule était 0,06 mg/kg.

Résultat

Un effet similaire a été observé quand une faible dose de RG1678 (0,6 mg/kg) était ajoutée à l'olanzapine (courbe dose-réponse), où de nouveau l'efficacité de cet antipsychotique était augmentée jusqu'à un niveau supérieur à celui prévu sur la base de l'olanzapine et de RG1678 seuls (Figure 3).

Figure 4: Effet de l'olanzapine à faible dose ajoutée à RG1678 sur l'hyperlocomotion induite par L-687414

Des souris NMRI mâles ont été traitées avec RG1678 à des doses allant de 0,1 à 3 mg/kg p.o., suivies 30' plus tard par l'olanzapine 0,05 mg/kg p.o.. Après 15' une injection sous-cutanée de 50 mg/kg de L-687414 a été administrée. Les animaux témoins ont reçu du véhicule seulement ou du véhicule et L-687414. L'enregistrement de l'activité motrice a commencé 15 min plus tard et a duré 1 heure. Les données sont des moyennes basées sur 8 animaux par groupe. Trait gris continu: RG1678 seul; trait noir continu: RG1678 plus olanzapine; trait noir discontinu: effet prévu de RG1678 et de l'olanzapine 0,05mg/kg basé sur une inversion de 34% de l'hyperlocomotion induite par l'olanzapine seule. La ED₅₀ de RG1678 seul était 0,83 mg/kg.

Résultat

Quand une faible dose d'olanzapine (0,05 mg/kg) était ajoutée à RG1678 (dose-réponse) une efficacité accrue nette de RG1678 a pu être détectée. Dans cette combinaison, cependant, l'effet observé était proche de celui prévu sur la base de l'efficacité de l'olanzapine et RG1678 seuls (Figure 4).


Globalement, ces études de pharmacologie comportementale sont en faveur de la notion selon laquelle de faibles doses de RG1678 combinées avec des médicaments antipsychotiques améliorent leur efficacité. L'efficacité de la combinaison d'un inhibiteur de GlyT1 et d'un médicament antipsychotique atypique a été augmentée quand on la compare à l'efficacité des composants actifs seuls.

Les médicaments antipsychotique atypiques, par exemple l'olanzapine, et un composé de formule I ainsi que le sel pharmaceutiquement acceptable peuvent être utilisés comme médicaments, par exemple sous forme de préparations pharmaceutiques. Les préparations pharmaceutiques peuvent être administrées
5 oralement, par exemple sous forme de comprimés, comprimés enrobés, dragées, capsules de gélatine dure et molle, solutions, émulsions ou suspensions. Cependant, l'administration peut aussi être accomplie par voie rectale, par exemple sous forme de suppositoires, ou parentérale, par exemple sous forme de solutions pour injection.

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

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

Les médicaments contenant un médicament antipsychotique atypique, par exemple l'olanzapine, et un composé de formule I ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un vecteur thérapeutiquement inerte font aussi l'objet de la
30 présente invention, de même qu'un procédé pour leur production, qui comprend l'incorporation d'un ou plusieurs composés de formule I et du composé antipsychotique 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 avec un ou plusieurs
35 vecteurs thérapeutiquement inertes.



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 les adultes peut varier d'environ 0,01 mg à environ 1000 mg par jour du médicament antipsychotique et 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 seule dose ou en doses divisées et, de plus, la limite supérieure peut aussi être dépassée quand on considère que c'est indiqué. Normalement, les antipsychotiques atypiques primaires sont administrés dans une plage de doses selon les informations de prescription locales autorisées.

Formulation pour comprimés (granulation humide)

Art.	Ingrédients	mg/comprimé			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
15	1. Composé actif	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
20	Total	167	167	167	831

Processus de fabrication

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

Formulation pour capsules

Art.	Ingrédients	mg/capsule			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. Composé actif	5	25	100	500
	2. Lactose hydraté	159	123	148	---
	3. Amidon de maïs	25	35	40	70
35	4. Talc	10	15	10	25



5.	Stéarate de magnésium	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Processus de fabrication

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

Formulation pour comprimés d'olanzapine

10	<u>Art.</u>	<u>Ingrédients</u>	<u>mg/capsule</u>			
			2,5 mg	7,5 mg	15,0 mg	20,0 mg
	1.	Olanzapine	2,5	7,5	15,0	20,0
	2.	Lactose monohydraté	89,0	84,0	76,5	71,5
	3.	Hyprolose	7,5	7,5	7,5	7,5
15	4.	Crospovidone	4,5	4,5	4,5	4,5
	5.	Cellulose microcristalline	45,0	45,0	45,0	45,0
	6.	Stéarate de magnésium	1,5	1,5	1,5	1,5
		Total	150,0	150,0	150,0	150,0

20 Processus de fabrication

1. Mélanger les art. 1 à 5 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.
4. Ajouter l'art. 6 et mélanger pendant trois minutes; compresser sur une presse

25 appropriée.

Formulation pour combinaison

	<u>Art.</u>	<u>Ingrédients</u>	<u>mg/capsule</u>		
		GlyT1 inhib/antipsych,	5,0/ 2,5	25,0/2,5	100,0/15,0 mg
30	1.	Glyt1 inh,	5,0	25,0	100,0
	2.	Olanzapine	2,5	2,5	15,0
	3.	Lactose monohydraté	166,25	146,25	58,75
	4.	Povidone K30	12,5	12,5	12,5
	5.	Croscarmellose sodium	7,5	7,5	7,5
35	6.	Cellulose microcristalline	50,0	50,0	50,0
	7.	Stéarate de magnésium	1,25	1,25	1,25

8.	Talc	5,0	5,0	5,0
	Total	250,0	250,0	250,0

Processus de fabrication

- 5
1. Mélanger les art. 1 à 6 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.
 4. Ajouter les art. 7 et 8 et mélanger pendant trois minutes; compresser sur une presse appropriée.

10

Littérature

2.1. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia. In: Gelder MG, López-Ibor Jr JJ, Andreasen NC, eds. *New Oxford Textbook of Psychiatry*, Oxford, GB: Oxford University Press; 2000: 585-598.

2.2. American psychiatry association. *DSM-IV Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington DC: APA, 1994.

20 2.3. Stip E et al. On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29:219-232 et citations.

25 2.4. Sanger DJ The search for novel antipsychotics: pharmacological and molecular targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2004; 8:631-641.

2.5. Chavez-Noriega LE et al. Novel potential therapeutics for schizophrenia: focus on the modulation of metabotropic glutamate receptor function. *Curr Neuropharmacol*. 2005; 3:9-34 and citations herein.

30

2.6. Bergman RN et al. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:504-514.

- 2.7. Cubelos B et al. Localization of the GLYT1 glycine transporter at glutamatergic synapses in the rat brain. *Cereb Cortex*. 2005; 15:448-459
- 2.8. Eulenburg V et al. Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. *Trends Biochem Sci*. 2005; 30:325-333.
- 2.9. Sur C et al. The therapeutic potential of glycine transporter-1 inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004; 13:515-521.
- 10 2.10. Millan MJ. N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology*. 2005; 179:30-53.
- 15 2.11. Harrison P et al. Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005; 10:40-68.
- 2.12. Lechner SM. Glutamate-based therapeutic approaches: inhibitors of glycine transport. *Curr Op Pharmacol*. 2006; 6:1-7.
- 20 2.13. Javitt DC et al. Modulation of striatal dopamine release by glycine transport inhibitors. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30: 649-656.
- 2.14. Heresco-Levy U et al. high-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 15:165-171.
- 25 2.15. Tsai G et al. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998; 44:1081-1089.
- 2.16. Heresco-levy U et al. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 30 2005; 15:577-585.



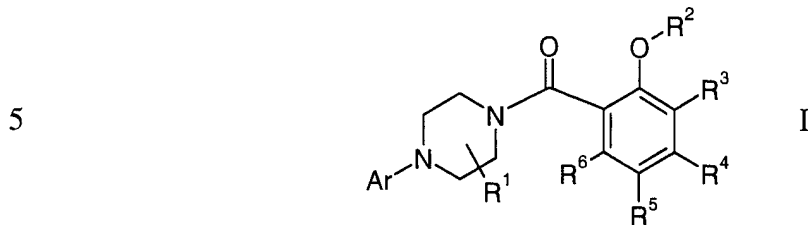
2.17. Tsai G et al. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine) added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: 452-456.

- 5 2.18. Lane HY et al. Sarcosine and D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 1196-1204.



Revendications

1. Combinaison pharmaceutique comprenant un médicament antipsychotique atypique et un antagoniste du récepteur GlyT1 de formule



où

- Ar est un groupe hétéroaryle à 6 chaînons substitué, contenant un, deux ou trois atomes d'azote, et où les groupes hétéroaryle peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe consistant en halogène, (C₁-C₆)-alkyle ou (C₁-C₆)-alkyle substitué par halogène;
- 10 R¹ est l'hydrogène ou (C₁-C₆)-alkyle;
- R² est (C₁-C₆)-alkyle substitué par halogène,
- R³, R⁴ et R⁶ sont indépendamment les uns des autres l'hydrogène, halogène, (C₁-C₆)-alkyle ou (C₁-C₆)-alcoxy;
- 15 R⁵ est SO₂R¹⁰;
- R¹⁰ est (C₁-C₆)-alkyle éventuellement substitué par halogène, et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ainsi que ses formes énantiomères.

- 20 2. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 2 comprenant un médicament antipsychotique atypique, choisi dans le groupe consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et un antagoniste du récepteur GlyT1 choisi parmi

la rac-[4-(3-chloro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

25 la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la rac-[4-(5-bromo-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

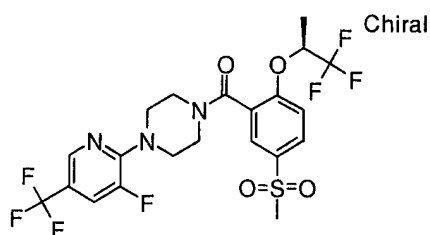
30 la rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,



- la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(6-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 la [5-méthanesulfonyl-2-((S ou R)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 5 la [5-méthanesulfonyl-2-((R ou S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone ou
 la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-
 10 (2,2,2-trifluoro-1,1-diméthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone.

3. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 2 comprenant un médicament antipsychotique atypique, choisi dans le groupe consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et
 15 l'antagoniste du récepteur GlyT1 [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone.

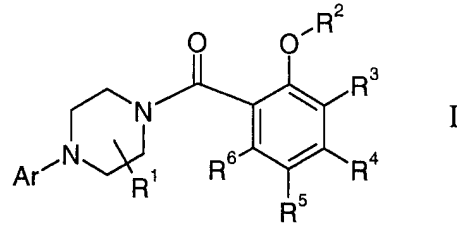
4. Combinaison pharmaceutique comprenant un médicament antipsychotique
 20 atypique choisi dans le groupe consistant en olanzapine ou rispéridone et un antagoniste du récepteur GlyT1 qui est



25 et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ainsi que ses formes énantiomères.

5. Combinaison pharmaceutique selon la revendication 1 comprenant un médicament antipsychotique atypique et un antagoniste du récepteur GlyT1 pour le
 30 traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie.

6. Utilisation d'une combinaison pharmaceutique comprenant un médicament antipsychotique atypique et un antagoniste du récepteur GlyT1 de formule



5

où

Ar est un groupe hétéroaryle à 6 chaînons substitué, contenant un, deux ou trois atomes d'azote, et où les groupes hétéroaryle peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe consistant en halogène, (C₁-C₆)-alkyle ou (C₁-C₆)-alkyle substitué par halogène;

10

R¹ est l'hydrogène ou (C₁-C₆)-alkyle;

R² est (C₁-C₆)-alkyle substitué par halogène,

R³, R⁴ et R⁶ sont indépendamment les uns des autres l'hydrogène, halogène, (C₁-C₆)-alkyle ou (C₁-C₆)-alcoxy;

15

R⁵ est SO₂R¹⁰;

R¹⁰ est (C₁-C₆)-alkyle éventuellement substitué par halogène,

et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ainsi que ses formes énantiomères pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie.

20

7. Utilisation d'une combinaison pharmaceutique selon la revendication 6 comprenant un médicament antipsychotique atypique, choisi dans le groupe consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et un antagoniste du récepteur GlyT1 choisi parmi

25

la rac-[4-(3-chloro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la rac-[4-(5-bromo-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

30

la rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

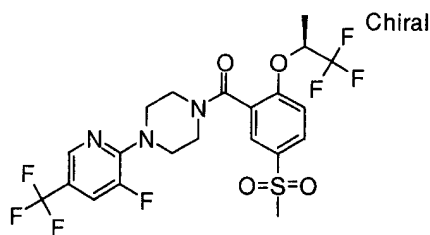
la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(6-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 la [5-méthanesulfonyl-2-((S ou R)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 5 la [5-méthanesulfonyl-2-((R ou S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone ou
 la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-
 10 (2,2,2-trifluoro-1,1-diméthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone
 pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie.

8. Utilisation d'une combinaison pharmaceutique selon la revendication 7
 comprenant un médicament antipsychotique atypique, choisi dans le groupe
 15 consistant en rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et l'antagoniste du récepteur GlyT1 [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie.

20

9. Utilisation d'une combinaison pharmaceutique selon la revendication 8, comprenant un médicament antipsychotique atypique choisi dans le groupe consistant en olanzapine ou rispéridone et un antagoniste du récepteur GlyT1 qui est

25

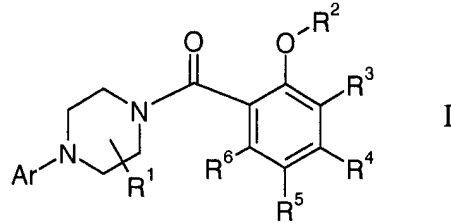


et ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ainsi que ses formes énantiomères.

30 10. Procédé pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie comprenant l'administration à un humain qui en a besoin d'une

✓

quantité efficace d'une combinaison d'un médicament antipsychotique atypique et d'un antagoniste du récepteur GlyT1 de formule



5

où

Ar est un groupe hétéroaryle à 6 chaînons substitué, contenant un, deux ou trois atomes d'azote, et où les groupes hétéroaryle peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe consistant en halogène, (C₁-C₆)-alkyle ou (C₁-C₆)-alkyle substitué par halogène;

10

R¹ est l'hydrogène ou (C₁-C₆)-alkyle;

R² est (C₁-C₆)-alkyle substitué par halogène,

R³, R⁴ et R⁶ sont indépendamment les uns des autres l'hydrogène, halogène, (C₁-C₆)-alkyle ou (C₁-C₆)-alcoxy;

15

R⁵ est SO₂R¹⁰;

R¹⁰ est (C₁-C₆)-alkyle éventuellement substitué par halogène,

et de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ainsi que de ses formes énantiomères.

20

11. Procédé pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie selon la revendication 10, comprenant l'administration à un humain qui en a besoin d'une quantité efficace d'une combinaison d'un médicament antipsychotique atypique et d'un antagoniste du récepteur GlyT1 choisi parmi

la rac-[4-(3-chloro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthane-sulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

25

la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,

la rac-[4-(5-bromo-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

30

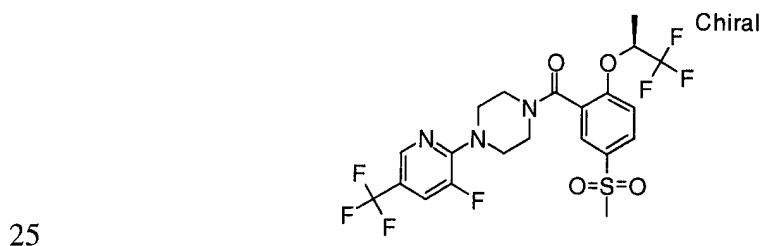
la rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthane-sulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone,

la rac-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(6-

trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 la [5-méthanesulfonyl-2-((S ou R)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-
 trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 la [5-méthanesulfonyl-2-((R ou S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-[4-(5-
 5 trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-
 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone ou
 la [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthanesulfonyl-2-
 (2,2,2-trifluoro-1,1-diméthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone
 10 pour le traitement des symptômes négatifs dans la schizophrénie.

12. Procédé pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la
 schizophrénie selon la revendication 11, comprenant l'administration à un humain
 qui en a besoin d'une quantité efficace d'une combinaison d'un médicament
 15 antipsychotique atypique choisi dans le groupe consistant en rispéridone,
 palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ou ziprasidone et d'un antagoniste
 du récepteur GlyT1 choisi [4-(3-fluoro-5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-
 yl]-[5-méthanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-méthyl-éthoxy)-phényl]-méthanone.

20 13. Procédé pour le traitement des symptômes positifs et négatifs dans la
 schizophrénie selon la revendication 12, comprenant un médicament antipsychotique
 atypique choisi dans le groupe consistant en olanzapine ou rispéridone et un
 antagoniste de récepteur de GlyT1 qui est



ou ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ainsi que ses formes
 énantiomères.

30 14. L'invention telle que décrite précédemment.

