



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40269 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/5386; C07D 491/08; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **28.09.2018**

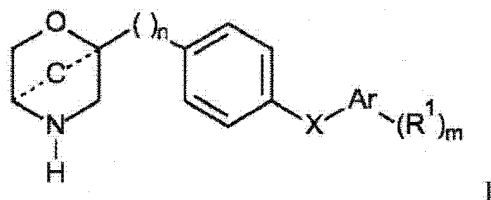
- 
- (21) N° Dépôt : **40269**
- (22) Date de Dépôt : **22.05.2015**
- (30) Données de Priorité : **28.05.2014 WO PCT/CN2014/078644**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/061348 22.05.2015**
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **HU, Yimin ; SHEN, Hong ; GALLEY, Guido ; NORCROSS, Roger ; PFLIEGER, Philippe ; CECERE, Giuseppe**
- (74) Mandataire : **SABA & Co. TMP**

- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS 5-OXA-2-AZABICYCLO[2.2.2]OCTAN-4-YLIQUES ET 5-OXA-2-AZABICYCLO[2.2.1]HEPTAN-4-YLIQUES EN TANT QUE MODULATEURS DE TAAR1**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle .....C..... est -CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ; X est -NH-, -C(0)NH- ou -NHC(0)NH- ; Ar est un phényle ou un groupe hétéroaryle à 5 ou 6 chaînes contenant un ou deux atomes d'azote ; R<sub>1</sub> est un halogène, un alkyle à chaîne courte, un alkyle à chaîne courte substitué par un halogène, un alcoxy à chaîne courte, un alcoxy à chaîne courte substitué par un cycloalkyle, un alcoxy à chaîne courte substitué par un halogène ou est un cycloalkyle ; -( )- est -CH<sub>2</sub>- ; n est 0 ou 1 ; m est 0, 1 ou 2 ; ou un sel d'ajout acide pharmaceutiquement approprié de celle-ci, tous les mélanges racémiques, tous leurs énantiomères et/ou isomères optiques correspondants, ces composés pouvant être utilisés pour le traitement de la dépression, de troubles anxieux, d'un trouble bipolaire, d'un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), de troubles liés au stress, de troubles psychotiques, d'une schizophrénie, de maladies neurologiques, de la maladie de Parkinson, de troubles neurodégénératifs, de la maladie d'Alzheimer, de l'épilepsie, de la migraine, de l'hypertension, d'un abus de substances psychoactives, de troubles métaboliques, de troubles de l'alimentation, du diabète, de

complications du diabète, de l'obésité, de la dyslipidémie, de troubles de la consommation et de l'assimilation énergétiques, de troubles et dysfonctionnements de l'homéostasie de la température corporelle, de troubles du sommeil et du rythme circadien, et de troubles cardio-vasculaires.

## REVENDEICATIONS

1. Composé de formule



dans laquelle

5 ----C---- représente  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ;

X représente  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$  ou  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$  ;

Ar représente un groupe phényle ou un groupe hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons contenant un ou deux atomes de N, choisi dans le groupe constitué par un pyridinyle, un pyrimidinyle, un pyrazolyle ou un pyrazinyle ;

10  $\text{R}^1$  représente un halogène, un alkyle en  $\text{C}_{1-7}$ , un alkyle en  $\text{C}_{1-7}$  substitué par un halogène, un alcoxy en  $\text{C}_{1-7}$ , un alcoxy en  $\text{C}_{1-7}$  substitué par un cycloalkyle en  $\text{C}_{3-6}$ , un alcoxy en  $\text{C}_{1-7}$  substitué par un halogène ou représente un cycloalkyle en  $\text{C}_{3-6}$  ;

$-( )-$  représente  $-\text{CH}_2-$  ;

n représente 0 ou 1 ;

15 m représente 0, 1 ou 2 ;

ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement appropriés, l'ensemble des mélanges racémiques, l'ensemble de leurs énantiomères et/ou isomères optiques correspondants.

2. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle "C" représente  $-\text{CH}_2-$  et n représente 1.

20 3. Composé de formule I selon la revendication 2, ledit composé étant

la 1-(4-chlorophényl)-3-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]urée

- la 1-(3-chlorophényl)-3-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]urée
- la 1-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]urée
- la 1-(2-chlorophényl)-3-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]urée
- 5 la 1-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]urée
- le 4-chloro-N-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]benzamide
- le 4-chloro-N-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-3-propyl-1H-pyrazole-5-carboxamide
- 10 le 3-chloro-N-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]benzamide
- le N-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-2-(trifluorométhyl)pyridine-4-carboxamide
- le 4-éthoxy-N-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]benzamide
- la 1-[4-[[[1R,4R]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]urée
- 15 la 1-(4-chlorophényl)-3-[4-[[[1R,4R]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]urée
- la 1-(3-chlorophényl)-3-[4-[[[1R,4R]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]urée
- le 4-(cyclopropylméthoxy)-N-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]benzamide
- 20 le 6-éthoxy-N-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]pyridine-3-carboxamide
- le N-[4-[[[1S,4S]-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridine-3-carboxamide

- le 2-cyclopropyl-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]pyrimidine-5-carboxamide
- le 4-chloro-3-cyclopropyl-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-1H-pyrazole-5-carboxamide
- 5 la 5-chloro-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]pyridin-2-amine
- la N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine
- la N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-5-(trifluorométhyl)pyrazin-2-amine
- 10 la N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-amine
- le 3-isopropyl-N-[4-[[[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-1H-pyrazole-5-carboxamide
- le 3-chloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]benzamide
- 15 le N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-2-(trifluorométhyl)pyridine-4-carboxamide
- le 4-chloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-3-propyl-1H-pyrazole-5-carboxamide
- la 5-chloro-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]pyridin-2-
- 20 amine
- la 1-(2-chlorophényl)-3-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]urée
- la 1-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]urée

- le 4-(cyclopropylméthoxy)-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]benzamide
- le 6-éthoxy-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]pyridine-3-carboxamide
- 5 le N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridine-3-carboxamide
- le 4-chloro-3-cyclopropyl-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-1H-pyrazole-5-carboxamide
- le 4-éthoxy-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]benzamide
- 10 le 2-éthyl-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]pyrimidine-5-carboxamide
- le 2-cyclopropyl-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]pyrimidine-5-carboxamide
- le 3-isopropyl-N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-1H-
- 15 pyrazole-5-carboxamide ou
- la N-[4-[[[(1R,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]méthyl]phényl]-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine.
4. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle ----C---- représente  $\text{CH}_2$ - et n représente 0.
- 20 5. Composé de formule I selon la revendication 4, ledit composé étant
- la 5-chloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]pyridin-2-amine
- la 5-chloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]pyridin-2-amine
- le 4-chloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]benzamide

- le 3-chloro-N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]benzamide
- la N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]-2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-amine
- la N-[4-[(1R,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]-2-(trifluorométhyl)pyridin-4-amine
- 5 le 4-chloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]benzamide
- le 3-chloro-N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]benzamide
- le N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]-2-(trifluorométhyl)pyridine-4-carboxamide
- 10 la N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine ou
- la N-[4-[(1S,4R)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-yl]phényl]-2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-amine.
6. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle ----C---- représente -
- 15 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- et n représente 1.
7. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle ----C---- représente -
- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- et n représente 0.
8. Composé de formule I selon la revendication 7, ledit composé étant
- la (RS)-5-chloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]pyridin-2-amine
- 20 la (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine
- le (RS)-4-chloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]benzamide
- le 3-chloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]benzamide
- le (RS)-4-(cyclopropylméthoxy)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]benzamide
- le (RS)-6-éthoxy-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]pyridine-3-carboxamide

le (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]-6-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridine-3-carboxamide

le (RS)-2-cyclopropyl-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]pyrimidine-5-carboxamide

5 le (RS)-4-chloro-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]-3-propyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

le (RS)-2-éthyl-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]pyrimidine-5-carboxamide

la N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]-2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-amine

le (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]-2-(trifluorométhyl)pyridine-4-

10 carboxamide

le 4-éthoxy-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]benzamide

la (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]-5-(trifluorométhyl)pyrazin-2-amine

la (RS)-N-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-amine

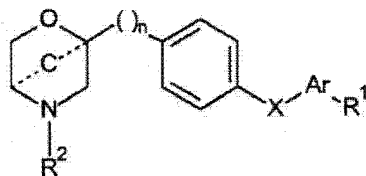
15 la (RS)-1-(4-chlorophényl)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]urée

la (RS)-1-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]urée ou

la (RS)-1-(3-chlorophényl)-3-[4-(5-oxa-2-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)phényl]urée.

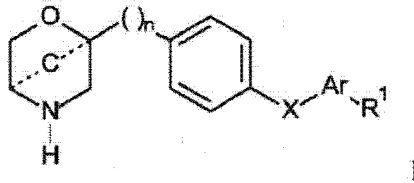
9. Procédé de fabrication d'un composé de formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, ledit procédé comprenant

20 a) le clivage du groupe N-protecteur ( $R^2$ ) des composés de formule





pour obtenir un composé de formule



dans laquelle  $R^2$  représente un groupe N-protecteur choisi parmi un  $-C(O)O$ -tert-butyle ou un BOC et les autres définitions sont telles que décrites dans la revendication 1, et,

5 si souhaité, la conversion des composés obtenus en des sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptables.

10. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et un excipient et/ou un adjuvant pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des  
 10 revendications 1 à 8 et un excipient et/ou un adjuvant pharmaceutiquement acceptables destinée à être utilisée dans le traitement de la dépression, de troubles de l'anxiété, d'un trouble bipolaire, d'un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), de troubles associés au stress, de troubles psychotiques, de la schizophrénie, de maladies neurologiques, de la maladie de Parkinson, de troubles neurodégénératifs, de la maladie d'Alzheimer, de l'épilepsie, de la migraine, de  
 15 l'hypertension, de la toxicomanie, de troubles métaboliques, de troubles du comportement alimentaire, du diabète, de complications du diabète, de l'obésité, de la dyslipidémie, de troubles de la consommation et de l'assimilation énergétiques, de troubles et d'un dysfonctionnement de l'homéostasie de la température corporelle, de troubles du sommeil et du rythme circadien, et de troubles cardiovasculaires.

20 12. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, destinés à être utilisés comme substances actives thérapeutiques.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 destinés à être utilisés comme substances actives thérapeutiques dans le traitement de la dépression, de troubles de l'anxiété, d'un trouble bipolaire, d'un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), de troubles associés

au stress, de troubles psychotiques, de la schizophrénie, de maladies neurologiques, de la maladie de Parkinson, de troubles neurodégénératifs, de la maladie d'Alzheimer, de l'épilepsie, de la migraine, de l'hypertension, de la toxicomanie, de troubles métaboliques, de troubles du comportement alimentaire, du diabète, de complications du diabète, de l'obésité, de la  
5 dyslipidémie, de troubles de la consommation et de l'assimilation énergétiques, de troubles et d'un dysfonctionnement de l'homéostasie de la température corporelle, de troubles du sommeil et du rythme circadien, et de troubles cardiovasculaires.

14. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans la préparation de médicaments pour le traitement thérapeutique et/ou prophylactique de la  
10 dépression, de troubles de l'anxiété, d'un trouble bipolaire, d'un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), de troubles associés au stress, de troubles psychotiques, de la schizophrénie, de maladies neurologiques, de la maladie de Parkinson, de troubles neurodégénératifs, de la maladie d'Alzheimer, de l'épilepsie, de la migraine, de l'hypertension, de la toxicomanie, de troubles métaboliques, de troubles du comportement alimentaire, du diabète, de  
15 complications du diabète, de l'obésité, de la dyslipidémie, de troubles de la consommation et de l'assimilation énergétiques, de troubles et d'un dysfonctionnement de l'homéostasie de la température corporelle, de troubles du sommeil et du rythme circadien, et de troubles cardiovasculaires.