

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :

2 953 513

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

21 N° d'enregistrement national :

09 05954

51 Int Cl⁸ : C 07 D 205/12 (2006.01), A 61 K 31/397, A 61 P 25/00

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 09.12.09.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 10.06.11 Bulletin 11/23.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : LES LABORATOIRES SERVIER
Société anonyme — FR.

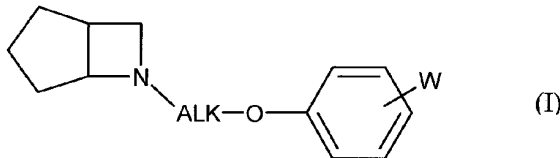
72 Inventeur(s) : CASARA PATRICK, CHOLLET ANNE
MARIE, DHAINAUT ALAIN, HENLIN JEAN MICHEL,
LESTAGE PIERRE et PANAYI FANY.

73 Titulaire(s) : LES LABORATOIRES SERVIER Société
anonyme.

74 Mandataire(s) : LES LABORATOIRES SERVIER.

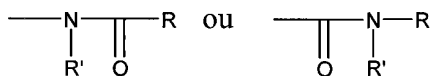
54 NOUVEAUX DERIVES AZABICYCLO[3.2.0]HEPT-6-YL, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57 Composés de formule (I):



dans laquelle:

- ALK représente une chaîne alkylène,
- W représente un groupement



ou R et R' sont tels que définis dans la description. Mé-
dicament.

FR 2 953 513 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés azabicyclo[3.2.0]hept-6-yl, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue pharmacologique pour leur interaction avec les systèmes histaminergiques centraux *in vivo*.

Le vieillissement de la population, du fait de l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance, a entraîné parallèlement un large accroissement de l'incidence des neuropathologies liées à l'âge, et notamment de la maladie d'Alzheimer. Les principales manifestations cliniques du vieillissement cérébral et surtout des neuropathologies liées à l'âge, sont les déficits des fonctions mnésiques et cognitives qui peuvent conduire à la démence.

Au niveau du système nerveux central, des études neuropharmacologiques ont montré que l'histamine *via* les systèmes histaminergiques centraux jouait un rôle de neurotransmetteur ou neuromodulateur en situations physiologiques ou physiopathologiques (Pell et Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254; Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51). Ainsi, il a été montré que l'histamine intervenait dans divers processus physiologiques et comportementaux tels que la thermorégulation, la régulation neuroendocrinienne, la nociception, le rythme circadien, les états cataleptiques, la motricité, l'agressivité, le comportement alimentaire, l'apprentissage et la mémorisation, ainsi que la plasticité synaptique (Hass et al., *Histaminergic neurons : morphology and function*, Boca Raton, FL : CRC Press, 1991, pp. 196-208 ; Brown et al., *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-672 ; Smith et al., *Neuroimmunomodulation* 2007, 14, pp. 317-325).

Des études, réalisées chez l'animal, ont montré que l'augmentation des taux endogènes extra-synaptiques d'histamine permettait de promouvoir les états de vigilance, les processus d'apprentissage et de mémoire et de réguler la prise alimentaire (Brown et al., *Prog. Neurobiol.*, 2000, 63, 637-672; Passani et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24, 107-113). En conséquence, les indications thérapeutiques potentielles pour des composés capables d'augmenter le turn-over ou la libération d'histamine au niveau central sont le

- 2 -

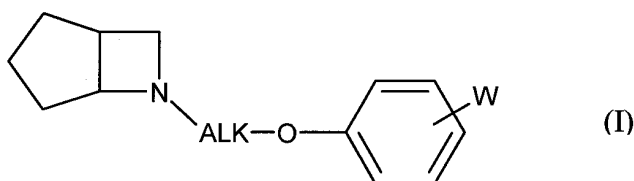
traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral, aux maladies neurodégénératives aiguës et chroniques, à la schizophrénie, ainsi que le traitement des troubles de l'humeur, de la schizophrénie, des troubles du sommeil et du rythme veille-sommeil, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels. Par ailleurs, des travaux ont montré qu'une injection d'histamine au niveau des noyaux centraux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la satiété atténue l'alimentation chez le rat. De plus, un hypofonctionnement de la transmission histaminergique a été mis en évidence chez des rats génétiquement obèses (Machidori et al., *Brain Research*, 1992, 590, 180-186). En conséquence, les troubles du comportement alimentaire et l'obésité sont également des indications thérapeutiques potentielles pour les composés de la présente invention.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés azabicycliques qui se distinguent des composés exemplifiés dans la demande WO2005/089747 par la présence d'un noyau 6-azabicyclo[3.2.0]heptane.

De manière surprenante, cette différence structurale par rapport aux composés de la demande WO2005/089747 confère aux composés de l'invention non seulement des propriétés procognitives remarquables, mais également de puissantes propriétés éveillantes, anti-sédatives, anti-hypnotiques, anxiolytiques et antidépressives.

Au niveau neurologique, cette combinaison d'activités ouvre la voie non seulement à de nouveaux traitements des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral, aux maladies neurodégénératives ou aux traumatismes crâniens, mais également au traitement des troubles psychocomportementaux associés à ces pathologies tels que les troubles du sommeil, l'apathie et/ou les états dépressifs. Par ailleurs, le profil pharmacologique des composés de l'invention permet aussi d'envisager de nouveaux traitements dans le domaine psychiatrique, pour la schizophrénie, les troubles de l'humeur ou du sommeil par exemple.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

♦ ALK représente une chaîne alkylène,

5 ♦ W représente un groupement $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \\ \text{R}' \\ \text{O} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---N---R} \\ | \\ \text{R}' \end{array}$

où R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy et alkoxy,

étant entendu que :

- 10 - le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
 - le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,

15 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc.

20 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif

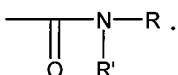
- 4 -

l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc.

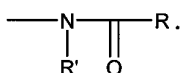
Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels le groupement W est situé en position para.

De manière préférentielle, ALK représente un radical bivalent linéaire contenant de 2 à 6 atomes de carbone comme, par exemple, le groupe éthylène, propylène ou butylène, et plus préférentiellement encore un groupe propylène.

Un aspect particulier de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente le groupement



Un autre aspect particulier de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels W représente le groupement



De manière avantageuse, R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, l'atome d'hydrogène, le groupement méthyle ou le groupement éthyle.

Plus particulièrement, W représente le groupement -CO-NH₂, -CO-N(CH₃)₂, -CO-N(CH₂CH₃)₂, -NH-CO-CH₃ ou -N(CH₃)-CO-CH₃.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

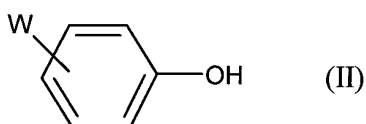
- le 4-[3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-propoxy]benzamide,
- le *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)acétamide,
- le 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N,N*-diméthylbenzamide,
- le 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N,N*-diéthylbenzamide,
- le *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)-*N*-méthylacétamide,
- le 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N*-méthylbenzamide,
- le *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)-2-méthoxyacétamide,

- 5 -

et leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, on préfère plus particulièrement les chlorhydrate et oxalate.

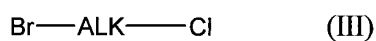
- 5 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



dans laquelle W est tel que défini dans la formule (I),

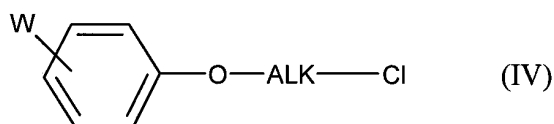
composé de formule (II) sur lequel on condense en milieu basique le composé de formule (III) :

10



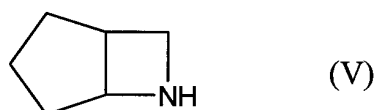
dans laquelle ALK est tel que défini dans la formule (I),

pour obtenir le composé de formule (IV) :

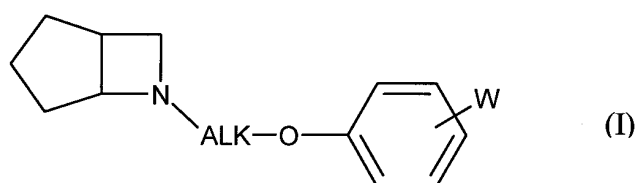


- 15 dans laquelle W et ALK sont tels que définis précédemment, sur lequel on condense le composé de formule (V) :

- 6 -



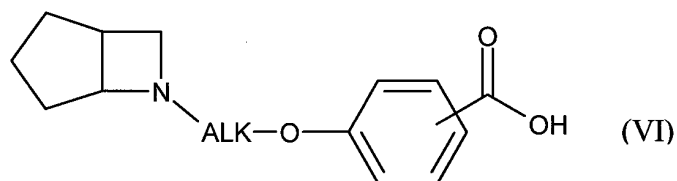
pour conduire au composé de formule (I) tel que défini précédemment :



qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on
 5 le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable
 et dont on sépare éventuellement les isomères optiques selon une technique classique de
 séparation.

Les composés de formules (II), (III) et (V) sont soit commerciaux, soit accessibles à
 l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

10 Alternativement, les composés de formule (VI) :

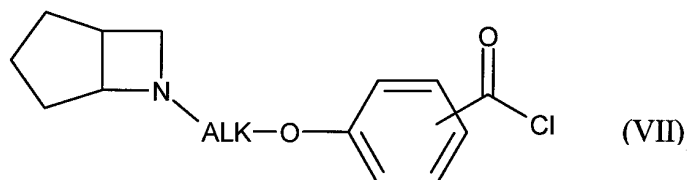


dans lesquels le groupement ALK est tel que défini précédemment,

peuvent être utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a),
 cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement
 15 -CONRR', par couplage avec une amine de formule NHRR', où R et R' ont la même
 signification que dans la formule (I).

- 7 -

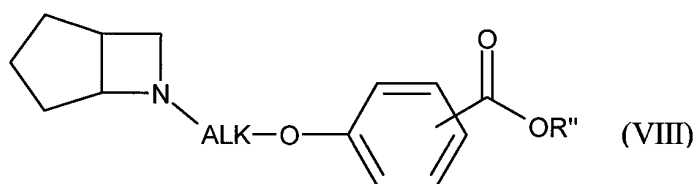
De même, les composés de formule (VII) :



dans lesquels le groupement ALK est tel que défini précédemment,

peuvent être utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a),
 5 cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels W représente un groupement
 -CONRR', par couplage avec une amine de formule NHRR', où R et R' ont la même
 signification que dans la formule (I).

De plus, les composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) pour
 lesquels W représente un groupement -CONRR', peuvent aussi être obtenus par
 10 condensation de l'amine NHRR', où R et R' ont la même signification que dans la formule
 (I), en utilisant les composés de formule (VIII) :

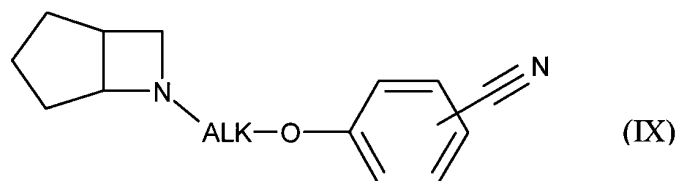


dans lesquels le groupement ALK est tel que défini précédemment et R'' représente un
 groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement benzyle,

15 les composés de formule (VIII) étant préparés *via* l'acide carboxylique (VI) ou le chlorure
 d'acyle (VII) correspondant présentés précédemment :

Enfin, il est également possible d'obtenir les composés de formule (I/a) en hydrolysant des

composés de formule (IX) :



dans lesquels le groupement ALK est tel que défini précédemment.

L'étude pharmacologique des composés de formule (I) a montré qu'ils possédaient des propriétés procognitives en facilitant les processus de mémorisation et d'apprentissage, des propriétés éveillantes, anti-sédatives, anti-hypnotiques, anxiolytiques ainsi que des propriétés antidépressives.

Au niveau neurologique, les composés selon l'invention peuvent être utiles dans le traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral ou aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, les démences à corps de Lewy, les démences frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, les démences vasculaires, la maladie de Huntington, la sclérose en plaques, dans de nouveaux traitements des troubles cognitifs liés aux traumatismes crâniens, mais également dans le traitement des troubles psychocomportementaux associés à ces pathologies tels que les troubles du sommeil, l'apathie et les états anxio-dépressifs.

Au niveau psychiatrique, ces composés peuvent être utiles dans le traitement des troubles de l'humeur, et plus particulièrement le traitement des états anxio-dépressifs, de la schizophrénie et des troubles cognitifs qui lui sont associés, ainsi que dans le traitement des troubles du sommeil, du rythme veille-sommeil et du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels (ADHD). Parmi les troubles du sommeil, on peut citer plus particulièrement la narcolepsie et l'apnée du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant

au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, la fraction massique en principe actif (masse du principe actif sur la masse totale de la composition) est comprise entre 1 et
5 50 %.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les
10 glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,05 mg et 500 mg par 24 heures pour un traitement en 1 à 3 prises par
15 jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés, décrits dans les exemples, ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse...).

A titre d'information, les composés ci-dessous correspondent à des racémates de
20 configuration *cis*. En d'autres termes, ces composés correspondent à des mélanges racémiques de squelettes (1*R*,5*R*)-6-azabicyclo[3.2.0]hept-6-yl et de squelettes (1*S*,5*S*)-6-azabicyclo[3.2.0]hept-6-yl.

Tels que mentionnés dans les exemples ci-dessous, les mélanges racémiques peuvent être
25 séparés pour obtenir les énantiomères purs par des techniques de séparation chirale sur colonne HPLC, par exemple, de type CHIRALCEL OF, CHIRALPACK AS-H ou CHIRALPACK AD-H.

Exemple 1, voie de synthèse A : 4-[3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-propoxy]benzamide

Stade 1 : 4-(3-Chloropropoxy)benzamide

Un mélange constitué de 0,004 mole de 4-hydroxybenzamide, de 0,004 mole de
5 1-bromo-3-chloropropane et de 0,006 mole de carbonate de césium dans 10 ml
d'acétonitrile est chauffé au reflux pendant 5 heures.

Stade 2 : 4-[3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy]benzamide

Dans le milieu réactionnel du Stade 1 à température ambiante sont ajoutées 0,004 mole de
la *cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]heptane, dont la synthèse est décrite dans la publication *J. Chem.*
10 *Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, pp. 1770-1773, et 0,002 mole d'iodure de sodium. Le chauffage
au reflux est ensuite repris pendant 16 heures. Le précipité est filtré, rincé avec de
l'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec. Le résidu est repris dans du dichlorométhane.
Cette solution est extraite avec de la soude, puis de l'eau, avant d'être séchée sur sulfate de
magnésium et concentrée à sec. Le résidu est purifié par technique de chromatographie
15 préparative sur phase Lichroprep RP-18.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>Calculé</i>	70,04	8,08	10,21
<i>Trouvé</i>	70,06	8,11	10,00

20 **Exemple 1, voie B : 4-[3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy]benzamide**

Stade 1 : 4-[3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy]benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en
remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le 4-hydroxybenzamide.

Stade 2 : 4-[3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy]benzamide

25 Le composé obtenu au stade précédent (2,2 g) est mis en solution dans 90 ml d'éthanol et
chauffé à reflux en présence de 5,1 g de KOH pendant 18 heures. Le milieu est versé dans

- 11 -

90 ml d'eau puis concentré à mi-volume sous vide. Le solide obtenu est filtré, rincé avec de l'éther isopropylique, puis séché.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
5 <i>Calculé</i>	70,04	8,08	10,21
<i>Trouvé</i>	69,64	8,01	10,17

Exemple 1, voie C : 4-[3-(cis-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy]benzamide

Stade 1 : 4-{3-(cis-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}benzoate de méthyle

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le 4-hydroxybenzoate de méthyle.

Stade 2 : Acide 4-{3-(cis-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}benzoïque

Un mélange de 3,5 g du composé du Stade 1, de 12,7 ml de soude 2 N et de 8 ml de méthanol est chauffé à reflux pendant une heure. Dans le milieu réactionnel refroidi au bain de glace sont ajoutés 12,7 ml d'HCl 2 N. Le précipité est lavé à l'eau et séché sous vide.

Stade 3 : Chlorure de 4-{3-(cis-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}benzoyle, chlorhydrate

Un mélange de 1,8 g de produit décrit au Stade 2 et de 20 ml de chlorure de thionyle est chauffé à reflux pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, coévaporé deux fois avec du toluène. Le résidu solide est homogénéisé dans l'éther éthylique, filtré et séché sous vide.

Stade 4 : 4-[3-(cis-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy]benzamide

Dans une solution de 1 g de produit décrit au Stade 3 dans le dichlorométhane à 0 °C, sont ajoutés goutte à goutte 4 ml de méthanol ammoniacal 2 N. Le mélange est ensuite agité 1 heure à température ambiante, lavé avec une solution de soude 2 N, puis de l'eau. La

- 12 -

phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le solide obtenu est filtré, rincé avec de l'éther isopropylique, puis séché.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
5 <i>Calculé</i>	70,04	8,08	10,21
<i>Trouvé</i>	69,90	8,05	10,19

Exemple 2 : 4-{2-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)éthoxy}benzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en remplaçant au Stade 1 le 1-bromo-3-chloropropane par le 1-bromo-2-chloroéthane.

10 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>Calculé</i>	69,21	7,74	10,76
<i>Trouvé</i>	68,99	7,71	10,28

Exemple 3 : Oxalate de *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)acétamide

15

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide. Puis, on ajoute 0,36 g d'acide oxalique à 0,40 g du composé ainsi obtenu dans 6 ml d'éthanol. Le produit obtenu est filtré, rincé à l'éther éthylique puis séché sous vide.

20 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>Calculé</i>	60,31	6,92	7,40
<i>Trouvé</i>	60,47	6,71	7,26

Exemple 4 : Oxalate de N-(4-{2-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)éthoxy}phényl)acétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 2 en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide. Puis, on ajoute 0,36 g d'acide
5 oxalique à 0,38 g du composé ainsi obtenu dans 6 ml d'éthanol. Le produit obtenu est filtré, rincé à l'éther éthylique puis séché sous vide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé	59,33	6,64	7,69
10 Trouvé	58,89	6,30	7,51

Exemple 5 : Chlorhydrate de 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N,N*-diméthylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 1, voie de synthèse A, en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxybenzamide par le 4-hydroxy-*N,N*-diméthylbenzamide.
15 Le produit ainsi obtenu est dissous dans 10 ml d'éthanol auxquels sont ajoutés 2 ml d'éther chlorhydrique 2 N. Le produit cristallisé est filtré, rincé avec de l'éthanol et séché sous vide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl-
20 Calculé	63,80	8,03	8,27	10,46
Trouvé	63,22	7,60	7,94	10,42

Exemple 6 : Oxalate de 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N,N*-diéthylbenzamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 3 en remplaçant au Stade 1 le
25 *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide par le 4-hydroxy-*N,N*-diéthylbenzamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé	62,84	7,67	6,66
Trouvé	61,97	7,51	6,74

5 **Exemple 7 : Chlorhydrate de 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N*-méthylbenzamide**

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 5 en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxy-*N,N*-diméthylbenzamide par le 4-hydroxy-*N*-méthylbenzamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	% Cl-
Calculé	62,86	7,76	8,62	10,91
Trouvé	62,58	7,65	8,65	10,87

10 **Exemple 8 : Chlorhydrate de *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)-*N*-méthylacétamide**

15 Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 5 en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxy-*N,N*-diméthylbenzamide par le *N*-(4-hydroxyphényl)-*N*-méthylacétamide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	% Cl-
Calculé	63,80	8,03	8,27	10,46
20 Trouvé	63,47	7,81	8,00	11,09

Exemple 8a : Chlorhydrate de *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)-*N*-méthylacétamide (énantiomère 1)

L'énantiomère 1 a été obtenu par séparation préparative sur colonne chirale CHIRALCEL

- 15 -

OF 60X (600mm 20 μ m)

Exemple 8b : Chlorhydrate de *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy} phényl)-*N*-méthylacétamide (énantiomère 2)

L'énantiomère 2 a été obtenu par séparation préparative sur colonne chirale CHIRALCEL

5 OF 60X (600mm 20 μ m)

Exemple 9 : Chlorhydrate de *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy} phényl)-2-méthoxyacétamide

Le procédé expérimental est identique à celui de l'Exemple 5 en remplaçant au Stade 1 le 4-hydroxy-*N,N*-diméthylbenzamide par le *N*-(4-hydroxyphényl)-2-méthoxyacétamide.

10 Microanalyse élémentaire (pour 1,2 HCl)

	% C	% H	% N	% Cl-
<i>Calculé</i>	59,70	7,57	7,74	11,75
<i>Trouvé</i>	58,19	7,83	6,94	12,07

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Dosages cérébraux de la N^t-Métylhistamine chez la souris NMRI

Cette étude réalisée selon la méthode de Taylor et Coll. (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267), a pour objectif d'évaluer l'activité *ex vivo* des composés de la présente invention en tant qu'antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃. Cette activité est
5 révélée par la mesure, après traitement par voie orale des composés sous étude, des taux centraux de N^t-Métylhistamine, métabolite principal de l'histamine. Une augmentation des concentrations cérébrales de N^t-Métylhistamine signe une augmentation du turn-over de l'histamine par blocage des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

10 Des souris NMRI (18-20 g) sont traitées par voie orale par les composés de la présente invention ou par leur véhicule (20 ml/kg). Une heure après le traitement pharmacologique, les animaux sont sacrifiés, les cerveaux sont prélevés, congelés dans l'azote liquide, pesés et homogénéisés dans HClO₄ 0,1 N à 4 °C. Les homogénats sont centrifugés (15000 g, 17 minutes, 4 °C). Les surnageants sont récupérés et aliquotés. Les aliquotes sont congelés
15 dans l'azote liquide et stockés à -80 °C jusqu'à leur analyse.

La détermination des taux cérébraux de N^t-Métylhistamine est réalisée par électrophorèse capillaire. Les taux tissulaires de N^t-Métylhistamine sont exprimés en µg/g de cerveau frais. La comparaison des taux cérébraux de N^t-Métylhistamine entre les animaux traités par le véhicule (témoins) et les animaux traités par les composés de la présente invention
20 est effectuée par une analyse de variance à un facteur suivie si nécessaire par une analyse complémentaire (test de Dunnett).

Les résultats montrent que les composés de la présente invention sont capables, à la dose de 3 mg/kg PO, d'augmenter de façon significative les concentrations cérébrales endogènes de N^t-Métylhistamine de plus de 100 %.

25 A titre d'exemple, les composés des Exemples 1 et 3, administrés à 3 mg/kg PO,

- 17 -

augmentent les concentrations cérébrales endogènes de N^t-Méthylistamine, respectivement de 125 % et 111 %. Ce résultat indique que les composés de la présente invention sont de puissants antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

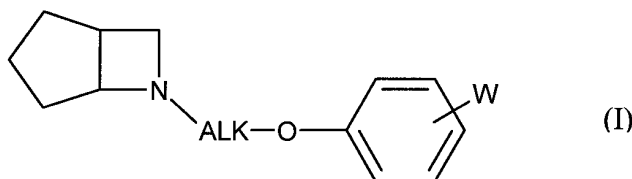
5 **EXEMPLE B : Compositions pharmaceutiques**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg :

	Composé de l'Exemple 1	100 g
	Hydroxypropylcellulose	20 g
	Polyvinylpyrrolidone.....	20 g
10	Amidon de blé	150 g
	Lactose.....	900 g
	Stéarate de magnésium	30 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 ♦ ALK représente une chaîne alkylène,

♦ W représente un groupement $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \\ \text{R}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{---C---R} \\ \parallel \\ \text{O} \\ | \\ \text{N---R}' \end{array}$

où R et R' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy et alkoxy,

10 étant entendu que :

- le terme alkylène désigne un radical bivalent, linéaire ou ramifié, contenant de 2 à 6 atomes de carbone,

- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,

15 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels le groupement W est situé en position para.

- 19 -

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels ALK représente un radical bivalent linéaire contenant de 2 à 6 atomes de carbone, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

5 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels ALK représente un groupement propylène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement $\begin{array}{c} \text{---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---N---R}$, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels

10 d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement $\begin{array}{c} \text{---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---N---R}$, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels

d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R et R' représentent, 15 indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement éthyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un groupement -CO-NH₂, -CO-N(CH₃)₂, -CO-N(CH₂CH₃)₂, -NH-CO-CH₃ ou 20 -N(CH₃)-CO-CH₃, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

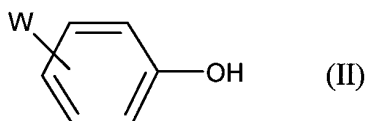
- le 4-[3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-propoxy]benzamide,
- le *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)acétamide,

- 20 -

- le 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N,N*-diméthylbenzamide,
 - le 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N,N*-diéthylbenzamide,
 - le *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)-*N*-méthylacétamide,
- 5
- le 4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}-*N*-méthylbenzamide,
 - le *N*-(4-{3-(*cis*-6-aza-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)propoxy}phényl)-2-méthoxyacétamide,

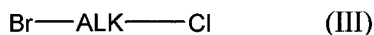
et leurs énantiomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

- 10 **10.** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



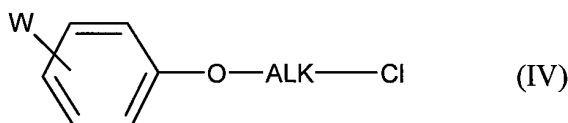
dans laquelle W est tel que défini dans la revendication 1,

- 15 composé de formule (II) sur lequel on condense en milieu basique le composé de formule (III) :



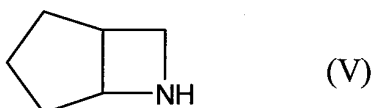
dans laquelle ALK est tel que défini dans la formule (I),

pour obtenir le composé de formule (IV) :

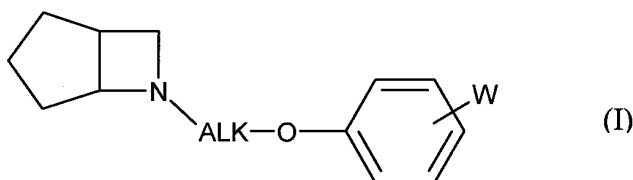


- 21 -

dans laquelle W et ALK sont tels que définis précédemment,
sur lequel on condense le composé de formule (V) :



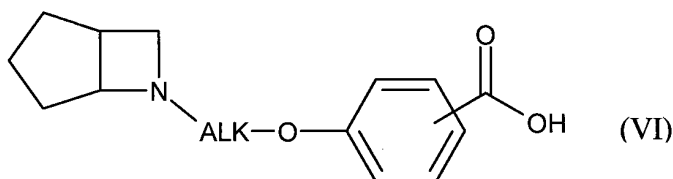
pour conduire au composé de formule (I) tel que défini précédemment :



5

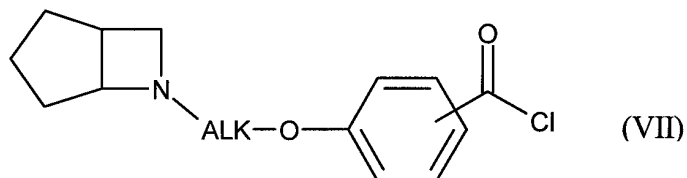
qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères optiques selon une technique classique de séparation.

10 **11.** Composés de formule (VI) suivante :



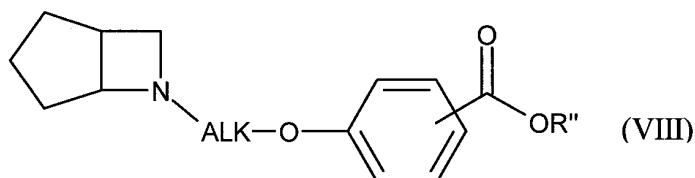
dans lesquels le groupement ALK est tel que défini dans la revendication 1,
utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particulier
des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un
15 groupement -CONRR', étant donné que W, R et R' sont tels que définis dans la
revendication 1.

12. Composés de formule (VII) suivante :



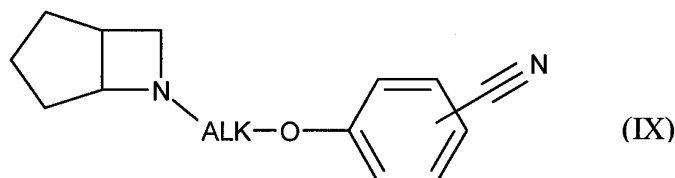
dans lesquels le groupement ALK est tel que défini dans la revendication 1,
utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particulier
5 des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un
groupement -CONRR', étant donné que W, R et R' sont tels que définis dans la
revendication 1.

13. Composés de formule (VIII) suivante :



10 dans lesquels le groupement ALK est tel que défini dans la revendication 1 et R'' est un
groupe alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement benzyle,
utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particulier
des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un
groupement -CONRR', étant donné que W, R et R' sont tels que définis dans la
15 revendication 1.

14. Composés de formule (IX) suivante :



dans lesquels le groupement ALK est tel que défini dans la revendication 1,
utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I/a), cas particulier
5 des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels W représente un
groupement -CONRR', étant donné que W, R et R' sont tels que définis dans la
revendication 1.

15. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé
de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un de ses sels d'addition
10 à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables, seul ou en combinaison avec un
ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 utiles pour le traitement des
troubles cognitifs et psychocomportementaux liés au vieillissement cérébral, aux maladies
neurodégénératives ou aux traumatismes crâniens.

15 17. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles pour le traitement des
troubles cognitifs et psychocomportementaux associés à la maladie d'Alzheimer, la
maladie de Parkinson, la maladie de Pick, les démences à corps de Lewy, les démences
frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, les démences vasculaires, la
maladie de Huntington, et la sclérose en plaques.

20 18. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles pour le traitement des
troubles psychocomportementaux tels que les troubles du sommeil, l'apathie et les états
anxio-dépressifs.

- 19.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 utiles pour le traitement des troubles de l'humeur, des états anxio-dépressifs, de la schizophrénie et des troubles cognitifs qui lui sont associés, ainsi que dans le traitement des troubles du sommeil, du rythme veille-sommeil et du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels.
- 5 **20.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 19 utiles pour le traitement des troubles du sommeil tels que la narcolepsie, les hypersomnies survenant lors du syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, ainsi que les somnolences diurnes.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 731853
FR 0905954

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 2005/089747 A1 (SERVIER LAB [FR]; CASARA PATRICK [FR]; CHOLLET ANNE-MARIE [FR]; DHAINA) 29 septembre 2005 (2005-09-29) * revendications 1-36 *	1-20	C07D205/12 A61K31/397 A61P25/00
Y	BERLIN M ET AL: "Recent advances in the development of histamine H3 antagonists" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS, ASHLEY PUBLICATIONS, LONDON, GB, vol. 17, no. 6, 1 juin 2007 (2007-06-01), pages 675-687, XP002468038 ISSN: 1472-8222 * figure 1; composé 15 *	1-20	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 juillet 2010		Schuemacher, Anne	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0905954 FA 731853**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 06-07-2010

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005089747 A1	29-09-2005	AR 047685 A1	01-02-2006
		AT 389398 T	15-04-2008
		AU 2005224129 A1	29-09-2005
		BR PI0507830 A	10-07-2007
		CA 2555216 A1	29-09-2005
		CN 1921848 A	28-02-2007
		CN 101230033 A	30-07-2008
		DE 602005005456 T2	09-04-2009
		DK 1720544 T3	21-07-2008
		EA 200601512 A1	27-02-2007
		EP 1720544 A1	15-11-2006
		ES 2303233 T3	01-08-2008
		FR 2866647 A1	26-08-2005
		HR 20080184 T3	31-05-2008
		JP 2007523135 T	16-08-2007
		KR 20060114382 A	06-11-2006
		PT 1720544 E	08-05-2008
		US 2007197625 A1	23-08-2007
ZA 200606558 A	30-01-2008		
