

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 septembre 2012 (13.09.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/120206 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/000080
- (22) Date de dépôt international :
7 mars 2012 (07.03.2012)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
11/00682 8 mars 2011 (08.03.2011) FR
- (71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR). EGIS GYOYSZERGYAR NYRT [HU/HU]; Kereszturi ut 30-38, H-1106 Budapest (HU).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LING, István [HU/HU]; Álmos verér út. 44, H-1141 Budapest (HU). BARKÓCZY, József [HU/HU]; Szirom u. 4-6/B, H-1016-Budapest (HU). ANTONI, Ferenc [HU/GB]; 12 Greenbank Rise, Edinburgh EH10 5RW (GB). GACSA-LYI, István [HU/HU]; Baross u. 67, H-1201 Budapest (HU). LÉVAY, György [HU/HU]; Gábor Áron u. 10, H-2092 Budakeszi (HU). SPEDDING, Michael [GB/FR]; 6, rue Ampère, F-78110 Le Vesinet (FR). HÁRSING László [HU/HU]; Dembinsky u. 8, H-1071 Budapest (HU).
- (74) Représentant commun : LES LABORATOIRES SERVIER; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

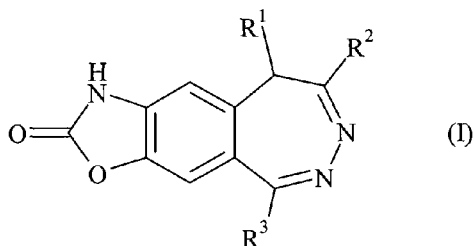
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : NOVEL DIHYDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DIHYDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

Composés de formule (I) :



(57) Abstract : The invention relates to compounds having formula (I), in which: R¹ represents a hydrogen atom or an alkyl group; R² represents an alkyl group; and R³ represents an aryl or heteroaryl group. The invention also relates to drugs containing same.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) : dans laquelle : > R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle; > R² représente un groupement alkyle; > R³ représente un groupement aryle ou hétéroaryle;



WO 2012/120206 A1

**NOUVEAUX DERIVES DIHYDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés 1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo
5 [4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one, leur procédé de préparation, et les compositions
pharmaceutiques qui les contiennent.

L'acide γ -amino-butérique (ou GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du
système nerveux central des mammifères. Dans le prosencéphale, le GABA est
principalement synthétisé par les interneurons qui coordonnent les circuits neuronaux
10 complexes *via* les récepteurs GABA_A et GABA_B. Les récepteurs GABA_A sont des canaux
chlorures hétéropentamériques ionotropes, comprenant des sous-unités protéiniques α
(6 gènes), β (3 gènes), et γ (3 gènes) dans un rapport 2:2:1.

Les benzodiazépines améliorent l'action du GABA sur les récepteurs GABA_A en
interagissant sur les sites de liaison modulateurs. Les benzodiazépines agonistes non-
15 sélectives provoquent des effets sédatif, hypnotique, anxiolytique, anti-convulsivant,
amnésique, anti-nociceptif et myorelaxant.

Les expériences génétiques de knock-in ont montré que la sous-unité α_1 est responsable
des effets sédatifs tandis que la sous-unité α_2 et peut-être α_3 sont responsables des effets
anxiolytiques des benzodiazépines agonistes. Les ligands des sites de liaisons des
20 benzodiazépines qui produisent les effets contraires *via* la réduction de l'activation du
récepteur GABA_A induite par le GABA sont appelés « agonistes inverses ». Ces composés
montrent une activité bénéfique contre les désordres cognitifs ; cependant, des effets
indésirables proconvulsivants et anxiogènes ont empêché la poursuite d'études cliniques
plus approfondies de ces composés.

25 Les fonctions du récepteur GABA_A contenant la sous-unité α_5 sont moins bien définies.
Chez la souris, la délétion ou la réduction du nombre de récepteurs GABA_A contenant la
sous-unité α_5 est associée à une amélioration des fonctions cognitives. De plus, le
traitement par un agoniste inverse sélectif α_5 produit un effet procognitif amélioré dans

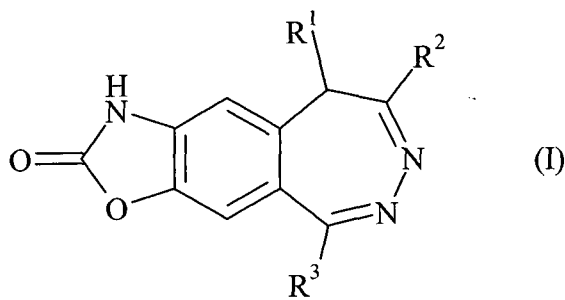
- 2 -

plusieurs modèles de rongeurs, tandis que, chez l'homme, il a été observé un effet procognitif sur le déficit de la mémoire induit par l'alcool.

Il existe un important besoin non-satisfait dans le traitement des déficits cognitifs associés à différentes maladies liées à l'âge, à des maladies neurodégénératives ou vasculaires, ou encore à la schizophrénie. Les traitements actuels contre la maladie d'Alzheimer, pathologie ayant la plus forte prévalence, sont basés soit sur l'inhibition de la cholinestérase (e.g. donepezil), soit sur l'antagonisme NMDA (memantine). Cependant, les inhibiteurs de la cholinestérase possèdent un grand nombre d'effets indésirables liés au mécanisme d'action tandis que l'efficacité réelle de la memantine est limitée. Par conséquent, il est particulièrement intéressant de disposer de nouvelles thérapies ayant une plus grande efficacité et une meilleure tolérabilité.

Les composés de cette invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, possèdent des propriétés particulièrement intéressantes en se fixant sélectivement sur un sous-type récepteuriel du GABA_A et en diminuant les effets du GABA.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié ;
- R² représente un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié ;

➤ R³ représente un groupement aryle ou hétéroaryle ;

leurs isomères de position, leurs énantiomères, leurs diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs solvates, leurs complexes et leurs adduits.

- 5 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, acétique, trifluoroacétique, lactique, malonique, succinique, glutamique, fumarique, maléique, phosphorique, citrique, oxalique, méthane sulfonique, benzène sulfonique, para-toluènesulfonique, camphorique, etc...

Par groupement aryle, on entend un groupement naphthyle, éventuellement substitué par un
10 ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ; un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement carboxy ; un groupement alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement hydroxy ; un
15 groupement cyano ; un groupement nitro ; un groupement aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; ou un groupement amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement bicyclique ou tricyclique dans
20 lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant de 1 à 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ; un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ;
25 un groupement alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement carboxy ; un groupement alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement hydroxy ; un groupement cyano ; un groupement nitro ; un groupement aminocarbonyle non-substitué

- 4 -

ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; ou un groupement amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Dans les composés de formule (I), R^1 représente préférentiellement un atome d'hydrogène.

- 5 De manière avantageuse, les composés de formule (I) sont les composés pour lesquels R^2 représente un groupement méthyle.

Le groupement R^3 représente préférentiellement le groupement hétéroaryle.

- Plus particulièrement, les composés de formule (I) préférés sont les composés pour lesquels R^3 représente un groupement aromatique bicyclique comportant de 1 à 3
- 10 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ; un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; un groupement alkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ;
- 15 carboxy ; un groupement alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; un groupement hydroxy ; un groupement cyano ; un groupement nitro ; un groupement aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; ou un groupement amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

- 20 Les composés de formule (I) préférés sont les composés pour lesquels R^3 représente un groupement benzothiényl, benzofuranyl ou quinolinyl, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C_1-C_4) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

- 25 D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R^3 représente un groupement 1-benzothiényl ou 6-quinolinyl, éventuellement substitué par un ou plusieurs

- 5 -

groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

5. Une autre possibilité avantageuse consiste en ce que R³ représente un groupement 1-benzothiényl, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

10 Le groupement R³ représente un groupement 1-benzothién-2-yl, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Les substitutions préférées du groupement hétéroaryle sont l'atome d'halogène tel que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode et, plus particulièrement, le fluor ou le chlore ; le groupement trifluorométhyle ; ou le groupement méthyle.

15 Les composés préférés de l'invention sont le :

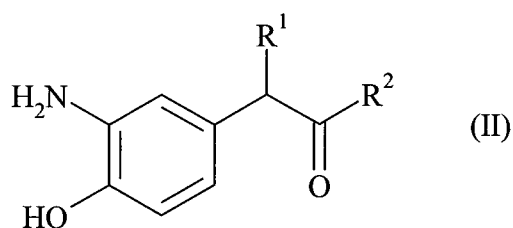
- 5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 8-méthyl-5-(6-quinoliny)-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 20 • 5-(1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 5-(5-chloro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 5-[3-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-
- 25 [1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 8-méthyl-5-[4-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;

- 6 -

- 5-(6-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 5-(7-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one.

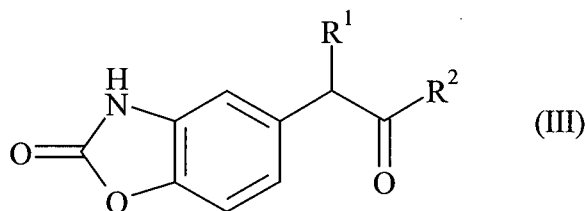
5 Les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ainsi que les solvates, les complexes et les adduits des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

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 un composé de formule (II) :



dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis dans la formule (I),

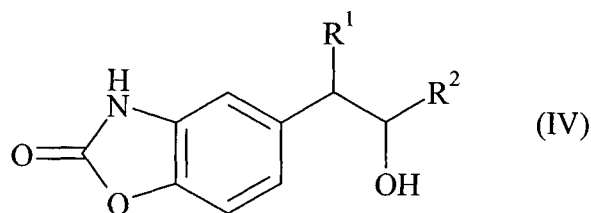
composé de formule (II), sous forme libre ou salifiée, qui est ensuite soumis à une réaction de cyclisation en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis dans la formule (I),

- 7 -

qui est mis en réaction avec un agent réducteur pour conduire au composé de formule (IV) :



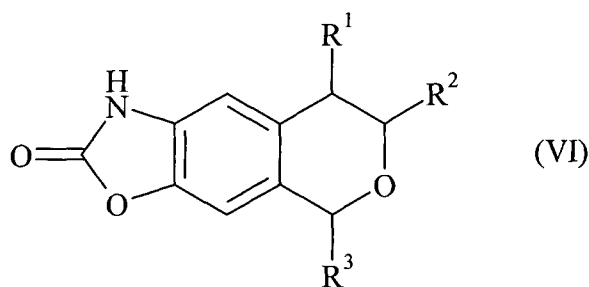
dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

5 qui subit ensuite l'action du composé de formule (V) :



dans laquelle R^3 est tel que défini dans la formule (I),

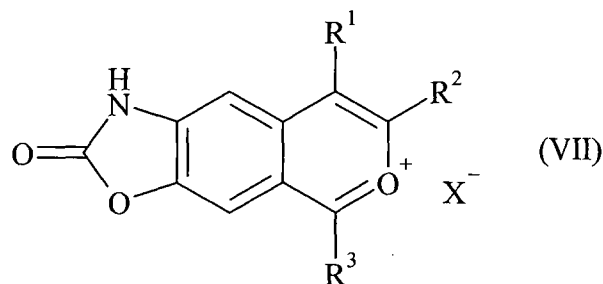
pour conduire au composé de formule (VI) :



10 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est ensuite soumis à l'action d'un agent oxydant, suivie de la formation d'un sel, pour conduire au composé de formule (VII) :

- 8 -

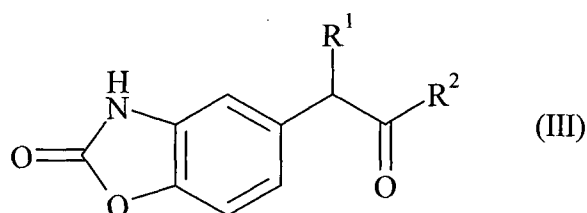


dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I) et X représente un contre-ion tel que ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

qui subit ensuite l'action de l'hydrazine pour conduire au composé de formule (I),

- 5 composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

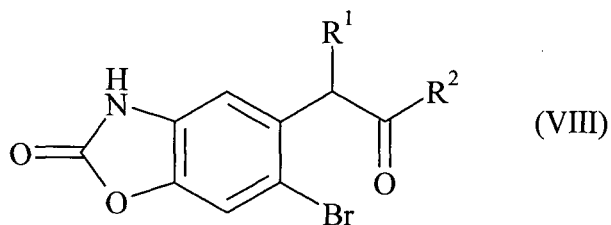
- 10 Une variante avantageuse concerne le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (III) :



dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

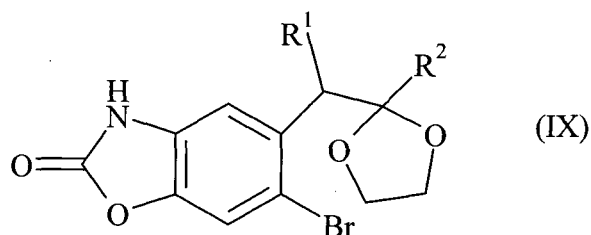
qui est soumis à une réaction de bromation pour conduire au composé de formule (VIII) :

- 9 -



dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment,

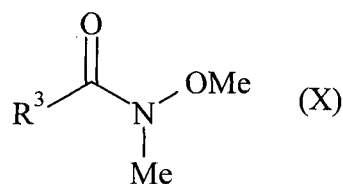
qui subit une étape de protection du groupement carbonyle pour conduire au composé de formule (IX) :



5

dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment,

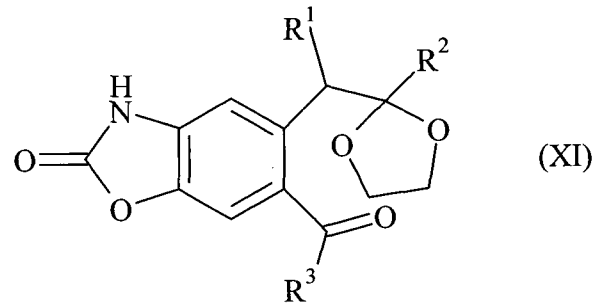
qui subit ensuite l'action du composé de formule (X) :



dans laquelle R^3 est tel que défini dans la formule (I),

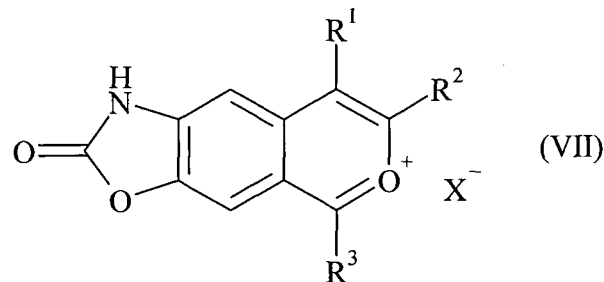
10 pour conduire au composé de formule (XI) :

- 10 -



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui subit ensuite une réaction de cyclisation pour conduire au composé de formule (VII) :



- 5 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I) et X représente un contre-ion tel que ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

qui est ensuite soumis à l'action de l'hydrazine pour conduire composé de formule (I),

- composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide
 10 pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

Les composés de formule (II), (V) et (X) sont commerciaux ou aisément accessibles à l'homme du métier par des réactions de chimie classiques ou décrites dans la littérature.

- Les composés de la présente invention sont sélectifs de la sous-unité α_5 du récepteur
 15 GABA_A et diminuent les effets du neurotransmetteur GABA, qui les rendent utiles dans le

traitement ou la prévention des maladies psychiatriques et neurologiques caractérisées par des déficits cognitifs, telles que la schizophrénie, la dépression unipolaire, la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, les maladies du spectre autistique, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington.

5 D'autres indications thérapeutiques possibles sont liées à différents états d'anxiété tels que l'anxiété généralisée, la panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de stress post-traumatique et les troubles bipolaires. Les composés de l'invention peuvent être utiles dans les traitement des séquelles d'un accident vasculaire cérébral et des séquelles d'un traumatisme cérébral, rachidien ou médullaire.

10 Les composés seront utilisés de préférence dans le traitement ou la prévention de la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire telle qu'une démence des suites d'un accident vasculaire cérébral, la maladie d'Huntington et le syndrome de Down.

L'invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou
15 plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations
20 injectables, et les suspensions buvables.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être nasale, rectale, parentérale ou orale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 1000 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

25 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles (dont la RMN du proton : ls = large singulet ; s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; dd = doublet dédoublé ; m = multiplet).

Les préparations décrites ci-dessous conduisent à des produits de départ utilisés lors de la synthèse des composés de l'invention.

Préparation 1: 5-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

Stade A: 5-(2-oxopropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

5. A une solution de chlorhydrate de (3-amino-4-hydroxyphényl)acétone (préparé selon EP 101 223 ; *Chemistry Letters* 1980, 1, 85-88 ; ou *J. Org. Chem.* 1951, 16, 221-224) (250 mmol) dans le tétrahydrofurane (509 mL), est ajouté le 1,1'-carbonyldiimidazole (48,25 g ; 290 mmol) et le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, le précipité est filtré et le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle (400 mL), la solution est lavée avec une solution aqueuse de HCl 5 % (2 x 200 mL) et avec de la saumure (2 x 200 mL), puis la phase organique est concentrée sous vide pour donner le produit du titre sous forme d'un solide.

Point de fusion: 115-116 °C

- 15 Stade B: 5-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

A une solution du produit du Stade précédent (180 mmol) dans l'acétate d'éthyle (352 mL) et l'eau (120 mL), est ajouté en plusieurs fois le borohydrure de sodium (2,1 g ; 550 mmol) pendant 20 minutes à 0-10 °C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à ce que la réaction soit complète. Le mélange est ensuite traité par une solution aqueuse de HCl 10 % jusqu'à pH = 2 et, après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 90 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. Le résidu solide est mis en suspension dans l'éther diisopropylique puis filtré pour donner le produit du titre sous forme d'un solide.

- 25 Point de fusion: 133-134 °C

Préparation 2 : 5-(1-éthyl-2-hydroxypropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans la Préparation 1, en utilisant comme réactif de départ le chlorhydrate de 3-(3-amino-4-hydroxyphényl)-2-pentanone à la place du chlorhydrate de 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)acétone.

5 *Point de fusion* : 107-109 °C

Préparation 3 : 5-[1-(1-hydroxyéthyl)butyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

Le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile selon le procédé décrit dans la Préparation 1, en utilisant comme réactif de départ le chlorhydrate de 2-amino-4-[1-(1-hydroxyéthyl)butyl]phénol à la place du chlorhydrate de 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)acétone.

10

Préparation 4 : 5-(2-hydroxybutyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans la Préparation 1, en utilisant comme réactif de départ le chlorhydrate de 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)-2-butanone à la place du chlorhydrate de 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)acétone.

15 *Point de fusion* : 117-119 °C

EXEMPLE 1 : 8-méthyl-5-(2-naphtyl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3] benzodiazépin-2-one

Stade A : 7-méthyl-5-(2-naphtyl)-1,5,7,8-tétrahydro-2H-isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-2-one

20 A une suspension du composé de la Préparation 1 (97,0 mmol) et du 2-naphtaldéhyde (94,3 mmol) dans l'acétate d'éthyle (180 mL), est ajoutée une solution anhydre de HCl 15 % dans l'acétate d'éthyle (90 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à

- 15 -

**EXEMPLE 2 : 5-(1-benzofuran-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h]
[2,3]benzodiazépin-2-one**

Stade A : 6-bromo-5-(2-oxopropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

A une solution du composé de la Préparation 1 (52 mmol) dans le méthanol (150 mL), est
5 ajouté le *N*-bromosuccinimide (9,8 g ; 55 mmol) en petites portions à 0-10 °C. Le mélange
est agité pendant une heure supplémentaire puis évaporé sous vide. Le résidu obtenu est
dissous dans l'acétate d'éthyle (250 mL), et la phase organique est lavée avec une solution
aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 5 % (4 x 50 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée
sous vide pour donner le produit attendu sous forme d'une solide.

10 Point de fusion : 160-162 °C

Stade B : 6-bromo-5-[(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-
one

Un mélange du produit du Stade précédent (14,7 g ; 54 mmol), d'éthylène glycol
(13,6 mL ; 243 mmol), d'acide *para*-toluène-sulfonique (1 g ; 5 mmol) et de toluène
15 (300 mL) est porté au reflux en utilisant un *Dean-Stark* pendant 6 heures. La solution est
refroidie à température ambiante puis versée dans de l'acétate d'éthyle (300 mL). La phase
organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 5 %
(100 mL), de saumure (100 mL), puis séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le résidu
est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant :
20 dichlorométhane/acétate d'éthyle) pour donner le produit du titre sous forme solide.

Point de fusion : 117-119 °C

Stade C : 6-(1-benzofuran-2-ylcarbonyl)-5-[(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)méthyl]-
1,3-benzoxazol-2(3H)-one

Une solution de *n*-butyllithium 2.5 M dans l'hexane (10,5 mL ; 2.6 mmol) est ajoutée
25 goutte à goutte à une solution du produit du Stade précédent (3,1 g ; 10 mmol) dans le
tétrahydrofurane (120 mL) à -78 °C. Le mélange réactionnel est ensuite porté à -35 °C,

- 16 -

agité pendant 30 minutes, puis le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide (16,5 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à -35°C pendant 1,5 heures supplémentaires, puis est versé dans une solution saturée en chlorure d'ammonium (150 mL). Après ajout d'acétate d'éthyle (150 mL), la phase organique est lavée à la saumure (100 mL), séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle) pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : $213-215^{\circ}\text{C}$

Stade D : Perchlorate de 5-(1-benzofuran-2-yl)-7-méthyl-2-oxo-1H,2H-
isochroméno[6,7-d][1,3]oxazol-6-ium

A une suspension du produit du Stade précédent dans l'acétate d'éthyle au reflux (460 mL), est ajouté l'acide perchlorique 70 % (5,87 mL ; 67,5 mmol). Le reflux est maintenu pendant 60 minutes supplémentaires sous forte agitation. Après refroidissement à température ambiante, les cristaux obtenus sont filtrés et séchés pour donner le produit attendu.

Point de fusion : $318-320^{\circ}\text{C}$

Step E : 5-(1-benzofuran-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h]
[2,3]benzodiazépin-2-one

A une solution du produit du Stade précédent (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL), est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié au reflux dans l'acétonitrile.

Point de fusion : $290-292^{\circ}\text{C}$

EXEMPLE 3 : 5-(5-chloro-3-méthyl-1-benzofuran-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 en utilisant le 5-chloro-*N*-méthoxy-*N*,3-diméthyl-1-benzofuran-2-carboxamide à la place du *N*-méthoxy-
5 *N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide.

Point de fusion : 297-298 °C

EXEMPLE 4 : 8-méthyl-5-(2-quinoliny)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

A une solution de perchlorate de 7-méthyl-2-oxo-5-(2-quinoliny)-1*H*,2*H*-
10 isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A à D décrits dans l'Exemple 2 en utilisant le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-2-quinolinecarboxamide à la place du *N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL), est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température
15 ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol) pour donner le produit du titre.

Point de fusion : 304-306 °C

20 **EXEMPLE 5 : 8-méthyl-5-(6-quinoliny)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

A une suspension de perchlorate de 7-méthyl-2-oxo-5-(6-quinoliny)-1*H*,2*H*-
isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A à D décrits dans l'Exemple 2 en utilisant le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-quinolinecarboxamide à la place du
25 *N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL) est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température

- 18 -

ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par cristallisation dans un mélange diméthylformamide/méthanol.

Point de fusion: 302-304 °C

5 *Analyse spectroscopique de RMN ¹H (500 MHz, DMSO, δ en ppm)*: 12,05 (ls, 1H); 8,95 (dd, 1H, J = 4,2 et 1,7 Hz); 8,44 (dd, 1H, J = 8,3 et 1,7 Hz); 8,09 (m, 3H); 7,57 (dd, 1H, J = 8,3 et 4,2 Hz); 7,29 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 3,64 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,89 (d, 1H, J = 12,2 Hz); 2,10 (s, 3H).

**EXEMPLE 6 : 5-(1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h]
10 [2,3]benzodiazépin-2-one**

A une solution de 5-(1-benzothiényl)-7-méthyl-1,5,7,8-tétrahydro-2H-isochroméno
[6,7-d][1,3]oxazol-2-one (67,5 mmol), obtenu selon le Stade A décrit dans l'Exemple 1 en
utilisant le 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde, dans l'acétone
(490 mL), est ajouté goutte à goutte le réactif de Jones (88,63 mL; 236 mmol) à 0-10 °C
15 pendant 40 minutes. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à ce que la
réaction se termine, puis est versé dans de l'eau glacée (2200 mL). Le précipité est filtré,
lavé à l'eau (5 x 50 mL), séché puis mis directement en réaction dans l'étape suivante. A
une suspension en produit sec dans l'acétate d'éthyle au reflux (460 mL), est ajouté l'acide
perchlorique 70 % (5,87 mL; 67,5 mmol). Le reflux est maintenu pendant 60 minutes
20 supplémentaires sous forte agitation. Après refroidissement à température ambiante, le
produit brut est isolé puis mis en suspension dans le 2-propanol (434 mL) et l'hydrazine
hydratée (6,17 mL; 127 mmol) est ensuite ajoutée sous forte agitation à température
ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les
cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL)
25 pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est mis au reflux dans
l'acétonitrile pendant 30 minutes. Après isolation et séchage, le produit du titre est obtenu.

Point de fusion: 338-340 °C

30 *Analyse spectroscopique de RMN ¹H (500 MHz, DMSO, δ en ppm)*: 12,10 (ls, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,28 (s, 1H); 3,61 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,86 (d, 1H, J = 12,2 Hz); 2,08 (s, 3H).

EXEMPLE 7 : 5-(3-chloro-4-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-chloro-4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 Point de fusion : 295-297 °C

EXEMPLE 8 : 5-(3-chloro-6-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

A une suspension de perchlorate de 5-(3-chloro-6-fluoro-1-benzothiényl)-7-méthyl-2-oxo-1*H*,2*H*-isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A et B décrits dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-chloro-6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL) est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par cristallisation dans un mélange diméthylformamide/méthanol.

15 Point de fusion : 276-278 °C

EXEMPLE 9 : 5-[3-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl]-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

20 Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 322-323 °C

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (500 MHz, DMSO, δ en ppm) : 12,02 (*ls*, 1*H*) ; 8,52 (*d*, 1*H*, *J* = 8,1 Hz) ; 7,99 (*d*, 1*H*, *J* = 7,5 Hz) ; 7,72 (*t*, 1*H*, *J* = 7,9 Hz) ; 7,31 (*s*, 1*H*) ; 7,30 (*s*, 1*H*) ; 3,77 (*d*, 1*H*, *J* = 12,5 Hz) ; 2,85 (*d*, 1*H*, *J* = 12,3 Hz) ; 2,13 (*s*, 3*H*).

**EXEMPLE 10 : 8-méthyl-5-(3-méthyl-1-benzothién-2-yl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 *Point de fusion* : 301-303 °C

**EXEMPLE 11 : 8-méthyl-5-[3-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-1,9-
dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du
10 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 313-315 °C

**EXEMPLE 12 : 8-méthyl-5-[3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-1,9-
dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
15 3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 301-303 °C

**EXEMPLE 13 : 8-méthyl-5-[3-méthyl-6-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-1,9-
dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

20 Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-6-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 303-305 °C

EXEMPLE 14 : 8-méthyl-5-[3-méthyl-7-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-7-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 292-294 °C

EXEMPLE 15 : 5-(3-éthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-éthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 293-295 °C

EXEMPLE 16 : 5-(3-éthyl-4-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

A une suspension de perchlorate de 5-(3-éthyl-4-fluoro-1-benzothiényl)-7-méthyl-2-oxo-1H,2H-isochroméno[6,7-d][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A et B décrits dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-éthyl-4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL) est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétonitrile) pour donner le produit du titre.

Point de fusion : 297-299 °C

EXEMPLE 17 : 5-(3-éthyl-4,7-difluoro-1-benzothiène-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 8 en utilisant le 3-éthyl-4,7-difluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 3-chloro-6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 270-272 °C

EXEMPLE 18 : 8-méthyl-5-(3-propyl-1-benzothiène-2-yl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

A une suspension de perchlorate de 5-(3-propyl-1-benzothiène-2-yl)-7-méthyl-2-oxo-1*H*,2*H*-isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A et B décrits dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-propyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL) est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) pour donner le produit du titre.

Point de fusion : 307-308 °C

EXEMPLE 19 : 5-(3-butyl-1-benzothiène-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 18 en utilisant le 3-butyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 3-propyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 278-280 °C

EXEMPLE 20 : 8-méthyl-5-[3-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 Point de fusion: 260-262 °C

EXEMPLE 21 : 5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Stade A : *Perchlorate de 5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-7-méthyl-2-oxo-1H,2H-isochroméno[6,7-d][1,3]oxazol-6-ium*

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les Stades A et B de l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde, ou selon le procédé décrit dans les Stades A à D de l'Exemple 2 en utilisant le 4-fluoro-*N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzothiophène-2-carboxamide à la place de la *N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide.

15 Point de fusion: 278-280 °C

Stade B : *5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one*

Le produit attendu est obtenu à partir du composé du Stade précédent selon le procédé décrit dans le Stade C de l'Exemple 1.

20 Point de fusion: 394-396 °C

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (500 MHz, DMSO, δ en ppm) : 12,06 (*ls*, 1H) ; 7,86 (*d*, 1H, *J* = 8,1 Hz) ; 7,74 (*s*, 1H) ; 7,45 (*m*, 1H) ; 7,45 (*s*, 1H) ; 7,28 (*s*, 1H) ; 7,21 (*dd*, 1H, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 10,4 Hz) ; 3,62 (*d*, 1H, *J* = 12,3 Hz) ; 2,85 (*d*, 1H, *J* = 12,2 Hz) ; 2,08 (*s*, 3H).

EXEMPLE 22 : 5-(4-fluoro-3-méthyl-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 *Point de fusion* : 321-323 °C

EXEMPLE 23 : 9-éthyl-5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le composé de la Préparation 2 à la place du composé de la Préparation 1.

10

Point de fusion : 291-292 °C

EXEMPLE 24 : 5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-9-propyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans les Stades A et B de l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le composé de la Préparation 3 à la place du composé de la Préparation 1, suivi du procédé décrit dans l'Exemple 18.

15

Point de fusion : 299-300 °C

EXEMPLE 25 : 5-(4-fluoro-3-méthyl-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-9-propyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

20

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le composé de la Préparation 3 à la place du composé de la Préparation 1.

Point de fusion : 269-271 °C

EXEMPLE 26 : 5-(4-fluoro-7-iodo-1-benzothi en-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-7-iodo-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 *Point de fusion* : 324-326  C

EXEMPLE 27 : 5-(4-chloro-1-benzothi en-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 4-chloro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

10

Point de fusion : 333-335  C

EXEMPLE 28 : 5-(4-chloro-3-méthyl-1-benzothi en-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-chloro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

15

Point de fusion : 305-307  C

EXEMPLE 29 : 5-(4-bromo-1-benzothi en-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-bromo-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

20

Point de fusion : 336-338  C

**EXEMPLE 30 : 5-(4-iodo-1-benzothi en-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-iodo-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 Point de fusion : 326-328  C

**EXEMPLE 31 : 8-méthyl-5-[4-(trifluorométhyl)-1-benzothi en-2-yl]-1,9-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

10 Point de fusion : 343-345  C

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (500 MHz, DMSO, à en ppm) : 12,12 (ls, 1H) ; 8,38 (d, 1H, J = 8,1 Hz) ; 7,80 (d, 1H, J = 7,4 Hz) ; 7,70 (s, 1H) ; 7,61 (t, 1H, J = 7,8 Hz) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,29 (s, 1H) ; 3,64 (d, 1H, J = 12,3 Hz) ; 2,88 (d, 1H, J = 12,3 Hz) ; 2,09 (s, 3H).

**EXEMPLE 32 : 5-(5-chloro-1-benzothi en-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one**

15

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 5-chloro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 322-324  C

20 Analyse spectroscopique de RMN ¹H (500 MHz, DMSO, à en ppm) : 12,11 (ls, 1H) ; 8,03 (d, 1H, J = 8,7 Hz) ; 7,95 (d, 1H, J = 2,1 Hz) ; 7,68 (s, 1H) ; 7,52 (s, 1H) ; 7,44 (dd, 1H, J1 = 2,1 Hz, J2 = 8,5 Hz) ; 7,38 (s, 1H) ; 3,62 (d, 1H, J = 12,5 Hz) ; 2,86 (d, 1H, J = 12,2 Hz) ; 2,08 (s, 3H).

EXEMPLE 33 : 5-(5-chloro-3-méthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 5-chloro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 310-312 °C

EXEMPLE 34 : 5-(5-fluoro-3-méthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 5-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 291-292 °C

EXEMPLE 35 : 8-méthyl-5-[5-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 5-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 282-284 °C

EXEMPLE 36 : 5-(6-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 345-347 °C

EXEMPLE 37 : 5-(6-fluoro-3-méthyl-1-benzothièn-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 6-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 *Point de fusion*: 286-288 °C

EXEMPLE 38 : 8-méthyl-5-[6-(trifluorométhyl)-1-benzothièn-2-yl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 6-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

10

Point de fusion: 329-331 °C

EXEMPLE 39 : 2-(8-méthyl-2-oxo-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-5-yl)-1-benzothiophène-6-carbonitrile

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 2-formyl-1-benzofuran-6-carbonitrile à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

15

Point de fusion: 388-390 °C

EXEMPLE 40 : 5-(7-fluoro-1-benzothièn-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

20

Point de fusion: 324-326 °C

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (500 MHz, DMSO, δ en ppm): 12,09 (bs, 1H) ; 7,73 (m, 1H) ; 7,70 (s, 1H) ; 7,63 (d, 1H, J = 3,7 Hz) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,29 (m, 1H) ; 7,27 (s, 1H) ; 3,62 (d, 1H, J = 12,5 Hz) ; 2,86 (d, 1H, J = 12,3 Hz) ; 2,08 (s, 3H).

EXEMPLE 41 : 5-(7-fluoro-3-méthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 *Point de fusion* : 307-309 °C

EXEMPLE 42 : 5-(7-chloro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-chloro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

10 *Point de fusion* : 333-335 °C

EXEMPLE 43 : 5-(7-chloro-4-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-chloro-4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

15 *Point de fusion* : 364-366 °C

EXEMPLE 44 : 5-(7-chloro-4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 8 en utilisant le 7-chloro-4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 3-chloro-6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

20 *Point de fusion* : 319-320 °C

EXEMPLE 45 : 5-[7-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 340-342 °C

EXEMPLE 46 : 5-(7-bromo-4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-bromo-4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 345-347 °C

EXEMPLE 47 : 8-méthyl-5-[7-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 336-338 °C

EXEMPLE 48 : 8-méthyl-5-(1-méthylnaphtho[2,1-b]thien-2-yl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 8 en utilisant le 1-méthylnaphtho[2,1-b]thiophène-2-carbaldéhyde à la place du 3-chloro-6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 318-320 °C

**EXEMPLE 49 : 8-éthyl-5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-1,5-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le composé de
5 la Préparation 4 à la place du composé de la Préparation 1.

Point de fusion : 295-297 °C

**EXEMPLE 50 : 8-éthyl-5-[4-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-1,5-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
10 4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le
composé de la Préparation 4 à la place du composé de la Préparation 1.

Point de fusion : 301-303 °C

**EXEMPLE 51 : 8-éthyl-5-[4-fluoro-3-méthyl-1-benzothién-2-yl]-1,5-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one**

15 Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le
composé de la Préparation 4 à la place du composé de la Préparation 1.

Point de fusion : 289-291 °C

**EXEMPLE 52 : 5-(5-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
20 [4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
5-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 291-293 °C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**EXEMPLE A : Etude de l'activité réceptorielle GABA_A**

Les composés sont testés sur des cellules HEK-293 (Human Embryonic Kidney) exprimant de manière stable la sous-unité α_5 du récepteur humain GABA_A ainsi que les sous-unités beta2 (courte) et gamma2 (longue). Les cellules sont maintenues en présence d'une
5 sélection de trois antibiotiques – néomycine, zéocine et puromycine – dans un milieu de Dulbecco (DMEM) contenant 10 % (v/v) de sérum fœtal bovin. La veille de l'expérience, les cellules sont placées dans des plaques 96 puits (densité de 50000 cellules/puits). Ensuite, les cellules sont préincubées pendant 40 minutes avec les composés à tester et
10 traitées avec du GABA. Le potentiel membranaire est contrôlé grâce à un marqueur FMP bleu (Molecular Devices) en suivant les instructions du fabricant. Les réponses sont enregistrées pendant 120 secondes sur un lecteur de plaques FlexStation3 (Molecular Devices, USA). Les valeurs d'IC₅₀ des composés testés sont déterminées par ajustement de courbe obtenu par régression non-linéaire en utilisant le logiciel SoftMax Pro (Molecular
15 Devices, USA).

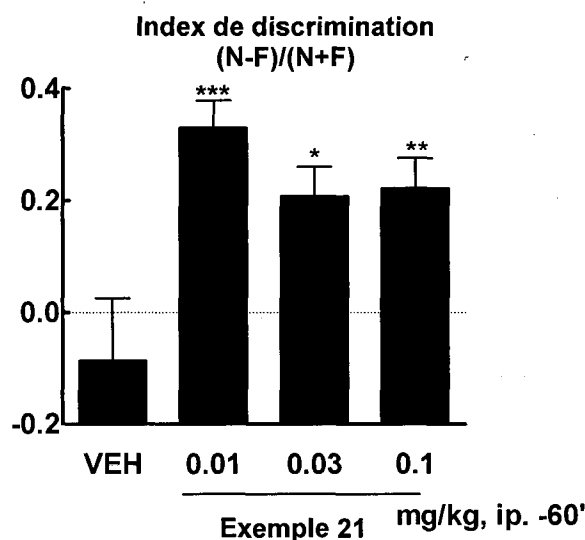
	alpha5 IC₅₀ [nM]
Exemple 5	430
Exemple 6	130
Exemple 9	250
Exemple 21	200
Exemple 31	500
Exemple 32	172
Exemple 36	100
Exemple 40	227

Par conséquent, les composés de l'invention démontrent une excellente affinité et sont sélectifs pour le récepteur alpha5.

EXEMPLE B: Test de reconnaissance de nouveaux objets chez la souris

Ce test mesure la mémoire de travail non-spatiale chez le rongeur. Il est basé sur la tendance naturelle de l'animal à passer plus de temps à explorer un nouvel objet plutôt qu'un objet familier. La volonté d'explorer un nouvel objet démontre une utilisation de la mémoire d'apprentissage et de reconnaissance.

Au jour 0 (phase de familiarisation), des souris males NMRI sont placées pendant 2,5 minutes dans une boîte noire en PVC (32x45x27 cm) sans objet. Le premier jour, les souris sont libres d'explorer deux objets identiques pendant 3 minutes (phase d'acquisition). Le deuxième jour, un des objets est remplacé par un nouveau et la durée d'exploration est chronométrée pour chaque objet sur une période de 4 minutes (phase de rétention). Le pré-traitement par les composés de l'invention est réalisée par voie i.p. le jour de la phase d'acquisition. La durée d'exploration est mesurée par le logiciel TSE System (TSE System GmbH, Bad Homburg, Allemagne).

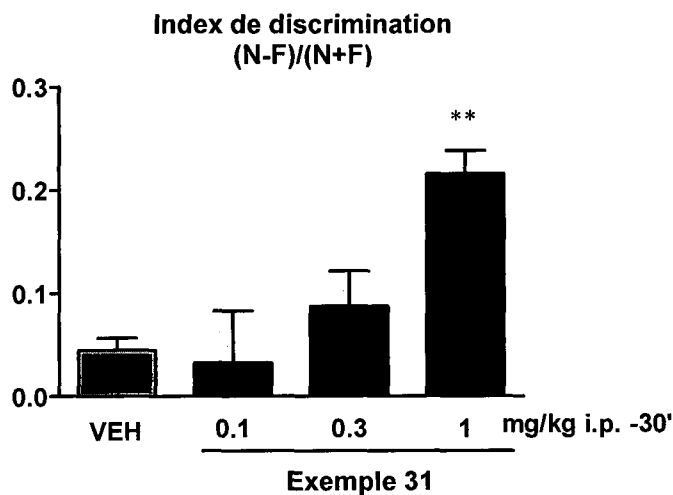
Résultats :

15 **Effet pro-cognitif du composé de l'Exemple 21 dans le modèle de reconnaissance d'objet chez la souris après administration i.p. (approx. au pic de concentration).**

Valeurs moyennes \pm S.E.M. (n = 20-22/groupe); test de Dunnett après ANOVA (*: p < 0,05, **: p < 0,01, ***: p < 0,001). Index de discrimination :

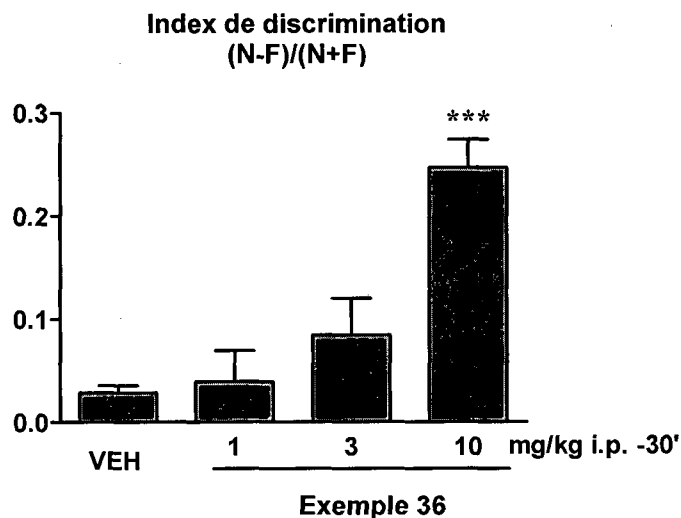
$$DI = \frac{\text{Durée d'exploration nouvel objet (s)} - \text{Durée d'exploration objet familier (s)}}{\text{Durée d'exploration nouvel objet (s)} + \text{Durée d'exploration objet familier (s)}}$$

- 34 -



Effet pro-cognitif du composé de l'Exemple 31 dans le modèle de reconnaissance d'objet chez la souris après administration i.p. (approx. au pic de concentration).

Valeurs moyennes \pm S.E.M. (n = 12/groupe) ; test de Dunnett après ANOVA (**: p < 0,01).



Effet pro-cognitif du composé de l'Exemple 36 dans le modèle de reconnaissance d'objet chez la souris après administration i.p. (approx. au pic de concentration).

Valeurs moyennes \pm S.E.M. (n = 12/groupe) ; test de Dunnett après ANOVA (***: p < 0,001).

Les résultats indiquent que les composés de l'invention démontrent un effet pro-cognitif dans le modèle de reconnaissance d'objet chez la souris. En particulier, le composé de l'Exemple 21 présente un effet pro-cognitif significatif aux doses de 0,01, 0,03 et 0,1 mg/kg, i.p. De plus, le composé de l'Exemple 31 présente un effet pro-cognitif

- 35 -

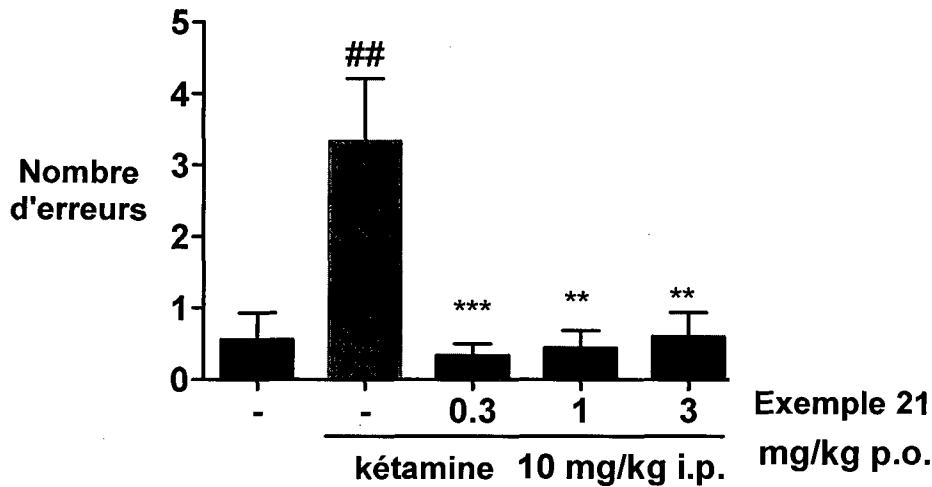
significatif aux doses de 1 mg/kg, i.p. et le composé de l'Exemple 36 présente un effet pro-cognitif significatif aux doses de 10 mg/kg, i.p.

EXEMPLE C: Test du labyrinthe radial chez le rat

Ce test est largement utilisé pour évaluer la mémoire de travail et référentielle chez le rongeur. L'appareillage consiste en une petite plate-forme centrale octogonale d'où rayonnent huit corridors différents espacés de manière équidistante. Au bout de chaque corridor, se trouve de la nourriture qui n'est pas visible depuis la plate-forme centrale. Lors de l'expérience, tous les corridors contiennent une récompense et l'animal doit visiter chacun des corridors une seule fois. Chaque visite supplémentaire est considérée comme une erreur.

Le premier jour de l'expérience, les rats sont privés de nourriture pendant 24 heures. L'apprentissage démarre le jour suivant. Les rats sont placés sur la plate-forme centrale du labyrinthe dans lequel les huit corridors sont garnis de nourriture. Les animaux sont libres de manger la nourriture des huit corridors. Si un rat n'a pas consommé la totalité de la nourriture au bout de 20 minutes, il est retiré du labyrinthe.

Les expériences se poursuivent une fois par jour jusqu'à ce que les animaux atteignent l'objectif fixé, celui d'obtenir un nombre total d'erreurs (TE) – c'est-à-dire toute visite supplémentaire d'un corridor – inférieur à 3. Ces animaux seront inclus pour la suite de l'étude. Le dernier jour, les rats sélectionnés sont traités p.o. par la kétamine (10 mg/kg i.p.) co-administrée soit avec un véhicule, soit avec un composé de l'invention. Les tests débutent 120 minutes après administration. Chacun dure au maximum 5 minutes.

Résultats :

Réduction du déficit de mémoire de travail induit par la kétamine par le composé de l'Exemple 21 chez le rat après administration p.o.

5 Valeurs moyennes \pm S.E.M. (n = 9-10); test de Mann-Whitney U (## p < 0.01, contrôle vs. contrôle traité par véhicule); test de Dunn après ANOVA Kruskal-Wallis (** p < 0.01, *** p < 0.001 vs. contrôle traité par kétamine).

Les résultats indiquent que les composés de l'invention démontrent une amélioration significative de la mémoire des animaux testés. En particulier, le composé de l'Exemple 21 inverse significativement le déficit de mémoire référentielle induit par la kétamine de manière dose-dépendante (de 0,3 à 3 mg/kg p.o.).

EXEMPLE D: Occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM) chez la souris

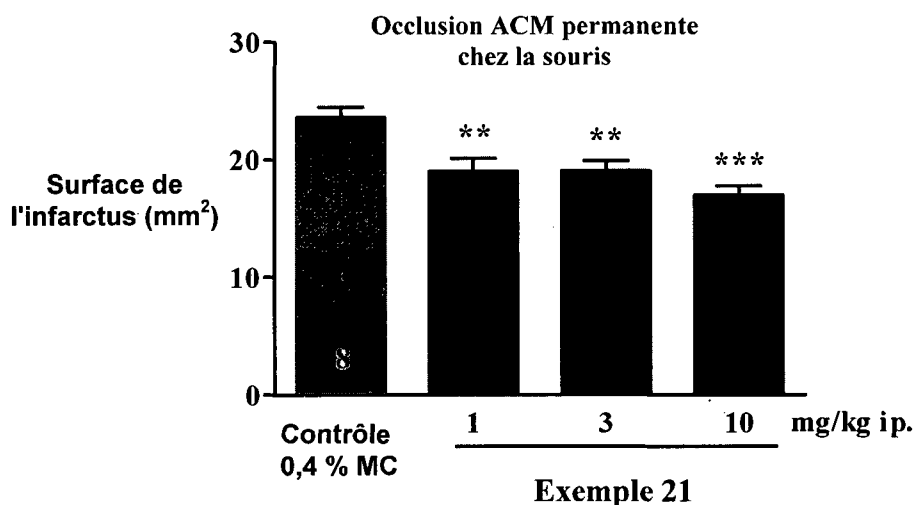
Une ischémie cérébrale focale permanente est produite par électrocoagulation de l'ACM gauche (selon la méthode de Welsh FA et al., *J. Neurochem.* 1987, 49, 846-851). Des souris NMRI males sont anesthésiées avec le 2,2,2-tribromoéthanol (500 mg/kg i.p., 20 ml/kg). Une incision est pratiquée dans la région temporo-pariétale gauche de la tête entre l'orbite et l'oreille. Le muscle temporal est ensuite incisé puis replié pour laisser apparaître le crâne. Un petit trou de trépan est percé dans la partie latérale extérieure du crâne juste au niveau de l'ACM pour ensuite occlure le tronc de l'ACM par électrocoagulation.

- 37 -

Les composés de l'invention sont administrés par voie i.p. 30 minutes après l'occlusion de l'ACM. Deux jours plus tard, les animaux sont profondément anesthésiés avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg i.p., 10 ml/kg) perfusé à travers le cœur avec une solution de chlorure de 2,3,5-triphenyltetrazolium 4 %. Les animaux sont enfin décapités, les

5 cerveaux retirés et placés pendant au moins 24 heures dans une solution saline contenant 8 % de formaline. La mesure de la surface nécrosée est déterminée au moyen d'un système d'analyse d'image (DigiCell pour Windows 4.0).

Résultats :



10 **Effets neuroprotecteurs du composé de l'Exemple 21 dans le modèle d'occlusion permanente de l'ACM chez la souris après administration i.p.**

Valeurs moyennes \pm S.E.M. (n = 6-8/groupe); test de Dunn après ANOVA (** p < 0.01, *** p < 0.001 vs. contrôle); MC : 0.4 % méthyl-cellulose.

Les résultats indiquent que les composés de l'invention démontrent un effet

15 neuroprotecteur significatif. En particulier, le composé de l'Exemple 21 inhibe significativement les dommages cérébraux pour des doses de 1, 3 et 10 mg/kg i.p. dans le modèle d'occlusion de l'ACM chez la souris.

EXEMPLE E : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg en 5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one (Exemple 21).....10 g

5 Hydroxypropylcellulose.....2 g

Amidon de blé.....10 g

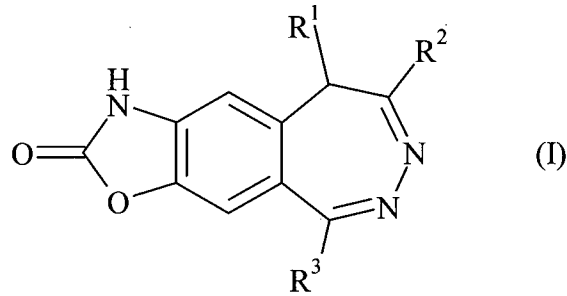
Lactose.....100 g

Stéarate de magnésium.....3 g

Talc.....3 g

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I):



dans laquelle :

- 5
- R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié ;
 - R² représente un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié ;
 - R³ représente un groupement aryle ou hétéroaryle ;

10 leurs isomères de position, leurs énantiomères, leurs diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs solvates, leurs complexes et leurs adduits.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R¹ représente un atome d'hydrogène.

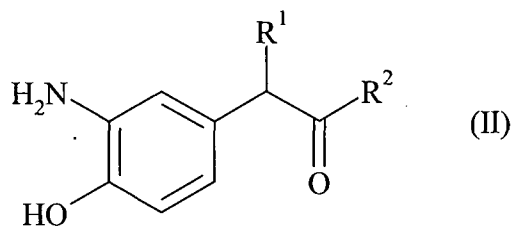
15 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R² représente un groupement méthyle.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R³ représente un groupement hétéroaryle.
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R³ représente un groupement aromatique bicyclique comportant de 1 à 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ; un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkylcarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement carboxy ; un groupement alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement hydroxy ; un groupement cyano ; un groupement nitro ; un groupement aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; ou un groupement amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R³ représente un groupement benzothiényl ou quinolinyll, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.
7. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R³ représente un groupement 1-benzothiényl, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.
8. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R³ représente un groupement 1-benzothiényl-2-yl, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un

groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R³ représente un groupement 1-benzothiényl-2-yl, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome de fluor, un atome de chlore, un groupement trifluorométhyle ou un groupement méthyle.
- 5
10. Composés de formule (I) selon la revendication 1, qui sont le :
- 5-(4-fluoro-1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 10 • 8-méthyl-5-(6-quinolinyl)-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 5-(1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 5-(5-chloro-1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 15 • 5-[3-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl-2-yl]-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 8-méthyl-5-[4-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl-2-yl]-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 20 • 5-(6-fluoro-1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 5-(7-fluoro-1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one.
11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :
- 25

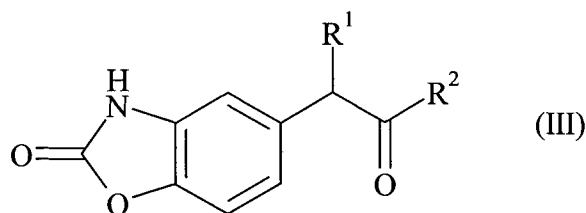
- 42 -



dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

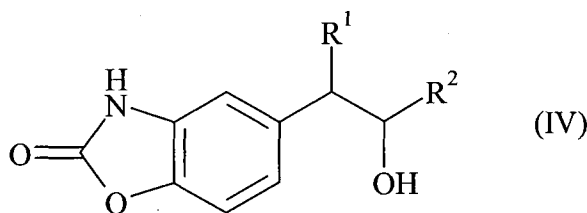
composé de formule (II), sous forme libre ou salifiée, qui est ensuite soumis à une réaction de cyclisation en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole pour conduire au composé de formule (III) :

5



dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est mis en réaction avec un agent réducteur pour conduire au composé de formule (IV) :



10

dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

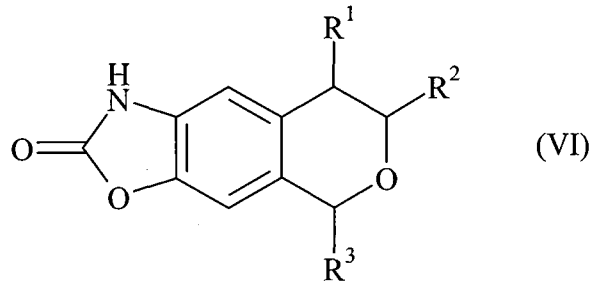
qui subit ensuite l'action du composé de formule (V) :



- 43 -

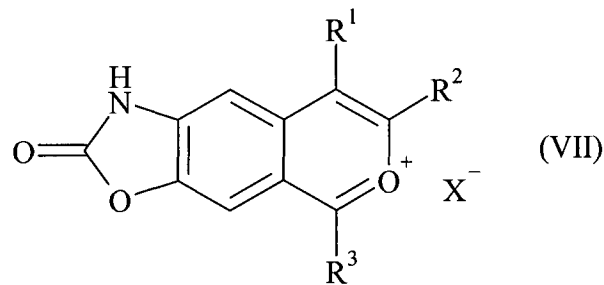
dans laquelle R^3 est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

- 5 qui est ensuite soumis à l'action d'un agent oxydant, suivie de la formation d'un sel, pour conduire au composé de formule (VII) :

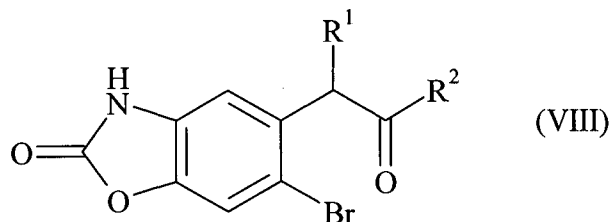


dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I) et X représente un contre-ion tel que ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

- 10 qui subit ensuite l'action de l'hydrazine pour conduire au composé de formule (I),

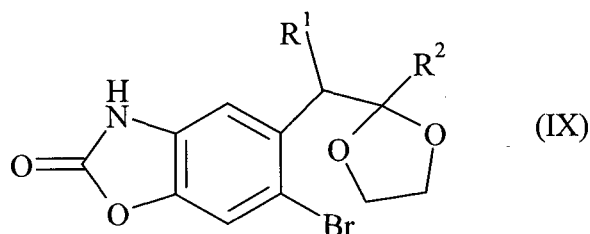
composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (VIII) :



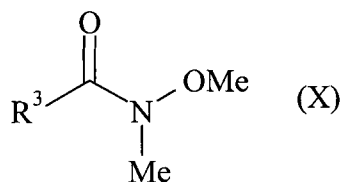
- 5 dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis précédemment,

qui subit une étape de protection du groupement carbonyle pour conduire au composé de formule (IX) :



dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis précédemment,

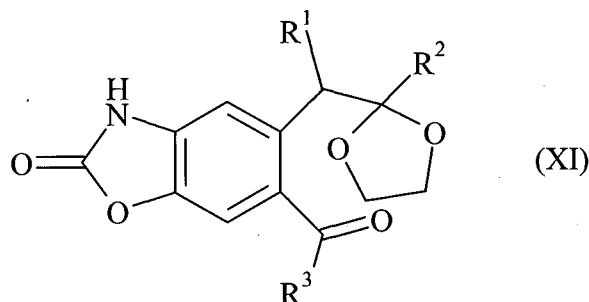
- 10 qui subit ensuite l'action du composé de formule (X) :



dans laquelle R³ est tel que défini dans la formule (I),

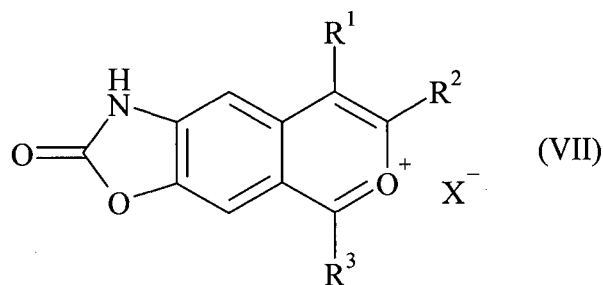
- 45 -

pour conduire au composé de formule (XI) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui subit ensuite un réaction de cyclisation pour conduire au composé de
5 formule (VII) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I) et X représente un contre-ion tel que ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

qui est ensuite soumis à l'action de l'hydrazine pour conduire composé de formule (I),

10 composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

13. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13 utiles pour le traitement ou
5 la prévention de la schizophrénie, la dépression unipolaire, la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, les maladies du spectre autistique, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, l'anxiété généralisée, la panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de stress post-traumatique, les troubles bipolaires, les
10 séquelles d'un accident vasculaire cérébrale et les séquelles d'un traumatisme cérébral, rachidien ou médullaire.
15. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la fabrication de médicaments utiles pour le traitement ou la prévention de
15 la schizophrénie, la dépression unipolaire, la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, les maladies du spectre autistique, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, l'anxiété généralisée, la panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de stress post-traumatique, les troubles bipolaires, les séquelles d'un accident vasculaire cérébrale et les séquelles d'un traumatisme cérébral, rachidien ou
20 médullaire.
16. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour le traitement ou la prévention de la schizophrénie, la dépression unipolaire, la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, les maladies du spectre autistique, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Parkinson, la maladie
25 d'Huntington, l'anxiété généralisée, la panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de stress post-traumatique, les troubles bipolaires, les séquelles d'un accident vasculaire cérébrale et les séquelles d'un traumatisme cérébral, rachidien ou médullaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/000080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D498/04 A61K31/551
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/04122 A2 (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR [HU]; GREFF ZOLTAN [HU]; SZABO GEZA [HU]) 18 January 2001 (2001-01-18) the whole document	1-16
A	WO 99/07708 A1 (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR [HU]; BARKOCZY JOZSEF [HU]; CSELENYAK JU) 18 February 1999 (1999-02-18) the whole document	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April 2012

Date of mailing of the international search report

03/05/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/000080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0104122	A2	18-01-2001	AT 243699 T 15-07-2003
			AU 5836300 A 30-01-2001
			BG 65405 B1 30-06-2008
			BG 106281 A 31-01-2003
			CA 2378305 A1 18-01-2001
			CN 1370174 A 18-09-2002
			CZ 20014698 A3 12-06-2002
			DE 60003561 D1 31-07-2003
			DE 60003561 T2 29-04-2004
			DK 1200442 T3 20-10-2003
			EP 1200442 A1 02-05-2002
			HK 1047581 A1 30-04-2004
			HR 20020015 A2 31-08-2004
			HU 9902291 A2 28-12-2001
			JP 2003504372 A 04-02-2003
			PL 351839 A1 16-06-2003
			RO 121853 B1 30-06-2008
			RU 2243228 C2 27-12-2004
			SK 172002 A3 04-06-2002
			UA 72261 C2 15-05-2002
			US 7053082 B1 30-05-2006
WO 0104122 A2 18-01-2001			

WO 9907708	A1	18-02-1999	AT 255112 T 15-12-2003
			AU 748801 B2 13-06-2002
			AU 8818298 A 01-03-1999
			BR 9812119 A 22-06-2004
			CA 2300142 A1 18-02-1999
			CN 1271360 A 25-10-2000
			DE 69820081 D1 08-01-2004
			EP 1015457 A1 05-07-2000
			JP 2001512731 A 28-08-2001
			NO 20000654 A 10-04-2000
			NZ 503301 A 27-09-2002
			PL 338681 A1 20-11-2000
			RU 2208014 C2 10-07-2003
			SK 1792000 A3 12-09-2000
			WO 9907708 A1 18-02-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000080

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D498/04 A61K31/551 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01/04122 A2 (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR [HU]; GREFF ZOLTAN [HU]; SZABO GEZA [HU]) 18 janvier 2001 (2001-01-18) le document en entier -----	1-16
A	WO 99/07708 A1 (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR [HU]; BARKOCZY JOZSEF [HU]; CSELENYAK JU) 18 février 1999 (1999-02-18) le document en entier -----	1-16
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 23 avril 2012		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 03/05/2012
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Fritz, Martin

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000080

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0104122	A2	18-01-2001	AT 243699 T	15-07-2003
			AU 5836300 A	30-01-2001
			BG 65405 B1	30-06-2008
			BG 106281 A	31-01-2003
			CA 2378305 A1	18-01-2001
			CN 1370174 A	18-09-2002
			CZ 20014698 A3	12-06-2002
			DE 60003561 D1	31-07-2003
			DE 60003561 T2	29-04-2004
			DK 1200442 T3	20-10-2003
			EP 1200442 A1	02-05-2002
			HK 1047581 A1	30-04-2004
			HR 20020015 A2	31-08-2004
			HU 9902291 A2	28-12-2001
			JP 2003504372 A	04-02-2003
			PL 351839 A1	16-06-2003
			RO 121853 B1	30-06-2008
			RU 2243228 C2	27-12-2004
			SK 172002 A3	04-06-2002
			UA 72261 C2	15-05-2002
			US 7053082 B1	30-05-2006
WO 0104122 A2	18-01-2001			

WO 9907708	A1	18-02-1999	AT 255112 T	15-12-2003
			AU 748801 B2	13-06-2002
			AU 8818298 A	01-03-1999
			BR 9812119 A	22-06-2004
			CA 2300142 A1	18-02-1999
			CN 1271360 A	25-10-2000
			DE 69820081 D1	08-01-2004
			EP 1015457 A1	05-07-2000
			JP 2001512731 A	28-08-2001
			NO 20000654 A	10-04-2000
			NZ 503301 A	27-09-2002
			PL 338681 A1	20-11-2000
			RU 2208014 C2	10-07-2003
			SK 1792000 A3	12-09-2000
			WO 9907708 A1	18-02-1999
