



(51) Classification internationale des brevets :
C07D 487/08 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050448

(22) Date de dépôt international :
15 mars 2010 (15.03.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09/01220 16 mars 2009 (16.03.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
ESTENNE-BOUHTOU, Geneviève [FR/FR]; C/o
sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR). MEDAISKO, Florence
[FR/FR]; C/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : QUELLARI, Mylène; C/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

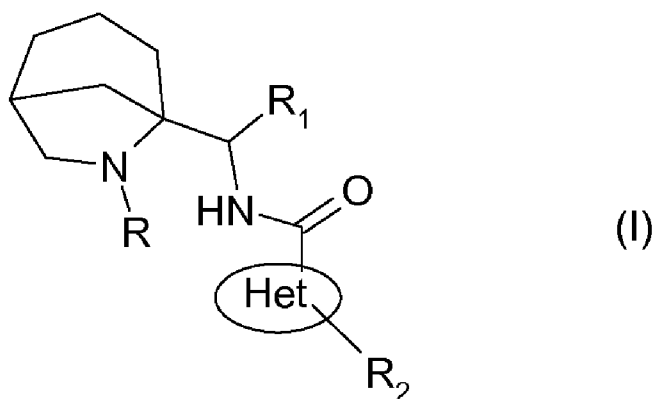
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, RO, RS, RU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (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, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : N-[(6-AZA-BICYCLO[3.2.1]OCT-5-YL)-ARYL-METHYL]-HETEROBENZAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE OF SAME

(54) Titre : DERIVES DE N-[(6-AZA-BICYCLO[3.2.1]OCT-5-YL)-ARYL-METHYL]-HETEROBENZAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to a compound of the general formula (I), where: R is a hydrogen atom or a group selected from the (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₇)-cycloalkyl groups, optionally substituted by one or more groups independently selected from a halogen atom and the (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, and hydroxy groups; R₁ is a phenyl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen atoms and the (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo-(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, halo-(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-thio, (C₁-C₆)alkyl-SO, and (C₁-C₆)alkyl-SO₂ groups; R₂ is one or more substituents selected from a hydrogen atom, halogen atoms, and the halo-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, benzyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-thio, (C₁-C₆)alkyl-SO, and (C₁-C₆)alkyl-SO₂ groups; and Het is a heteroaryl group; wherein said compound is in the form of a base or an acid addition salt. The invention also relates to the therapeutic use thereof and to a method for synthesising same.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

**Publiée :**

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

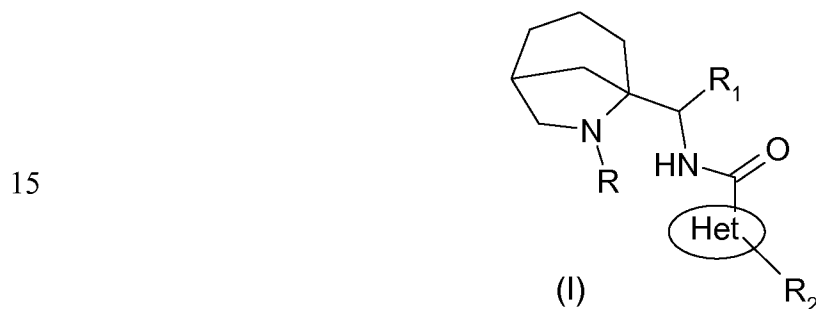
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

Composé de formule générale (I) : dans laquelle : - R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle ou (C₃-C₇)-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'halogène, les groupes (C₃-C₇)-cycloalkyle, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy; - R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, halo-(C₁-C₆)alkyle, hydroxy, halo-(C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio, (C₁-C₆)alkyle-SO, (C₁-C₆)alkyle-SO₂; - R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupes halo-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)-cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyle, phényl, benzyl, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio, (C₁-C₆)alkyle-SO, (C₁-C₆)alkyle-SO₂; - Het représente un groupe hétéroaryle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique et procédé de synthèse.

DÉRIVES DE *N*-[(6-AZA-BICYCLO[3.2.1]OCT-5-YL)-ARYL-METHYL]-
HETEROBENZAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN
THERAPEUTIQUE

5 La présente invention se rapporte à des dérivés de *N*-[(6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-aryl-méthyl]-hétérobenzamide, à leur préparation et leur application en thérapeutique, dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les transporteurs de la glycine Glyt1.

10 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



dans laquelle :

- 20 - R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle ou (C₃-C₇)-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'halogène, les groupes (C₃-C₇)-cycloalkyle, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ;
- R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 25 substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, halo-(C₁-C₆)alkyle, hydroxy, halo-(C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio, (C₁-C₆)alkyle-SO, (C₁-C₆)alkyle-SO₂ ;
- Het représente un groupe hétéroaryle ;
- R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les
- 30 atomes d'halogène, les groupes halo-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)-cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio, (C₁-C₆)alkyle-SO, (C₁-C₆)alkyle-SO₂ ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

35 Les composés de formule (I) comportent 3 atomes de carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme de diastéréoisomères et d'énantiomères. Ces

énantiomères y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

5

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I), font également partie de l'invention.

10 Dans le cadre de l'invention, on entend par :

- C_t-C_z où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 6, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_1-C_6 une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 6 atomes de carbone ;

15

- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié ; par exemple un groupe C_1-C_6 -alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, par exemple un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, hexyle;

- alcényle, un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques,

20

- alcoxy, un groupe $-O$ -alkyle ;

- hydroxy, un groupe $-OH$,

- alkyle-thio, un atome de soufre substitué par un groupe alkyle ;

- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode,

25

- halo-alkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un halogène. A titre d'exemple, on peut citer les groupes trifluorométhyle, trifluoro-éthyle, pentafluoro-éthyle,

- groupe hétéroaryle, un groupe hétéroaromatique mono ou bicyclique à 5 ou 10 chaînons, comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote l'oxygène et le soufre. A titre d'exemple de groupe hétéroaryle, on peut citer les groupes pyrrole,

30

- furane, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tétrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine, indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, benzo[c]thiophen, pyrrolopyridine,,

35

- imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tetrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, triazolopyrimidine, tetrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine,

triazolopyrazine, tetrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine,
 pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, tetrazolopyridazine, pyrrolotriazine,
 imidazotriazine, pyrazolotriazine, triazolotriazine, tetrazolotriazine, furopyridine,
 furopyrimidine, fuopyrazine, fuopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine,
 5 oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, oxazolotriazine,
 isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine,
 isoxazolotriazine, oxadiazolopyridine, oxadiazolopyrimidine, oxadiazolopyrazine,
 oxadiazolopyridazine, oxadiazolotriazine, benzoxazole, benzisoxazole,
 benzoxadiazole, thienopyridine, thienopyrimidine, thienopyrazine,
 10 thienopyridazine, thienotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine,
 thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, thiazolotriazine, isothiazolopyridine,
 isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine,
 isothiazolotriazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine, thiadiazolopyrazine,
 thiadiazolopyridazine, thiadiazolotriazine, benzothiazole, benzoisothiazole,
 15 benzothiadiazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinoxaline,
 quinazoline, naphthyridine, benzotriazine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine,
 pyridopyridazine, pyridotriazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine,
 pyrimidopyridazine, pyrimidotriazine, pyrazinopyrazine, pyrazinopyridazine,
 pyrazinotriazine, pyridazinopyridazine, pyridazinotriazine.

20

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène,
- 25 les groupes (C₁-C₆)alkyle ou halo-(C₁-C₆)alkyle ;
- R, Het et R₂ étant tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un second groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- 30 - Het représente un groupe imidazole, isoxazole, indole, thiophène ou pyridine ;
- R, R₁ et R₂ étant tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- 35 - R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupes halo-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle, phényle,

4

benzyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio;

- R₁, Het et R₁ étant tels que définis ci-dessus.

5 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatrième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène, les groupes (C₁-C₆)alkyle ou halo-(C₁-C₆)alkyle ;
- Het représente un groupe imidazole, isoxazole, indole, thiophène ou pyridine ;
- 10 - R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupes halo-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio.

15 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un cinquième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes de fluor, les groupes méthyle ou trifluorométhyle;
- Het représente un groupe imidazole, isoxazole, indole, thiophène ou pyridine ;
- 20 - R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes de chlore, les groupes méthyle, methoxy, trifluorométhyle, méthylthio, phényle ou benzyle.

25 Les combinaisons des groupes un à cinq définis ci-dessus font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(2,5-dichloro)-thiophène-3-carboxamide ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-2-méthylsulfanyl-nicotinamide ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(3-chloro-4-trifluorométhyl)-pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(5-méthyl-3-phényl)-isoxazole-4-carboxamide ;

5

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(1-benzyl-2-éthyl-5-méthoxy)-1*H*-indole-3-carboxamide ;

[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(1-benzyl)-1*H*-indole-4-carboxamide ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(1-méthyl)-1*H*-imidazole-4-carboxamide ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-2-méthylsulfanyl-nicotinamide et son chlorhydrate;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-(3-chloro-4-trifluorométhyl)-pyridine-2-carboxyamide et son chlorhydrate ;

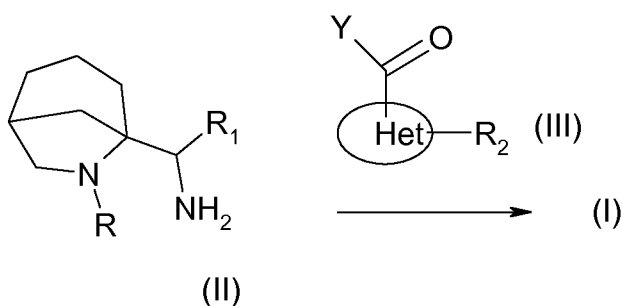
N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-*m*-tolyl-méthyl]-2-méthylsulfanyl-nicotinamide et son chlorhydrate ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-méthyl]-(3-chloro-4-trifluorométhyl)-pyridine-2-carboxyamide et son chlorhydrate.

Les composés de l'invention présentent une activité particulière comme inhibiteurs des transporteurs de la glycine Glyt1, notamment un profil d'activité et de sécurité améliorés.

- 5 Les composés de formule générale (I), peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 1 qui suit :

SCHEMA 1



10

On effectue un couplage d'une diamine de formule générale (II), dans laquelle R et R₁ sont tels que définis ci-dessus, notamment quand R représente un atome d'hydrogène, avec un acide activé, par exemple via un anhydride mixte ou un chlorure d'acide de formule générale (III) dans laquelle Y représente un groupe partant dérivé par exemple de benzotriazole, d'acylurée ou un atome d'halogène et

15

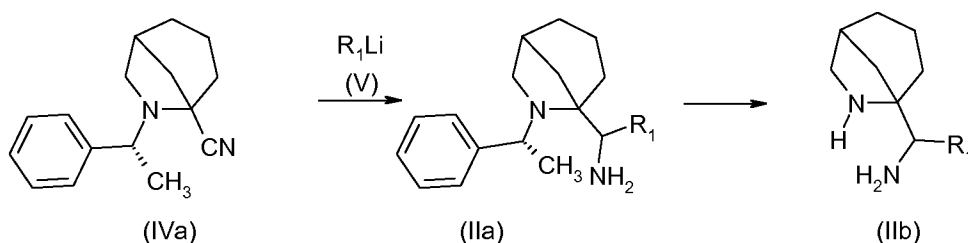
R_2 est tel que défini ci-dessus, en utilisant les méthodes connues de l'Homme du métier.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène peuvent être aussi préparés à partir de composés de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupe protecteur que l'on peut déprotéger par hydrogénolyse.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle R est différent de l'atome d'hydrogène peuvent être aussi préparés, à partir de composés de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, soit par alkylation avec un halogénure ou mésylate du type RX, dans lequel R est tel que défini ci-dessus et X est un mésylate ou un atome d'halogène, en présence d'une base minérale, par exemple le carbonate de potassium dans l'acétonitrile, soit par une réaction de type Eschweiler-Clarke ou par une amination réductrice avec un aldéhyde ou une cétone appropriés selon les méthodes connues de l'Homme du métier, soit avec un dérivé époxyde approprié, selon les méthodes connues de l'Homme du métier.

Les composés de formule générale (I) dans lequel le groupe R_1 est un groupe phényle substitué par un hydroxy peuvent être obtenus à partir du composé correspondant de formule générale (I) substitué par un méthoxy, en utilisant les méthodes connues de l'Homme du métier.

SCHEMA 2



25

Selon le schéma 2, on fait réagir le nitrile de formule (IVa), avec l'aromatique lithié de formule générale (V), dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane ou l'éther, à basse température, par exemple à $-70^\circ C$. On obtient ainsi une imine qui est notamment réduite diastéroselectivement avec un réducteur tel que le borohydrure de sodium, dans un solvant protique tel que le méthanol pour donner l'amine de formule générale (IIa).

30

L'amine (IIa) peut être débenzylée par hydrogénation en présence de catalyseur au palladium pour fournir l'amine déprotégée (IIb) (Schéma 2).

Par ailleurs les composés chiraux de formule générale (I) peuvent être obtenus par séparation des composés racémiques par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) sur colonne chirale, ou par séparation par chromatographie sur gel de silice des diastéréoisomères chiraux de l'amine de formule générale (IIa) puis débenzylation, comme décrit dans le schéma 2.

Le nitrile de formule (IVa) est préparé selon une méthode décrite dans *Tetrahedron : Asymmetry*, 2006 (17), 252-258.

10 Les aryles lithiés de formule générale (V) peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'Homme du métier.

Les acides et chlorures d'acide de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou préparés par analogie à des méthodes connues de l'Homme du métier.

15 Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Dans ces exemples :

- Les microanalyses élémentaires, les spectres I.R. et R.M.N. et la CLHP sur colonne chirale confirment les structures et les puretés énantiomériques des composés obtenus,

20 - Pour les descriptions RMN, "m" signifie multiplet, "s" singulet, "t" triplet, "d" doublet, "q" quadruplet, dxd signifie double doublet, txt signifie triple triplet, dxt double triplet, etc.

- Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin,

25 - "décomp." signifie "décomposition",

- "ee" signifie excès énantiomérique ;

- Les chiffres romains entre parenthèses correspondent aux formules générales correspondantes qui sont indiquées dans les schémas de synthèse,

30 - La nomenclature employée est la nomenclature suivant les recommandations IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (composé n°2) : *N*-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(2-méthylsulfanyl)-nicotinamide.

1.1 Phényl-[6-((*R*)-1-phényl-éthyl)-6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl]-méthylamine.

- 5 Dans un tricol de 100 ml sous argon, on place 1 g de 6-((*R*)-1-phényl-éthyl)-6-aza-bicyclo[3.2.1]octane-5-carbonitrile (IVa) (4,16 mmoles) à -70°C dans 35 ml de tétrahydrofurane anhydre. On additionne goutte à goutte 7,4 ml d'une solution 1,13M (cyclohexane/éther) de phényl lithium (8,32 mmoles).
- 10 On laisse pendant 2 heures et demie à -70°C puis on hydrolyse à -20°C avec 15 ml d'eau.
- Après extraction, la phase organique est concentrée sous pression réduite puis le résidu est repris dans 20 ml de méthanol. 0,79 g de borohydrure de sodium (20,8 mmoles) y est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation la
- 15 nuit à température ambiante.
- Après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris par 50 ml d'éther et 50 ml d'eau. On acidifie le milieu avec une solution d'acide chlorhydrique 1N puis on extrait. La phase aqueuse est basifiée avec de l'ammoniaque puis réextraite 2 fois avec 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur
- 20 sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. On obtient ainsi 1,5 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient ainsi 1,15 g de phényl-[6-((*R*)-1-phényl-éthyl)-6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl]-méthylamine, mélange de 2 diastéréoisomères chiraux, sous forme d'huile.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,6-7,10 (m, 10H), 4,20 (2,5H), 3,60 (0,5 H), 3,3-3,0 (m, 1,5H), 2,60 (m, 0,5H) 2,4-2,0 (m, 3H), 1,8-0,8 (m, 10H).

1.2 (6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthylamine.

- Dans une fiole de Parr, on place 4 g de composé de formule (IIa) (12,5 mmoles)
- 30 dans 80 ml de méthanol en présence d'une pointe de spatule d'hydroxyde de palladium à 20%, sous 4 atmosphères d'hydrogène à température ambiante pendant 6 heures.
- Après filtration du catalyseur et évaporation du filtrat sous pression réduite, le résidu est repris par 10 ml de dichlorométhane et 20 ml d'ammoniaque. Après extraction, la
- 35 phase organique est lavée dans une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient ainsi 1 g de (6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthylamine sous forme

d'huile qui peut être utilisée brute dans l'étape suivante.

Un échantillon analytique est obtenu par salification de la base avec une solution d'éther chlorhydrique 2N puis trituration dans l'éther.

5 PF = 215-225°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,14 (m, 4H), 7,76 (m, 2H), 7,56 -7,43 (m, 4H), 5,09 (s élargi, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,83 -1,37 (m, 8H).

10 1.3 N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(2-méthylsulfanyl)-nicotinamide

Dans un ballon de 25 ml, on place 155 mg d'acide (2-méthylsulfanyl)-nicotinique (0,92 mmole), 124 mg d'hydroxybenzotriazole (0,92 mmole), 180 mg de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbo-diimide (0,92 mmole) en solution dans 5 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant 15 minutes. On ajoute 200 mg (0,92 mmole) de (6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthylamine en solution dans 5 ml de dichlorométhane et on agite à température ambiante pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec 10 ml de dichlorométhane puis lavé successivement à l'eau (5 ml), à la soude 1 N (5 ml) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (5 ml).

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient ainsi 108 mg de N-[(6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(2-méthylsulfanyl)-nicotinamide sous forme de poudre.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,51 (dxd, J = 4,8 Hz et 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dxd, J = 7,5 Hz et 1,8 Hz, 1H), 7,50 -7,40 (m, 3H), 7,34 -7,24 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 4,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,79-1,27 (m, 8H).

30 PF = 138-140°C

Les autres composés listés dans le tableau 1 sont obtenus suivant la méthode décrite dans l'exemple 1 à partir de l'amine de formule (IIb).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne :

- "Sels", « - » désigne un composé à l'état de base, "HCl", désigne un chlorhydrate, le chiffre entre parenthèse indique le rapport (acide : base),
 - Les composés du tableau se présentent sous la forme de chlorhydrate solvate par une ou plusieurs molécules d'eau,
- 5 Dans les colonnes R, R₁ et R₂ :
- « Cl » signifie chlore,
 - « CH₃ » signifie méthyle, « C₂H₅ » signifie éthyle
 - « OCH₃ » signifie méthoxy,
 - « Ph » signifie phényle,
- 10 - « CF₃ » signifie trifluorométhyle,
- dans la colonne « R₂ », le chiffre devant les substituants indique la position dans la formule générale (I),

Le tableau 2 donne les propriétés physiques, points de fusion des composés du tableau 1.

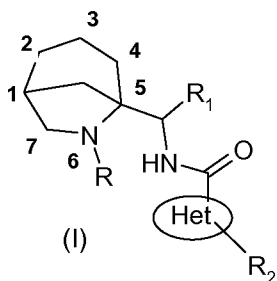
Dans le tableau 2 :

- la colonne "m/z" renseigne l'ion moléculaire (M+H⁺) ou (M⁺) observé par analyse des produits par spectrométrie de masse, soit par LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) réalisée sur un appareil de type
- 20 Agilent LC-MSD Trap en mode ESI positif, soit par introduction directe par MS (Mass Spectroscopy) sur un appareil Autospec M (EBE) en utilisant la technique DCI-NH₃ ou en utilisant la technique d'impact électronique sur un appareil de type Waters GCT.

-

TABLEAU 1

25



30

n°	R	R ₁	Het-R ₂	Sels	stéréochimie
1	H	Ph	2,5-Cl ₂ -thiophène-3-yl	-	racémique
2	H	Ph	2-SCH ₃ -pyridin-3-yl	-	racémique
3	H	Ph	3-Cl-4-CF ₃ -pyridin-2-yl	HCl	racémique

				(1 :1)	
4	H	Ph	5-CH ₃ -3-Ph-isoxazol-4-yl	-	racémique
5	H	Ph	1-benzyl-2-C ₂ H ₅ -5-OCH ₃ -indolyl-3-yl	-	racémique
6	H	Ph	1-benzyl-indolyl-4-yl	-	racémique
7	H	Ph	1-CH ₃ -imidazol-4-yl	-	racémique
8	H	4-F-Ph	2-SCH ₃ -pyridin-3-yl	HCl (1 :1)	racémique
9	H	4-F-Ph	3-Cl-4-CF ₃ -pyridin-2-yl	HCl (1 :1)	racémique
10	H	3-CH ₃ -Ph	2-SCH ₃ -pyridin-3-yl	HCl (1 :1)	racémique
11	H	3-CF ₃ -Ph	3-Cl-4-CF ₃ -pyridin-2-yl	HCl (1 :1)	racémique

TABLEAU 2

5

10

N°	PF °C	LCMS MH ⁺
1	95-97	395
2	138-140	368
3	158-160	424
4	144-146	402
5	176-178	508
6	165-167	450
7	150-152	325
8	234-236	386
9	198-200	442
10	205-207	382
11	250,4-251,4°C	492

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

Etude du transport de la glycine dans les cellules SK-N-MC exprimant le transporteur humain glyt1 natif.

La capture de [¹⁴C]glycine est étudiée dans les cellules SK-N-MC (cellules neuro-épithéliales humaines) exprimant le transporteur humain glyt1 natif par la mesure de la radioactivité incorporée en présence ou en absence du composé à tester. Les cellules

12

- sont cultivées en monocouche pendant 48 h dans des plaques prétraitées à la fibronectine à 0,02%. Le jour de l'expérience, le milieu de culture est éliminé et les cellules sont lavées par un tampon Krebs-HEPES (acide [4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-éthanesulfonique) à pH 7,4. Après 10 min de préincubation à 37°C en présence soit
- 5 de tampon (lot témoin), soit de composé à tester à différentes concentrations ou de 10 mM de glycine (détermination de la capture non spécifique), 10 μ M de [14 C]glycine (activité spécifique 112 mCi/mmol) sont ensuite ajoutés. L'incubation se poursuit pendant 10 min à 37°C, et la réaction est arrêtée par 2 lavages avec un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4. La radioactivité incorporée par les cellules est alors estimée
- 10 après ajout de 100 μ l de scintillant liquide et agitation pendant 1 h. Le comptage est réalisé sur compteur Microbeta Tri-luxTM. L'efficacité du composé est déterminée par la CI_{50} , concentration du composé qui diminue de 50% la capture spécifique de glycine, définie par la différence de radioactivité incorporée par le lot témoin et le lot qui a reçu la glycine à 10 mM.
- 15 Les composés de l'invention, dans ce test, ont une CI_{50} de l'ordre de 0,1 à 10 μ M.

Le tableau 3 indique quelques exemples de résultats de CI_{50} pour des composés selon l'invention.

TABLEAU 3

Composé	CI_{50} (μ M)
2	0,14
3	0,22
6	0,61
8	0,13
11	0,17

20

Les résultats des essais *in vitro* effectués sur les composés de l'invention selon la formule générale (I) montrent qu'ils sont des inhibiteurs du transporteur de la glycine glyt1 présents dans le cerveau.

- 25 Ces résultats suggèrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement des troubles cognitifs et/ou comportementaux associés à des maladies neurodégénératives, à la démence ; pour le traitement des psychoses, notamment de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive), des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques ; pour le traitement
- 30 des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles

obsessionnels compulsifs ; pour le traitement des différentes formes de dépression, y compris la dépression psychotique ; pour le traitement des troubles bipolaires, des troubles maniaques, des troubles de l'humeur ; pour le traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage d'alcool, des troubles du comportement sexuel, des troubles de la prise de nourriture, de la migraine ; de la douleur ; des troubles du sommeil.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs du transporteur de la glycine glyt1.

10

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable.

15 La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

20

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

25

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique, on peut envisager des pommades, lotions et collyres.

30 Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés, on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxy-propylméthylcellulose, etc), des agents

35

d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol, le stéaryl-fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

- 5 Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Ils peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif

- 10 grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à

- 15 chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de

- 20 gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en

- 25 mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants

- 30 fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents

- 35 de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylène-glycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération
5 prolongée).

Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-
10 eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

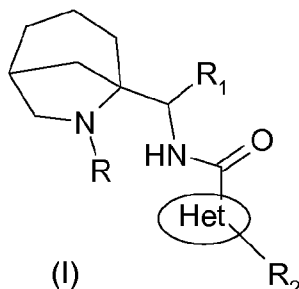
15 A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
20	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

25 Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,1 à 20 mg/kg, en une ou plusieurs prises.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le
30 mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un
35 de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDEICATIONS**1. Composé de formule générale (I)**

dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle ou (C₃-C₇)-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'halogène, les groupes (C₃-C₇)-cycloalkyle, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ;
 - R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène, les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, halo-(C₁-C₆)alkyle, hydroxy, halo-(C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio, (C₁-C₆)alkyle-SO, (C₁-C₆)alkyle-SO₂,
 - Het représente un groupe hétéroaryle ;
 - R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupes halo-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)-cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyle, phényl, benzyl, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio, (C₁-C₆)alkyle-SO ; (C₁-C₆)alkyle-SO₂ ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène, les groupes (C₁-C₆)alkyle ou halo-(C₁-C₆)alkyle ;
- R, Het et R₂ étant tels que définis dans la revendication 1, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

3. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- Het représente un groupe imidazole, isoxazole, indole, thiophène ou pyridine ;

- R, R1 et R2 étant tels que définis dans la revendication 1, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

4. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupes halo-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio;
- R₁, Het et R1 étant tels que définis dans la revendication 1, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

5. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène, les groupes (C₁-C₆)alkyle ou halo-(C₁-C₆)alkyle ;
- Het représente un groupe imidazole, isoxazole, indole, thiophène ou pyridine ;
- R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupes halo-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle-thio.

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

6. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou 5, caractérisé en ce que :

R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes de fluor, les groupes méthyle ou trifluorométhyle;

Het représente un groupe imidazole, isoxazole, indole, thiophène ou pyridine ;

R₂ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes de chlore, les groupes méthyle, methoxy, trifluorométhyle, méthylthio, phényle ou benzyle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide

7. Composé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(2,5-dichloro)-thiophène-3-carboxamide ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-2-méthylsulfanyl-nicotinamide ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(3-chloro-4-trifluorométhyl)-pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(5-méthyl-3-phényl)-isoxazole-4-carboxamide ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(1-benzyl-2-éthyl-5-méthoxy)-1*H*-indole-3-carboxamide ;

[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(1-benzyl)-1*H*-indole-4-carboxamide ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-phényl-méthyl]-(1-méthyl)-1*H*-imidazole-4-carboxamide ;

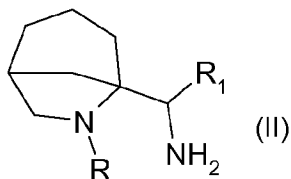
N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-2-méthylsulfanyl-nicotinamide et son chlorhydrate;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-(3-chloro-4-trifluorométhyl)-pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate ;

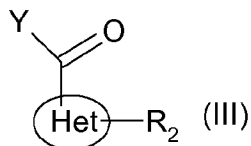
N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-*m*-tolyl-méthyl]-2-méthylsulfanyl-nicotinamide et son chlorhydrate ;

N-[(6-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-5-yl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-méthyl]-(3-chloro-4-trifluorométhyl)-pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'un composé de formule générale (II)

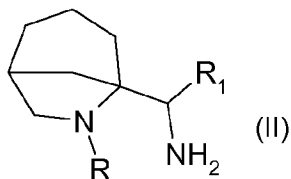


dans laquelle R et R₁ sont tels que définis selon la revendication 1, réagit avec un composé de formule générale (III)



dans laquelle Y représente un groupe partant ou un atome de chlore et Het et R₂ sont définis selon la revendication 1.

9. Composés de formule (II)



dans laquelle R et R1 sont définis selon la revendication 1.

10. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs et/ou comportementaux associés à des maladies neurodégénératives ou à la démence.

13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des psychoses, de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive), des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques.

14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs.

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des différentes formes de dépression, y compris la dépression psychotique ; pour le traitement des troubles bipolaires, des troubles maniaques, des troubles de l'humeur ; pour le traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage d'alcool, des troubles du comportement sexuel, des troubles de la prise de nourriture, de la migraine.

16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la douleur.

17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles du sommeil.

- 18.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour le traitement des troubles cognitifs et/ou comportementaux associés à des maladies neurodégénératives ; à la démence.
- 19.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour le traitement des psychoses, de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive), des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques.
- 20.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs.
- 21.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour le traitement des différentes formes de dépression, y compris la dépression psychotique ; pour le traitement des troubles bipolaires, des troubles maniaques, des troubles de l'humeur ; pour le traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage d'alcool, des troubles du comportement sexuel, des troubles de la prise de nourriture, de la migraine.
- 22.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour le traitement de la douleur.
- 23.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour le traitement des troubles du sommeil.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050448

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/08 A61K31/403 A61K31/55 A61P25/00
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, BEILSTEIN 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 2009/013535 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ALBERT JEFFREY SCOTT [US] 29 January 2009 (2009-01-29) page 17, paragraph 2 - page 18, paragraph 4 claims 1,62,63 -----	1-23
A	FR 2 861 076 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]) 22 April 2005 (2005-04-22) page 3, lines 16-20 claims 1,5 ----- -/--	1-23

☒ 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

10 June 2010

Date of mailing of the international search report

08/07/2010

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

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050448

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LOWE III J A: "Novel inhibitors of the type 1 transporter of glycine (GlyT1) as antip" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 15, no. 11, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 1657-1662, XP002372471 ISSN: 1354-3776 the whole document -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050448

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009013535	A	29-01-2009	AR 067648 A1	21-10-2009
			PE 06552009 A1	02-07-2009
			US 2009030033 A1	29-01-2009
			UY 31243 A1	02-03-2009
FR 2861076	A	22-04-2005	AT 386036 T	15-03-2008
			AU 2004281217 A1	28-04-2005
			BR PI0415489 A	26-12-2006
			CA 2542647 A1	28-04-2005
			CN 1882587 A	20-12-2006
			CN 101684118 A	31-03-2010
			DE 602004011806 T2	05-02-2009
			DK 1680421 T3	09-06-2008
			EC SP066511 A	10-10-2006
			EP 1680421 A2	19-07-2006
			ES 2300837 T3	16-06-2008
			WO 2005037783 A2	28-04-2005
			HR 20080186 T3	31-05-2008
			JP 2007508361 T	05-04-2007
			KR 20060109432 A	20-10-2006
			NZ 547163 A	29-01-2010
			PT 1680421 E	13-05-2008
			RU 2346945 C2	20-02-2009
			SG 147435 A1	28-11-2008
			UA 81186 C2	10-12-2007
			US 2006264441 A1	23-11-2006
			US 2010022548 A1	28-01-2010
			US 2008070941 A1	20-03-2008
			ZA 200603861 A	27-12-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050448

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D487/08 A61K31/403 A61K31/55 A61P25/00
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, BEILSTEIN 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 2009/013535 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ALBERT JEFFREY SCOTT [US] 29 janvier 2009 (2009-01-29) page 17, alinéa 2 - page 18, alinéa 4 revendications 1,62,63	1-23
A	FR 2 861 076 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]) 22 avril 2005 (2005-04-22) page 3, ligne 16-20 revendications 1,5	1-23
	----- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ 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

10 juin 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/07/2010

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

Samsam Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050448

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	LOWE III J A: "Novel inhibitors of the type 1 transporter of glycine (GlyT1) as antip" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 15, no. 11, 1 novembre 2005 (2005-11-01), pages 1657-1662, XP002372471 ISSN: 1354-3776 le document en entier -----	1-23

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050448

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 2009013535	A	29-01-2009	AR	067648 A1	21-10-2009
			PE	06552009 A1	02-07-2009
			US	2009030033 A1	29-01-2009
			UY	31243 A1	02-03-2009

FR 2861076	A	22-04-2005	AT	386036 T	15-03-2008
			AU	2004281217 A1	28-04-2005
			BR	PI0415489 A	26-12-2006
			CA	2542647 A1	28-04-2005
			CN	1882587 A	20-12-2006
			CN	101684118 A	31-03-2010
			DE	602004011806 T2	05-02-2009
			DK	1680421 T3	09-06-2008
			EC	SP066511 A	10-10-2006
			EP	1680421 A2	19-07-2006
			ES	2300837 T3	16-06-2008
			WO	2005037783 A2	28-04-2005
			HR	20080186 T3	31-05-2008
			JP	2007508361 T	05-04-2007
			KR	20060109432 A	20-10-2006
			NZ	547163 A	29-01-2010
			PT	1680421 E	13-05-2008
			RU	2346945 C2	20-02-2009
			SG	147435 A1	28-11-2008
			UA	81186 C2	10-12-2007
			US	2006264441 A1	23-11-2006
			US	2010022548 A1	28-01-2010
			US	2008070941 A1	20-03-2008
			ZA	200603861 A	27-12-2007
