

(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 décembre 2012 (13.12.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/168664 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 209/52 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/051287

(22) Date de dépôt international :
8 juin 2012 (08.06.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1101747 8 juin 2011 (08.06.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35 rue de Ver-
dun, F-92284 Suresnes (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DHAI-
NAUT, Alain** [FR/FR]; 7, rue des Guipières, F-78400
Chatou (FR). **CHOLLET, Anne-Marie** [FR/FR]; 27, ave-
nue d'Aligre, F-78230 Le Pecq (FR). **CASARA, Patrick**
[FR/FR]; 14 rue Jules Dajou, F-66000 Perpignan (FR).
LESTAGE, Pierre [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre,
F-78170 La Celle St Cloud (FR). **PANAYI, Fany**
[FR/FR]; 44, bd de Rochechouart, F-75018 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, 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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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 : 4-{3-[TRANS-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]PYRROL-2(1H)-YL]PROPOXY}BENZAMIDE, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THAT CONTAIN SAME

(54) Titre : 4-{3-[TRANS-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]PYRROL-2(1H)-YL] PROPOXY}BENZAMIDE, SON PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LE CONTIENNENT

(57) Abstract : The invention relates to 4-{3-[trans-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}benzamide and the enantiomers thereof, as well as to the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof.

(57) Abrégé : 4-{3-[trans-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}benzamide et ses énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.



WO 2012/168664 A1

**4-{3-[*TRANS*-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]PYRROL-2(1*H*)-YL]
PROPOXY}BENZAMIDE,**

SON PROCEDE DE PREPARATION

ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LE CONTIENNENT

5

La présente invention concerne le 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui le contiennent.

10

Le composé de la présente invention est particulièrement intéressant d'un point de vue pharmacologique pour son interaction avec les systèmes histaminergiques centraux *in vivo*.

15

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

20

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

25

Des études, réalisées chez l'animal, ont montré que l'augmentation des taux endogènes

extra-synaptiques d'histamine permettait de promouvoir les états de vigilance, les processus d'apprentissage et de mémoire et de réguler la prise alimentaire (Brown et al., *Prog. Neurobiol.*, 2000, 63, 637-672; Passani et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24, 107-113). En conséquence, les indications thérapeutiques potentielles pour des composés capables d'augmenter le turn-over ou la libération d'histamine au niveau central sont le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral, aux maladies neurodégénératives aiguës et chroniques, ainsi que le traitement des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil et du rythme veille-sommeil, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels. Par ailleurs, des travaux ont montré qu'une injection d'histamine au niveau des noyaux centraux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la satiété atténue l'alimentation chez le rat. De plus, un hypofonctionnement de la transmission histaminergique a été mis en évidence chez des rats génétiquement obèses (Machidori et al., *Brain Research*, 1992, 590, 180-186). En conséquence, les troubles du comportement alimentaire et l'obésité sont également des indications thérapeutiques potentielles pour les composés de la présente invention.

Les dérivés de type hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2-yl décrits dans la demande WO2005/089747 présentent une configuration de type *cis*, alors que le noyau azabicyclique du composé de la présente invention a une configuration *trans*.

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

Plus particulièrement, le composé de la présente invention correspond à un mélange racémique de deux énantiomères qui sont le 4-[3-((3*aR*,6*aR*)-*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]benzamide et le 4-[3-((3*aS*,6*aS*)-*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)propoxy]benzamide. Le composé peut se présenter

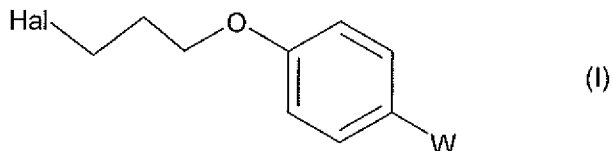
sous la forme d'un sel d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

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

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc.

Parmi les acides, l'acide chlorhydrique est particulièrement préféré.

L'invention s'étend également au procédé de préparation du 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (I) :



dans laquelle Hal est un atome d'halogène et W représente une fonction -CONH₂, -COOH, -COOR ou -CN, R étant un groupement (C₁-C₆)alkyle ou benzyle,

sur lequel on condense le *trans*-octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole, pour conduire directement au 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide lorsque W=-CONH₂, ou à l'un de ses homologues acide, ester ou nitrile,

ces derniers composés pour lesquels W=-COOH, -COOR ou -CN étant ensuite transformés en leur homologue amide pour conduire au 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide,

qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable

et dont on sépare éventuellement les isomères optiques selon une technique classique de séparation.

Le composé de formule (I) et le *trans*-octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

L'acide 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoïque peut être utilisé en tant qu'intermédiaire de synthèse et conduire au 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide par couplage avec l'ammoniac dans des conditions classiques décrites dans la littérature.

De même, l'acide 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoïque peut être transformé en chlorure de 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoyl par des transformations classiques. Ce dernier composé peut être utilisé en tant qu'intermédiaire de synthèse et conduire au 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide par couplage avec l'ammoniac dans des conditions classiques décrites dans la littérature.

De plus, le 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide peut aussi être obtenu par condensation avec l'ammoniac, en utilisant un 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoate d'alkyle ou un 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoate de benzyle, ces derniers composés pouvant être préparés *via* l'acide carboxylique ou le chlorure d'acyle correspondant présentés précédemment.

Enfin, il est également possible d'obtenir le 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide en hydrolysant le 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzonitrile.

Au niveau neurologique, le composé de l'invention peut être utile dans le traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral ou aux maladies neurodégénératives telles

que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, les démences à corps de Lewy, les démences frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, les démences vasculaires, dans de nouveaux traitements des troubles cognitifs liés aux traumatismes crâniens, mais également dans le traitement des troubles
5 psychocomportementaux associés à ces pathologies tels que les troubles du sommeil, l'apathie et les états anxio-dépressifs. Les troubles du sommeil associés à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson, tels que les hypersomnolences diurnes, sont particulièrement visés.

Au niveau psychiatrique, le composé peut être utile dans le traitement des troubles de
10 l'humeur, de la douleur, ainsi que dans le traitement des troubles du sommeil, du rythme veille-sommeil et du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels (ADHD). Parmi les troubles du sommeil, on peut citer plus particulièrement la narcolepsie et l'apnée du sommeil. Les troubles du sommeil tels que les hypersomnies survenant lors du syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou du syndrome d'hyperactivité avec déficits
15 attentionnels, ainsi que les somnolences diurnes sont également visés.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant le 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

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

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

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

- 5 L'association d'un composé de formule (I) avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase fait aussi partie intégrante de l'invention, et plus particulièrement encore l'association d'un composé de formule (I) avec le donépézil, la rivastigmine ou la galantamine. Les associations de ce type peuvent être utilisées dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer.
- 10 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés, décrits dans les exemples, ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse...).

Préparation 1 : 4-(3-Bromopropoxy)benzamide

- Un mélange de 16 g de 4-hydroxybenzamide, 59 mL de 1,3-dibromopropane et 38 g de carbonate de césium est agité dans 600 mL d'acétonitrile à la température du reflux pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu est repris dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. L'insoluble est filtré, la phase organique est décantée, relavée avec de l'eau et concentrée. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec le système d'éluant dichlorométhane/méthanol : 9/1. le produit du titre est obtenu sous forme solide.

Exemple 1 : 4-{3-[*trans*-Hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide

Stade 1 : trans -1,2-bis-(Hydroxyméthyl)cyclopentane

- Dans un ballon sous atmosphère d'argon contenant 4,0 g d'hydrure d'aluminium lithium en suspension dans 170 mL de tétrahydrofurane anhydre sous agitation à température ambiante, sont ajoutés par portions 8 g d'acide *trans*-1,2-cyclopentanedicarboxylique. Le mélange est agité pendant une heure à température ambiante, puis versé dans un flacon contenant 100 mL de glace et 100 mL d'acétate d'éthyle. Après un demi-heure d'agitation,

la phase aqueuse est saturée avec du chlorure de sodium. La phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite à nouveau avec de l'acétate d'éthyle. Les jus organiques sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un système d'élution acétate d'éthyle/dichlorométhane 1/1. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile.

Stade 2 : *trans*-1,2-bis-(Méthanesulfonyloxyméthyl)cyclopentane

Dans un ballon sous atmosphère d'argon contenant une solution de 4,5 g de *trans*-1,2-bis-(hydroxyméthyl)cyclopentane et 7,7 g de triéthylamine dans 250 mL de dichlorométhane à 0 °C, sont ajoutés goutte à goutte 5,3 mL de chlorure de mésyle. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée. L'huile résiduelle est concrétée dans l'éther de pétrole pour conduire au produit du titre sous la forme d'une poudre.

Stade 3 : Chlorhydrate de 2-benzyl-*trans*-octahydrocyclopenta[c]pyrrole

Un mélange composé de 2 g de *trans*-1,2-bis-(méthanesulfonyloxyméthyl)cyclopentane, 3 mL de triéthylamine et 0,64 g de benzylamine dans 15 mL de tétrahydrofuranne est agité pendant 50 minutes à 150 °C dans un four à microondes. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec le système d'élution dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 98/2/0,5. Le produit est cristallisé sous forme de chlorhydrate dans une solution d'éthanol chlorhydrique, puis filtré. Le composé du titre est ainsi obtenu sous la forme d'une poudre blanche.

Stade 4 : Chlorhydrate de *trans*-octahydrocyclopenta[c]pyrrole

Un mélange de 1,54 g de chlorhydrate de 2-benzyl-*trans*-octahydrocyclopenta[c]pyrrole et 0,4 g de palladium sur charbon à 10% dans 35 mL de méthanol est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène à la pression d'1,3 bar pendant 48 heures. Après filtration et concentration à sec, le produit du titre est obtenu sous forme solide.

Stade 5 : 4-{3-[*trans*-Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}benzamide

Un mélange de 0,306 g de 4-(3-bromopropoxy)benzamide obtenu dans la Préparation 1, 0,21 g de chlorhydrate de *trans*-octahydrocyclopenta[c]pyrrole, 0,7 mL de

diisopropyléthylamine et 0,036 g d'iodure de sodium dans 15 mL d'acétonitrile, est chauffé à la température de reflux du solvant. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu solide est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec le système d'éluant dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 28% 90/10/5. Après évaporation des solvants, on obtient le produit du titre sous forme solide.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé	70,80	8,39	9,71
Trouvé	70,04	8,32	9,53

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Dosages cérébraux de la N^ε-Méthylhistamine chez la souris NMRI

Cette étude réalisée selon la méthode de Taylor et Coll. (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267), a pour objectif d'évaluer l'activité *ex vivo* des composés de la présente invention en tant qu'antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃. Cette activité est révélée par la mesure, après traitement par voie orale des composés sous étude, des taux centraux de N^ε-Méthylhistamine, métabolite principal de l'histamine. Une augmentation des concentrations cérébrales de N^ε-Méthylhistamine signe une augmentation du turn-over de l'histamine par blocage des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

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

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

Les résultats montrent que le composé de l'Exemple 1 est capable d'augmenter de façon significative les concentrations cérébrales endogènes de N^ε-Méthylhistamine de 57% à la dose de 1 mg/kg PO, et de 67% à la dose de 10 mg/kg PO. Ces résultats indiquent que les composés de la présente invention sont de puissants antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

EXEMPLE B : Compositions pharmaceutiques

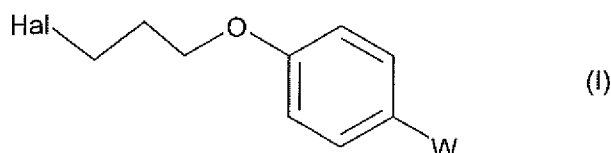
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg :

	4-{3-[<i>trans</i> -hexahydrocyclopenta[<i>c</i>]pyrrol-2(1 <i>H</i>)-yl]propoxy}benzamide.....	100 g
	Hydroxypropylcellulose	20 g
5	Polyvinylpyrrolidone.....	20 g
	Amidon de blé	150 g
	Lactose.....	900 g
	Stéarate de magnésium.....	30 g

REVENDICATIONS

1. 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide et ses énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Procédé de préparation du 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (I) :



dans laquelle Hal est un atome d'halogène et W représente une fonction $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$ ou $-\text{CN}$, R étant un groupement $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle ou benzyle,

10

sur lequel on condense le *trans*-octahydrocyclopenta[*c*]pyrrole, pour conduire directement au 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide lorsque $W = -\text{CONH}_2$, ou à l'un de ses homologues acide, ester ou nitrile,

15 ces derniers composés pour lesquels $W = -\text{COOH}$, $-\text{COOR}$ ou $-\text{CN}$ étant ensuite transformés en leur homologue amide pour conduire au 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide,

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

3. Composés suivants :

- acide 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoïque,
- chlorure de 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoyle,
- 5 - 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoate d'alkyle,
- 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzoate de benzyle,
- 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzonitrile.

utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse du 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide.

10 4. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le composé de la revendication 1, ou l'un de ses énantiomères, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4 pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux liés au vieillissement cérébral, aux maladies neurodégénératives ou aux traumatismes crâniens.

20 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, les démences à corps de Lewy, les démences frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, et les démences vasculaires.

7. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 5 pour son utilisation dans le traitement des troubles psychocomportementaux tels que les troubles du sommeil, l'apathie et les états anxio-dépressifs.

25 8. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 pour son utilisation dans le traitement des troubles du sommeil associés à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de

Parkinson.

5 **9.** Composition pharmaceutique selon la revendication 4 pour son utilisation dans le traitement des troubles de l'humeur, de la douleur, ainsi que dans le traitement des troubles du sommeil, du rythme veille-sommeil et du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 pour son utilisation dans le traitement des troubles du sommeil tels que la narcolepsie, les hypersomnies survenant lors du syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, ainsi que les somnolences diurnes.

10 **11.** Association du 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy} benzamide selon la revendication 1 avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

12. Association du 4-{3-[*trans*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy} benzamide selon la revendication 1 avec le donépézil, la galantamine ou la rivastigmine.

15 **13.** Association selon la revendication 11 ou 12 pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs associés aux maladies neurodégénératives.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/051287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/52 A61K31/403 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 A61P

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 practicable, 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.
X	WO 2005/089747 A1 (SERVIER LAB [FR]; CASARA PATRICK [FR]; CHOLLET ANNE-MARIE [FR]; DHAINA) 29 September 2005 (2005-09-29) page 10, line 1 - line 2 -----	1-13
X	WO 2010/043787 A1 (SERVIER LAB [FR]; LESTAGE PIERRE [FR]; DANOBER LAURENCE [FR]; ROGER AN) 22 April 2010 (2010-04-22) claim 1 -----	1-13



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 application or patent 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

19 July 2012

Date of mailing of the international search report

27/07/2012

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

Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/051287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005089747	A1	29-09-2005	AR 047685 A1 01-02-2006
			AT 389398 T 15-04-2008
			AU 2005224129 A1 29-09-2005
			BR PI0507830 A 10-07-2007
			CA 2555216 A1 29-09-2005
			CN 1921848 A 28-02-2007
			CN 101230033 A 30-07-2008
			DE 602005005456 T2 09-04-2009
			DK 1720544 T3 21-07-2008
			EA 200601512 A1 27-02-2007
			EP 1720544 A1 15-11-2006
			ES 2303233 T3 01-08-2008
			FR 2866647 A1 26-08-2005
			HR 20080184 T3 31-05-2008
			JP 4519861 B2 04-08-2010
			JP 2007523135 A 16-08-2007
			KR 20060114382 A 06-11-2006
			MA 28342 A1 01-12-2006
			MY 137282 A 30-01-2009
			NZ 548898 A 25-06-2010
			PT 1720544 E 08-05-2008
			US 2007197625 A1 23-08-2007
			WO 2005089747 A1 29-09-2005
			ZA 200606558 A 30-01-2008
WO 2010043787	A1	22-04-2010	AR 073848 A1 09-12-2010
			FR 2937251 A1 23-04-2010
			WO 2010043787 A1 22-04-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/051287

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D209/52 A61K31/403 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 A61P

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
X	WO 2005/089747 A1 (SERVIER LAB [FR]; CASARA PATRICK [FR]; CHOLLET ANNE-MARIE [FR]; DHAINA) 29 septembre 2005 (2005-09-29) page 10, ligne 1 - ligne 2 -----	1-13
X	WO 2010/043787 A1 (SERVIER LAB [FR]; LESTAGE PIERRE [FR]; DANOBER LAURENCE [FR]; ROGER AN) 22 avril 2010 (2010-04-22) revendication 1 -----	1-13



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

19 juillet 2012

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/07/2012

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

Bourghida, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/051287

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005089747 A1	29-09-2005	AR 047685 A1	01-02-2006
		AT 389398 T	15-04-2008
		AU 2005224129 A1	29-09-2005
		BR PI0507830 A	10-07-2007
		CA 2555216 A1	29-09-2005
		CN 1921848 A	28-02-2007
		CN 101230033 A	30-07-2008
		DE 602005005456 T2	09-04-2009
		DK 1720544 T3	21-07-2008
		EA 200601512 A1	27-02-2007
		EP 1720544 A1	15-11-2006
		ES 2303233 T3	01-08-2008
		FR 2866647 A1	26-08-2005
		HR 20080184 T3	31-05-2008
		JP 4519861 B2	04-08-2010
		JP 2007523135 A	16-08-2007
		KR 20060114382 A	06-11-2006
		MA 28342 A1	01-12-2006
		MY 137282 A	30-01-2009
		NZ 548898 A	25-06-2010
		PT 1720544 E	08-05-2008
		US 2007197625 A1	23-08-2007
		WO 2005089747 A1	29-09-2005
		ZA 200606558 A	30-01-2008
WO 2010043787 A1	22-04-2010	AR 073848 A1	09-12-2010
		FR 2937251 A1	23-04-2010
		WO 2010043787 A1	22-04-2010