

(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
3 avril 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/037881 A2

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/437 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001545

(22) Date de dépôt international :
21 septembre 2007 (21.09.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0608348 22 septembre 2006 (22.09.2006) 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) :
DARGAZANLI, Gihad [FR/FR]; C/O Sanofi-aven-
tis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). 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). RENONES,
Maria, Carmen [FR/FR]; C/O Sanofi-aventis, Départe-
ment Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel;
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

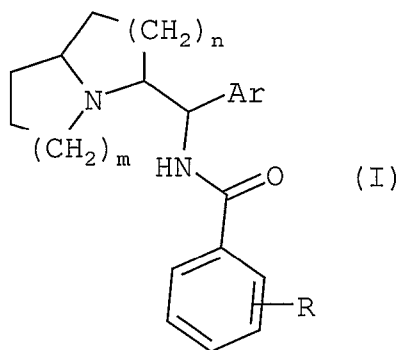
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF PYRROLIZINE, INDOLIZINE AND QUINOLIZINE, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE PYRROLIZINE, INDOLIZINE ET QUINOLIZINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.



(57) Abstract: Compound corresponding to the general formula in which m and n are each the number 1 or 2, Ar is a group chosen from phenyl, naphth-1-yl, naphth-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, thiazol-2-yl and oxazol-2-yl groups, it being possible for this group Ar to be optionally substituted; R is either a hydrogen atom, or one or more substituents, which may be identical to or different from one another, chosen from halogen atoms and mono- or polyfluoro(C₁-C₆)alkyl and mono- or polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy, linear (C₁-C₆)alkyl, branched or cyclic (C₃-C₇)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, cyano, amino, phenyl, acetyl, benzoyl, (C₁-C₆)alkylsulphonyl, carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl and pentafluorosulphonyl groups. Therapeutic use.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale dans laquelle m et n représentent chacun le nombre 1 ou 2, Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, naphthyle-1, naphthyle-2, pyridin-2-yle, pyridin-3-yle, pyridin-4-yle, furan-2-yle, furan-3-yle, thién-2-yle, thién-3-yle, thiazol-2-yle et oxazol-2-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué; R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkyles linéaires, (C₃-C₇)alkyles ramifiés ou cycliques, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, cyano, amino, phényle, acétyle, benzoyle, (C₁-C₆)alkylsulfonyle, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyle et pentafluoro-sulfanyle. Application en thérapeutique.

WO 2008/037881 A2



PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

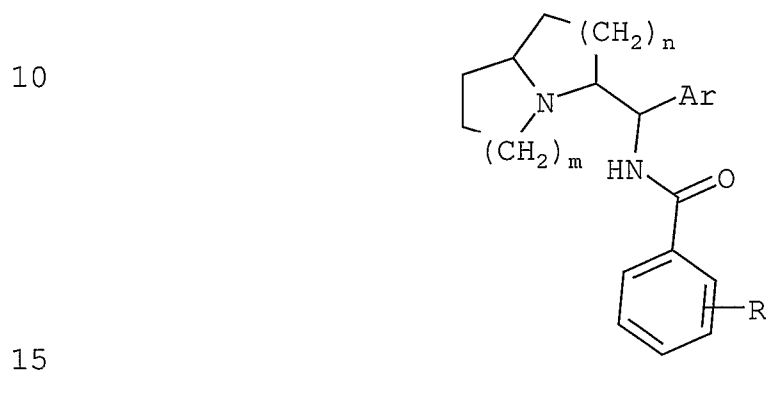
Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport*

DERIVES DE PYRROLIZINE, INDOLIZINE ET QUINOLIZINE, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

5 La présente invention a pour objet des dérivés de pyrrolizine, indolizine et quinolizine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

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



dans laquelle,

m et n représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le nombre 1 ou 2,

Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, naphthyle-1, naphthyle-2, pyridin-2-yle, pyridin-3-yle, pyridin-4-yle, furan-2-yle, furan-3-yle, thién-2-yle, thién-3-yle, thiazol-2-yle et oxazol-2-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, (C₃-C₇)cycloalkylthio, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy,

20

25

R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy,

(C₁-C₆)alkyles linéaires, (C₃-C₇)alkyles ramifiés ou cycliques, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, cyano, amino, phényle, acétyle,

30

benzoyle, (C₁-C₆)alkylsulfonyle, carboxy, (C₁-C₆)alcoxycarbonyle et pentafluorosulfanyle. Les composés de formule générale (I) possèdent trois centres asymétriques ; ils peuvent exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères thréo ou érythro avec une stéréochimie du substituant du bicyclic cis ou trans, ou en mélange de tels isomères. Ils peuvent également exister à l'état de bases libres, de sels d'addition à des acides et/ou de solvats ou d'hydrates, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

10 Parmi les composés de l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-2-yle, pyridin-3-yle, pyridin-4-yle, thién-2-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyles, (C₃-C₇)cycloalkyles, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyles, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, (C₃-C₇)cycloalkylthio, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy, m, n et R étant tels que définis ci-dessus.

20

Parmi les composés de l'invention, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-3-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogènes, m, n et R étant tels que définis ci-dessus.

25

Parmi les composés de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

30 R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes mono- ou

polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkyles linéaires et pentafluorosulfanyle,

m, n et Ar étant tels que définis ci-dessus.

- 5 Parmi les composés de l'invention, un quatrième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :
- m et n représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le nombre 1 ou 2,
 - Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-3-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
 - 10 - R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi le chlore et les groupes méthyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy et pentafluorosulfanyle.

15 Parmi les composés de l'invention, un cinquième groupe de composés est constitué par les composés suivants :

- Chlorhydrate de *trans* thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans* érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- 20 Chlorhydrate de *trans* thréo 2,6-dichloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans* érythro 2,6-dichloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.
- 25 Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*S*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-méthyl-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.
- 30 Chlorhydrate de *cis*-érythro 2-méthyl-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.

- Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*S*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)(pyridin-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.
- Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*S*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)(thiophen-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.
- 5 Chlorhydrate de *cis*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.
- Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*R*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)(thiophen-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.
- Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*R*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)(pyridin-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1.
- 10 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-5-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- 15 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2,6-dichloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans*-érythro 2,6-dichloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-méthyl-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- 20 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2,6-dichloro-*N*-[(4-fluorophenyl)(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)(pyridin-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- 25 Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-5-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-méthyl-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.
- 30 Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)(thiophen-3-

yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-3-méthyl-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(4-fluorophényl)(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(4-fluorophényl)(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-3-méthoxy-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

10 Chlorhydrate de *trans*-thréo *N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhoxybenzamide 1:1.

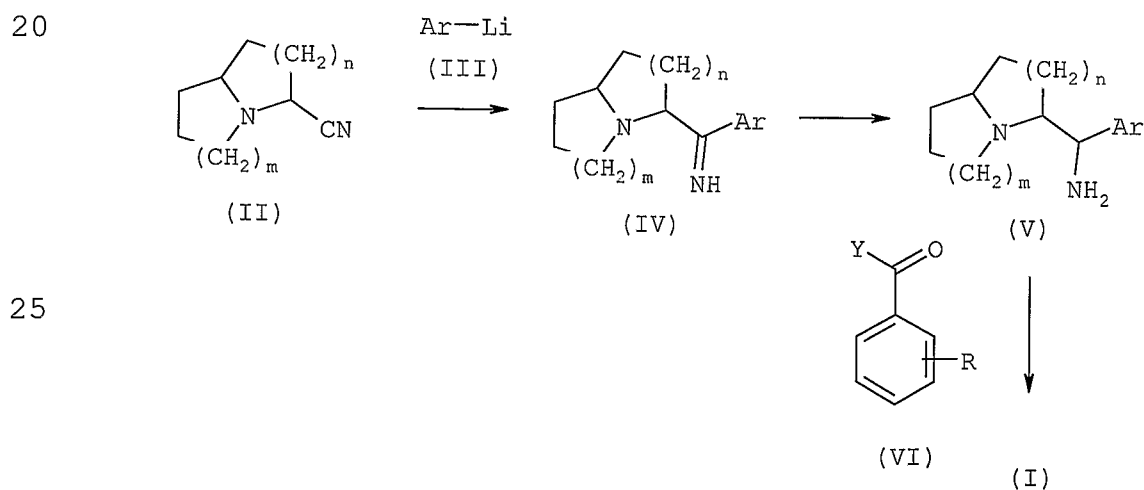
Chlorhydrate de *trans*-thréo *N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-(pentafluorosulfanyl)benzamide 1:1.

Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(hexahydropyrrolizin-3-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

15

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

Schéma 1



On fait réagir un nitrile de formule générale (II), dans laquelle m et n sont tels que définis ci-dessus, avec un dérivé lithié de formule générale (III), dans laquelle Ar est tel que défini ci-dessus, dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, entre -90°C et -30°C ; on obtient une imine intermédiaire de formule générale (IV) que l'on
5 réduit en amine primaire de formule générale (V) par un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, dans un solvant protique tel que le méthanol, entre 0°C et la température ambiante. On effectue ensuite un couplage amidique entre la diamine de formule générale (V) et un acide activé ou un chlorure d'acide de formule générale (VI), dans laquelle Y représente un groupe OH activé ou un atome de chlore et R est tel que
10 défini ci-dessus, en utilisant les méthodes connues de l'homme du métier, pour aboutir à l'amide de formule générale (I).

Les composés de formule générale (II) avec n=1 et m=2 possèdent une stéréochimie relative *cis* et *trans* et ils conduisent respectivement aux composés de formule générale (I) de
15 stéréochimie *cis*-érythro et *trans*-thréo.

Les composés de formule générale (II) avec n=2 et m=1 ou n et m=2 possèdent une stéréochimie relative *trans* et ils conduisent aux composés de formule générale (I) de stéréochimie *trans*-érythro et *trans*-thréo.

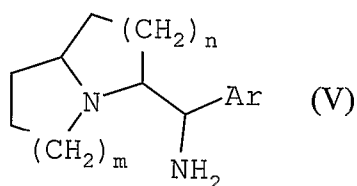
Enfin le composé de formule générale (II) avec n et m=1 possède une stéréochimie relative
20 *trans* et *cis* et il conduit aux composés de formule générale (I) sous la forme de mélange d'isomères séparables par chromatographie liquide.

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 dédoublement de l'amine racémique de formule
25 générale (V) par utilisation d'un acide chiral, tel que l'acide tartrique, l'acide camphorsulfonique, l'acide dibenzoyltartrique, la N-acétylleucine, par la recristallisation fractionnée et préférentielle d'un sel diastéréoisomérique dans un solvant de type alcool, ou encore par synthèse énantiosélective en utilisant un nitrile chiral de formule générale (II).
Les nitriles de formule générale (II) sont décrits dans *Synlett*, (1995), 519-522 lorsque n et
30 m représentent 1 avec une stéréochimie *cis* et *trans*, dans *J.O.C.*, **55**, (1990), 4688-4693 et *J.O.C.*, **56**, (1991), 4868-4874 lorsque n représente 2 et m représente 1 avec une stéréochimie

trans, dans *Org. Letters*, **2**, (2000), 2085-2088 lorsque n représente 1 et m représente 2 avec une stéréochimie *trans* et *cis*, et enfin ils peuvent être préparés selon des méthodes analogues à celles décrites précédemment lorsque n et m représentent 2 avec une stéréochimie *trans* en série racémique ou chirale. Les dérivés lithiés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce ou ils peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier et analogues à celles décrites dans *J.O.C.*, **62**, (1997), 5484-5496 et *Tetrahedron Letters*, **35**, (1994), 3673-3674.

Certains acides et chlorures d'acides de formule générale (VI) sont disponibles dans le commerce ou peuvent être obtenus selon des méthodes analogues à celles décrites dans les brevets EP-0556672, US-3801636, et dans *J. Chem. Soc.*, (1927), 25, *Chem. Pharm. Bull.*, (1992), 1789-1792, *Aust. J. Chem.*, (1984), 1938-1950 et *J. O. C.*, (1980), 527.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule générale (V) :



15

dans laquelle

m et n représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le nombre 1 ou 2,

Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, naphthyle-1, naphthyle-2, pyridin-2-yle, pyridin-3-yle, pyridin-4-yle, furan-2-yle, furan-3-yle, thién-2-yle, thién-3-yle, thiazol-2-yle et oxazol-2-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, (C₃-C₇)cycloalkylthio, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy.

25

Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

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

m et n représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le nombre 1 ou 2,

- 5 Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-2-yle, pyridin-3-yle, pyridin-4-yle, thién-2-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyles, (C₃-C₇)cycloalkyles, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyles, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, 10 (C₃-C₇)cycloalkylthio, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy.

Parmi les composés de formule générale (V) objet de l'invention, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- 15 Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-3-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes, m et n étant tels que définis ci-dessus.

- 20 Parmi les composés de formule générale (V) objet de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- m et n représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le nombre 1 ou 2,

- Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-3-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes.

25

Parmi les composés de formule générale (V), on peut notamment citer les composés suivants :

trans thréo/érythro 1-(octahydroindolizin-5-yl)-1-phénylméthanamine ;

trans-thréo 1-(octahydroindolizin-3-yl)-1-phénylméthanamine ;

- cis*-érythro 1-(octahydroindolizin-3-yl)-1-phénylméthanamine ;
trans-thréo/érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-phénylméthanamine ;
trans thréo/érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-(4-fluorophényl)méthanamine ;
trans thréo 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1- pyridin-3-ylméthanamine ;
5 *trans*-thréo/*cis*-érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-thién-3-ylméthanamine.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, les spectres I.R. et R.M.N. et la CLHP sur colonne chirale confirment les structures et les puretés énantiométriques des composés obtenus.

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

Exemple 1 (Composés N°1 et 2).

Chlorhydrate de *trans* thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1 et

- 15 Chlorhydrate de *trans* érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

1.1 *trans* thréo/érythro 1-(octahydroindolizin-5-yl)-1- phénylméthanamine.

- Dans un ballon de 50 ml muni d'une agitation magnétique on introduit, sous atmosphère d'argon, 0,62 g (4 mmoles) de bromobenzène en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane
20 anhydre puis on refroidit le milieu à -75°C. On ajoute 1,6 ml (4 mmoles) d'une solution 2,5 M de butyllithium dans le tétrahydrofurane et on laisse sous agitation le mélange pendant 40 min. On ajoute à -75°C, 0,3 g (2 mmoles) de *trans* octahydroindolizine-5-carbonitrile en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane et on laisse revenir à température ambiante pendant 3 h. On ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase
25 aqueuse et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre l'imine sous pression réduite, on la reprend dans un ballon de 50 ml avec 10 ml de méthanol. On refroidit le mélange à -5°C et on ajoute lentement 0,38 g (10 mmoles) de borohydrure de sodium. On poursuit l'agitation en laissant la température du mélange revenir à température ambiante pendant 12 h. On
30 concentre le mélange sous pression réduite et on le reprend avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On sépare les phases et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle.

Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation on obtient 0,5 g de produit sous forme d'huile jaune que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

1.2. Chlorhydrate de *trans* thréo de 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhyl benzamide 1:1 et Chlorhydrate de *trans* érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhyl benzamide 1:1.

Dans un ballon de 50 ml on introduit successivement dans 10 ml de dichlorométhane, 0,5 g (2,17 mmoles) de 1-(octahydroindolizin-5-yl)-1-phénylméthanamine, 0,36 ml (2,6 mmoles) de triéthylamine, 0,63 g (2,6 mmoles) de chlorure d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque et on agite le mélange à température ambiante pendant 1 h.

On traite le mélange avec de l'eau, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane. Après lavage des phases organiques avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de soude 1N, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient sous forme d'huile incolore 0,06 g et 0,130 g de produits correspondant aux isomères *trans* thréo et *trans* érythro.

Ces produits sont ensuite transformés en chlorhydrates à partir d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

20 On isole finalement 0,039 g correspondant à l'isomère *trans* thréo,

Point de fusion : 132-134°C.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 0.75-2.00(m, 12H) ; 2.6-2.9(m,2H) ; 5.00(d, 1H) ; 7.1-7.5(m,7H) ; 7.8 (t, 2H).

et 0,017 g correspondant à l'isomère *trans* érythro,

25 Point de fusion : 132-134°C.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 0.70-2.00(m, 11H) ; 2.1-2.45 (m, 2H) ; 3.15-3.35(m,1H) ; 5.20(s, 1H) ; 6.9 (s, 1H) ; 7.1-7.4(m,6H) ; 7.6-7.75 (m, 2H).

Exemple 2 (Composé N°5).

30 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1.1

2.1. trans-thréo 1-(octahydroindolizin-3-yl)-1-phényl méthanamine.

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation magnétique on introduit, sous atmosphère d'argon, 0,61 g (4,12 mmoles) de *trans* octahydroindolizine-3-carbonitrile en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit le milieu à -75°C, on ajoute 6,22 ml (12,24 mmoles) d'une solution 2 M de phényllithium dans le dibutyléther et on laisse sous agitation revenir à température ambiante pendant 5 h. On ajoute 3 ml de méthanol puis on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, on filtre, on concentre l'imine sous pression réduite, on la reprend dans un ballon de 50 ml avec 25 ml de méthanol. On refroidit le mélange à -5°C et on ajoute lentement 0,78 g (20,6 mmoles) de borohydrure de sodium. On poursuit l'agitation en laissant le mélange revenir à température ambiante pendant 12 h. On concentre le mélange sous pression réduite et on le reprend avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare les phases et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation on obtient 0,8 g de produit sous forme d'huile jaune que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

2.2. Chlorhydrate de trans-thréo 2-chloro-N-[(octahydro indolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhyl benzamide 1 :1

Dans un ballon de 50 ml on introduit successivement dans 15 ml de dichlorométhane, 0,4 g (1,77 mmole) de *trans*-thréo 1-(octahydroindolizin-3-yl)-1-phénylméthanamine, 0,3 ml (2,1 mmoles) de triéthylamine, 0,57 g (2,35 mmoles) de chlorure d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque et on agite le mélange à température ambiante pendant 12 h.

On le traite avec de l'eau, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane. Après lavage des phases organiques avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de soude 1 N, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient, sous forme d'huile incolore, 0,35 g de produit correspondant à l'isomère *trans-thréo*.

On le transforme en chlorhydrate à partir d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

On isole finalement 0,28 g sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 138-139°C.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 1.0-1.9(m, 10H) ; 2.9(t,1H) ; 3.05-3.25(m, 2H) ; 3.5-3.6(m, 1H) ; 5.20(d, 1H) ; 7.3-7.5(m,6H) ; 7.8(t, 2H).

5 **Exemple 3 (Composé N°11).**

Chlorhydrate de *cis*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

3.1. *cis*-érythro 1-(octahydroindolizin-3-yl)-1-phénylméthanamine.

10 Selon le protocole décrit à l'exemple 1.1, on obtient à partir de 0,61 g (4 mmoles) de *cis* octahydroindolizine-3-carbonitrile, 0,9 g de produit sous forme d'huile jaune que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 1.00-2.00(m, 12H) ; 2.35-2.50(m, 1H) ; 3.00-3.15(m,1H) ; 4.15(d, 1H); 7.1-7.4(m,5H).

15 3.2. Chlorhydrate de *cis*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhyl benzamide 1:1.

Selon le protocole décrit à l'exemple 2.2, on obtient, à partir 0,47 g (2 mmoles) de *cis*-érythro 1-(octahydroindolizin-3-yl)-1-phénylméthanamine et 0,58 g (2,4 mmoles) de chlorure d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 0,44 g sous forme d'huile incolore correspondant à l'isomère *cis*-érythro.

20 Ce produit est ensuite transformé en chlorhydrate à partir d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

On isole finalement 0,28 g sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 138-139°C.

25 RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 0.09-1.0(m, 1H) ; 1.1-1.35(m,5H) ; 1.4-1.55(m, 2H) ; 1.65-1.9(m, 3H) ; 2.00-2.15(m, 1H) ; 2.7 -2.80(m, 1H) ; 3.20-3.30(m, 1H) ; 5.25(t, 1H) ; 7.3-7.6(m,6H) ; 7.8-7.9(m, 2H).

Exemple 4 (Composés N°14 et 21).

Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1 et

30 Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

4.1. trans-thréo/érythro 1-(octahydro-2H-quinolizin-4-yl)-1-phénylméthanamine.

Dans un ballon de 50 ml muni d'une agitation magnétique on introduit, sous atmosphère d'argon, 0,29 g (1,77 mmole) de *trans* octahydroquinolizine-4-carbonitrile en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. On refroidit le milieu à -75°C et on ajoute 2 ml (4
5 mmoles) d'une solution 2 M de phényllithium dans le cyclohexane/éther éthylique (70/30) et on laisse sous agitation revenir à -50°C pendant 3 h. On ajoute 1 ml de méthanol puis, à 25°C, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, on filtre, on concentre l'imine sous pression réduite et on la reprend dans un ballon de 50 ml
10 avec 10 ml de méthanol. On refroidit le mélange à -5°C et on ajoute lentement 0,33 g (8,85 mmoles) de borohydrure de sodium. On poursuit l'agitation en laissant le mélange revenir à température ambiante pendant 12 h. On concentre le mélange sous pression réduite et on le reprend avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On sépare les phases et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur
15 sulfate de sodium, filtration et évaporation on obtient 0,18 g de produit sous forme d'huile jaune que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

4.2. Chlorhydrate de trans-thréo 2-chloro-N-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1 et Chlorhydrate de trans-érythro 2-chloro-N-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhyl benzamide 1:1.

20 Dans un ballon de 50 ml on introduit successivement dans 10 ml de dichlorométhane, 0,18 g (0,74 mmole) de *trans*-thréo/érythro 1-(octahydro-2H-quinolizin-4-yl)-1-phénylméthanamine, 0,20 g (0,89 mmole) d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 0,17 g (0,9 mmole) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) et 0,045 g (0,37 mmole) de diméthylaminopyridine, et on agite le mélange à
25 température ambiante pendant 12 h.

On le traite avec de l'eau, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane. Après lavage des phases organiques avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de soude 1 N, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange
30 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient, sous forme d'huile incolore, 0,13 g de composé correspondant à l'isomère

trans-thréo et 0,024 g de composé correspondant à l'isomère *trans*-érythro.

On les transforme en chlorhydrates à partir d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

On isole finalement 0,13 g sous forme de solide blanc d'isomère *trans*-thréo :

5 Point de fusion : 161-163°C.

RMN ¹H (200MHz, C₅D₅N): 1.2-2.0(m, 10H) ; 2.15-2.35(m, 2H) ; 3.2(t, 1H) ; 3.65-3.8(m, 1H) ; 3.85-4.0(m, 2H) ; 6.30(d, 1H) ; 7.3-7.6(m, 6H) ; 7.8(d, 2H).

et 0,014 g sous forme de solide blanc d'isomère *trans*-érythro :

Point de fusion : 245-247°C.

10 RMN ¹H (200MHz, C₅D₅N): 1.0-2.1(m, 12H); 2.3-2.6(m, 2H) ; 3.00(d, 1H) ; 4.0(d, 1H) ; 6.30(d, 1H) ; 7.2-7.8(m, 7H) ; 8.3(d, 1H).

Exemple 5 (Composés N°26 et 27)

Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(4-fluorophényl)-(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1 et

15 Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(4-fluorophényl)-(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

5.1. *trans* thréo/érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-(4-fluorophényl)méthanamine.

Dans un ballon de 50 ml muni d'une agitation magnétique on introduit, sous atmosphère
 20 d'argon, 1,33 g (7,61 mmoles) de 1-bromo-4-fluorobenzène en solution dans 10 ml d'éther éthylique anhydre, puis on refroidit le milieu à -75°C. On ajoute ensuite, 3,35 ml (8,37 mmoles) d'une solution 2,5 M de butyllithium dans l'hexane, et on laisse, sous agitation, le mélange revenir à -40°C pendant 90 min. On ajoute ensuite, à -75°C, 0,5 g (3 mmoles) de *trans* octahydroquinolizine-4-carbonitrile en solution dans 10 ml d'éther éthylique et on
 25 maintient cette température pendant 90 min. On laisse revenir à 0°C et on ajoute 2 ml de méthanol puis, à 25°C, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre l'imine sous pression réduite pour la reprendre dans un ballon de 50 ml avec 20 ml de méthanol. On refroidit le mélange à -5°C
 30 et on ajoute lentement 0,57 g (15,2 mmoles) de borohydrure de sodium. On poursuit l'agitation en laissant le mélange revenir à température ambiante pendant 12 h. On

concentre le mélange sous pression réduite et on le reprend avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On sépare les phases et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation on obtient 0,97 g de produit sous forme d'huile jaune que l'on utilise telle
5 quelle dans l'étape suivante.

5.2. Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(4-fluorophényl)(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1 et chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(4-fluorophényl)(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhyl-benzamide 1:1.

Dans un ballon de 50 ml on introduit successivement dans 10 ml de dichlorométhane, 0,4 g
10 (1,52 mmole) de *trans* thréo/érythro *trans* thréo/érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-(4-fluorophényl)méthanamine, 0,23 ml (1,8 mmoles) de triéthylamine, 0,4 g (1,67 mmole) de chlorure d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque et on agite le mélange à température ambiante pendant 12 h.

On traite le mélange avec de l'eau, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane.
15 Après lavage des phases organiques avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de soude 1 N, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient, sous forme d'huile incolore, 0,11 g de composé correspondant à l'isomère
20 *trans*-thréo et 0,15 g de composé correspondant à l'isomère *trans*-érythro.

Ces produits sont ensuite transformés en chlorhydrates à partir d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

On isole finalement 0,082 g d'isomère *trans*-thréo sous forme de solide blanc :

Point de fusion : 176-178°C.

25 RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 1.3-2.3(m, 12H) ; 2.6-2.85(m, 1H) ; 3.2(t,1H) ; 3.55-3.8(m, 2H) ; 5.65(t, 1H) ; 7.15(t,2H) ; 7.35 (t, 2H) ; 7.5 (t, 1H) ; 7.8(d, 1H) ; 8.05(d, 1H) ; 8.75(d, 1H, NH).

et 0,095 g d'isomère *trans*-érythro sous forme de solide blanc :

Point de fusion : 188-189°C.

30 RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 1.1-2.6(m, 12H) ; 2.7-3.2(m, 3H) ; 3.95(d, 1H) ; 5.80(t, 1H) ; 7.15(t,2H) ; 7.35 (t, 2H) ; 7.5 (t, 1H) ; 7.8(d, 1H) ; 7.95(d, 1H) ; 9.3(d, 1H, NH).

Exemple 6 (Composé N°20).

Chlorhydrate de *trans* thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)pyridin-3-ylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

6.1. *trans* thréo 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1- pyridin-3-ylméthanamine.

- 5 Selon le protocole décrit à l'exemple 5.1, on obtient, à partir de 0,8 g (5,32 mmoles) de 3-bromopyridine et de 0,35 g (2,13 mmoles) de *trans* octahydroquinolizine-4-carbonitrile, 0,57 g de produit sous forme d'huile brune que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

6.2. Chlorhydrate de *trans* thréo 2-chloro-*N*-[(octahydro quinolizin-4-yl)pyridin-3-ylméthyl]-3-trifluorométhyl benzamide 1:1.

- 10 Selon le protocole décrit à l'exemple 5.2, on obtient, à partir de 0,57 g (2,32 mmoles) de *trans* thréo 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1- pyridin-3-ylméthanamine et 0,62 g (2,55 mmoles) de chlorure d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 0,21 g de composé correspondant à l'isomère *trans*-thréo.

- 15 Ce produit est ensuite transformé en chlorhydrate à partir d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

On isole finalement 0,042 g d'isomère *trans-thréo* sous forme de solide blanc :

Point de fusion : 236-238°C.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 1.3-2.4(m, 12H) ; 2.6-2.9 (m, 1H) ; 3.2(t,1H) ; 3.65-3.90(m, 2H) ; 5.75(t, 1H) ; 7.3-7.55(m,2H) ; 7.8(t, 2H) ; 8.05(d, 1H) ; 8.65(d, 1H) ; 8.8(s, 1H) ;

- 20 9.1(d, 1H, NH).

Exemple 7 (Composés N°10 et 12).

Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)thién-3-ylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1 et

- 25 chlorhydrate de *cis*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)thién-3-ylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

7.1. *trans*-thréo/*cis*-érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-thién-3-ylméthanamine.

- Selon le protocole décrit à l'exemple 5.1 on obtient, à partir de 1,1 g (6,9 mmoles) de 3-bromothiophène et de 0,41 g (2,76 mmoles) d'un mélange chiral *trans/cis* d'octahydroindolizine-5-carbonitrile, 0,51 g de produit sous forme d'huile brune que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

30

7.2. Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)thién-3-

ylméthyl]-3-trifluorométhyl benzamide 1:1 et chlorhydrate de *cis*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)thién-3-ylméthyl]-3-trifluorométhyl benzamide 1:1.

Selon le protocole décrit à l'exemple 5.2 on obtient, à partir de 0,51 g (2,15 mmoles) de *trans*-thréo/*cis*-érythro *trans*-thréo/*cis*-érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-thién-3-ylméthylamine et 0,57 g (2,37 mmoles) de chlorure d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 0,25 g de composé correspondant à l'isomère *trans*-thréo et 0,14 g de composé correspondant à l'isomère *cis*-érythro.

Ces produits sont ensuite transformés en chlorhydrates à partir d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

10 On en isole finalement 0,22 g d'isomère *trans*-thréo sous forme de solide blanc (stéréochimie *RSS*) :

Point de fusion : 159-161°C.

$[\alpha]_D = -55,2^\circ$ (C = 1,01, MeOH)

15 RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 1.1-2.2(m, 10H) ; 2.85(t, 1H) ; 3.0-3.2(m, 2H) ; 3.55-3.70(m, 1H) ; 5.4(t, 1H) ; 7.1(d,1H) ; 7.2-7.35(m, 2H) ; 7.5(t, 1H) ; 7.8(t, 2H).

et 0,16 g d'isomère *cis*-érythro sous forme de solide blanc (stéréochimie *RRS*) :

Point de fusion : 170-172°C.

$[\alpha]_D = +46,8^\circ$ (C = 1,02 ; MeOH)

20 RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): 1.1-1.9(m, 10H) ; 2.0-2.2(m, 2H) ; 2.75-2.9(m, 1H) ; 3.25(d, 1H) ; 5.4(t, 1H) ; 7.1(d,1H) ; 7.2(s, 1H) ; 7.35(d, 1H) ; 7.5(t, 1H) ; 7.8(t, 2H).

La page suivante illustre la stéréochimie des composés.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

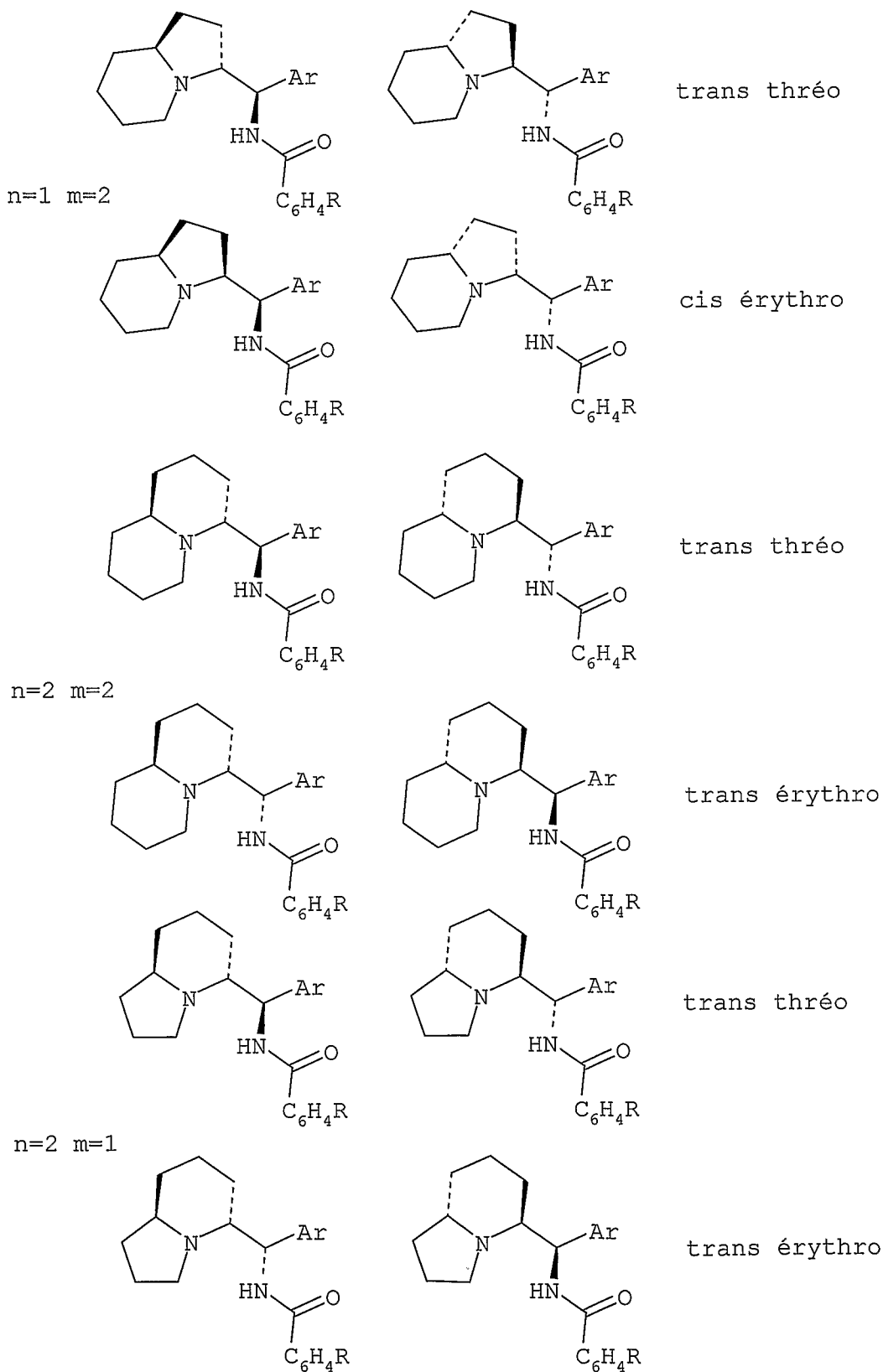
25 Dans la colonne "Ar", C₆H₅ désigne un groupe phényle, z-X-C₆H₄ désigne un groupe phényle substitué par X en position z, C₅H₄N-3 désigne un groupe pyridin-3-yle, C₄H₃S-3 désigne un groupe thién-3-yle.

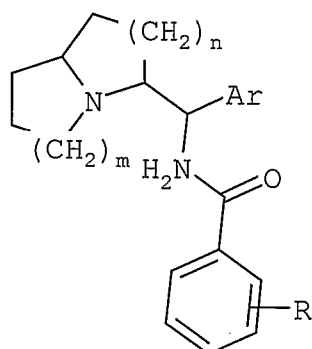
Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base et "HCl" désigne un chlorhydrate.

Dans la colonne "F (°C)", (d) désigne une température de fusion avec décomposition.

30 Dans la colonne "St.", *t-t* désigne une configuration *trans*-thréo, *t-é* désigne une configuration *trans*-érythro, et *c-é* désigne une configuration *cis*-érythro, *rac.* désigne un

racémate.





(I)

Tableau

N°	m	n	Ar	R	Sel	F (°C)	St
1	1	2	C_6H_5	2-Cl, 3- CF_3	HCl	132-134	t-t (rac.)
2	1	2	C_6H_5	2-Cl, 3- CF_3	HCl	132-134	t-é (rac.)
3	1	2	C_6H_5	2,6-(Cl) $_2$, 3- CF_3	HCl	206-208	t-t (rac.)
4	1	2	C_6H_5	2,6-(Cl) $_2$, 3- CF_3	HCl	254-256	t-é (rac.)
5	2	1	C_6H_5	2-Cl, 3- CF_3	HCl	138-139	t-t (rac.)
6	2	1	C_6H_5	2-Cl, 3- CF_3	HCl	240 (d)	t-t (RSS)
7	2	1	C_6H_5	2- CH_3 , 3- CF_3	HCl	140-141	t-t (rac.)
8	2	1	C_6H_5	2- CH_3 , 3- CF_3	HCl	247-248	c-é (rac.)
9	2	1	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-3$	2-Cl, 3- CF_3	HCl	145-147	t-t (RSS)
10	2	1	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}-3$	2-Cl, 3- CF_3	HCl	159-161	t-t (RSS)
11	2	1	C_6H_5	2-Cl, 3- CF_3	HCl	138-139	c-é (rac.)
12	2	1	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}-3$	2-Cl, 3- CF_3	HCl	170-172	c-é (RRS)
13	2	1	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-3$	2-Cl, 3- CF_3	HCl	131-133	c-é (RRS)
14	2	2	C_6H_5	2-Cl, 3- CF_3	HCl	161-163	t-t (rac.)
15	2	2	C_6H_5	2-Cl, 5- CF_3	HCl	142-144	t-é (rac.)
16	2	2	C_6H_5	2,6-(Cl) $_2$, 3- CF_3	HCl	286-288	t-t (rac.)
17	2	2	C_6H_5	2,6-(Cl) $_2$, 3- CF_3	HCl	205(d)	t-é (rac.)
18	2	2	C_6H_5	2- CH_3 , 3- CF_3	HCl	166-167	t-é (rac.)
19	2	2	4-F- C_6H_4	2,6-(Cl) $_2$, 3- CF_3	HCl	289-291	t-t (rac.)
20	2	2	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-3$	2-Cl, 3- CF_3	HCl	236-238	t-t (rac.)

N°	m	n	Ar	R	Sel	F (°C)	St
21	2	2	C ₆ H ₅	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	245-247	t-é (rac.)
22	2	2	C ₆ H ₅	2-Cl, 5-CF ₃	HCl	255-257	t-t (rac.)
23	2	2	C ₆ H ₅	2-CH ₃ , 3-CF ₃	HCl	141-143	t-t (rac.)
24	2	2	C ₄ H ₃ S-3	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	157-159	t-é (rac.)
25	2	2	C ₆ H ₅	2-Cl, 3-CH ₃	HCl	171-173	t-t (rac.)
26	2	2	4-F-C ₆ H ₄	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	176-178	t-t (rac.)
27	2	2	4-F-C ₆ H ₄	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	188-189	t-é (rac.)
28	2	2	C ₆ H ₅	2-CH ₃ , 3-OCH ₃	HCl	224-226	t-t (rac.)
29	2	2	C ₆ H ₅	3-OCF ₃	HCl	258-260	t-t (rac.)
30	2	2	C ₆ H ₅	3-SF ₅	HCl	248-250	t-t (rac.)
31	1	1	C ₆ H ₅	2-Cl, 3-CF ₃	-	MH ⁺ =423	-

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.

- 5 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 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
- 10 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 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 µM de [¹⁴C]glycine (activité spécifique 112 mCi/mmmole) sont ensuite ajoutés. L'incubation se poursuit pendant 10 min à 37°C, et la réaction est arrêtée
- 15 par 2 lavages avec un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4. La radioactivité incorporée par les cellules est alors estimée après ajout de 100 µl de scintillant liquide et agitation pendant 1 h. Le comptage est réalisé sur compteur Microbeta Tri-lux™. L'efficacité du composé est déterminée par la CI₅₀, 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
- 20 a reçu la glycine à 10 mM.

Les composés de l'invention, dans ce test, ont une CI₅₀ de l'ordre de 0,001 à 0,20 µM.

Composé 1	CI ₅₀ =0,08µM
Composé 2	CI ₅₀ =0,023µM
Composé 5	CI ₅₀ =0,003µM

- 25 Comme le montrent ces résultats, les composés de l'invention présentent une activité particulière comme inhibiteurs des transporteurs de la glycine glyt1.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs des transporteurs de la glycine

glyt1.

Ces résultats suggèrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le
5 traitement des troubles comportementaux associés à la démence, des psychoses, en
particulier de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive) et des symptômes
extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, pour le traitement 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
10 psychotique, 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, pour le traitement de la
migraine et pour le traitement des épilepsies généralisées primaires et secondaires, partielles
à symptomatologie simple ou complexe, des formes mixtes et autres syndromes
épileptiques, en complément d'un autre traitement antiépileptique ou en monothérapie.

15 C'est pourquoi 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 ou de solvant pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas
échéant, avec des excipients convenables.

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

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.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des
25 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.

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.

30 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, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol, le stéarylfumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le

5 laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

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. Il peuvent être conçus pour permettre

10 une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif 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 chaud), liquides ou semi-solides.

15 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 gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de

20 sapidité et un colorant.

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

25 Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants 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 de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou

30 le butylèneglycol.

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 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
5 ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-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.

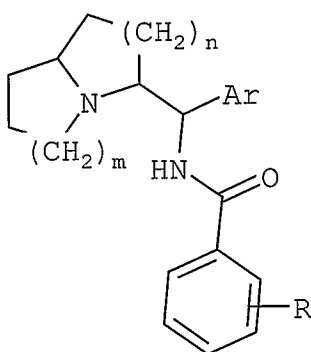
Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un
10 composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé, sous forme d'énantiomère pur ou de diastéréoisomère érythro ou thréo ou de mélange de tels isomères, répondant à la formule générale (I)

5

10



dans laquelle,

m et n représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le nombre 1 ou 2,

Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, naphthyle-1, naphthyle-2, pyridin-
 15 2-yle, pyridin-3-yle, pyridin-4-yle, furan-2-yle, furan-3-yle, thién-2-yle, thién-3-yle, thiazol-
 2-yle et oxazol-2-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou
 plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyle,
 (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy,
 (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, (C₃-C₇)cycloalkylthio,
 20 (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou
 polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy,

R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants identiques ou
 différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes mono- ou
 polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy,

25 (C₁-C₆)alkyles linéaires, (C₃-C₇)alkyles ramifiés ou cycliques,
 (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy,
 (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, cyano, amino, phényle, acétyle,
 benzoyle, (C₁-C₆)alkylsulfonyle, carboxy, (C₁-C₆)alcoxycarbonyle et pentafluorosulfanyle ;
 à l'état de base, de sel d'addition à un acide et/ou de solvat ou d'hydrate.

30

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-2-yle, pyridin-3-yle, pyridin-4-yle, thién-2-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₆)alkyles, (C₃-C₇)cycloalkyles, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyles, (C₁-C₆)alcoxy, (C₃-C₇)cycloalkyloxy, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkylthio, (C₃-C₇)cycloalkylthio, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy, à l'état de base, de sel d'addition à un acide et/ou de solvat ou d'hydrate.

10

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-3-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogènes,

15

à l'état de base, de sel d'addition à un acide et/ou de solvat ou d'hydrate.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que :

R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyle et mono- ou polyfluoro(C₁-C₆)alkyloxy, (C₁-C₆)alkyles linéaires et pentafluorosulfanyle,

20

à l'état de base, de sel d'addition à un acide et/ou de solvat ou d'hydrate.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que :

25

- m et n représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le nombre 1 ou 2,

- Ar représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, pyridin-3-yle, thién-3-yle, ce groupe Ar pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes,

- R représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi le chlore et les groupes méthyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy et pentafluorosulfanyle,

30

à l'état de base, de sel d'addition à un acide et/ou de solvat ou d'hydrate.

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

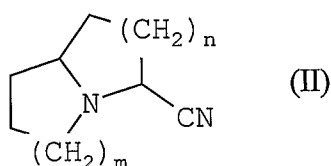
- Chlorhydrate de *trans* thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 5 Chlorhydrate de *trans* érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans* thréo 2,6-dichloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 10 Chlorhydrate de *trans* érythro 2,6-dichloro-*N*-[(octahydroindolizin-5-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*S*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 15 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-méthyl-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *cis*-érythro 2-méthyl-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 20 Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*S*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)(pyridin-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*S*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)(thiophen-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *cis*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroindolizin-3-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 25 Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*R*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)(thiophen-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(*S*)-(3*R*,8*aR*)-(octahydroindolizin-3-yl)(pyridin-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 30 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.

- Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-5-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2,6-dichloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 5 Chlorhydrate de *trans*-érythro 2,6-dichloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-méthyl-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2,6-dichloro-*N*-[(4-fluorophenyl)(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 10 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)(pyridin-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 15 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-5-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-méthyl-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)(thiophen-3-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 20 Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-3-méthyl-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]benzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-*N*-[(4-fluorophenyl)(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- 25 Chlorhydrate de *trans*-érythro 2-chloro-*N*-[(4-fluorophenyl)(octahydroquinolizin-4-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo 2-chloro-3-méthoxy-*N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]benzamide.
- Chlorhydrate de *trans*-thréo *N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhoxybenzamide.
- 30 Chlorhydrate de *trans*-thréo *N*-[(octahydroquinolizin-4-yl)phénylméthyl]-3-

(pentafluorosulfanyl)benzamide.

Chlorhydrate de 2-chloro-*N*-[(hexahydropyrrolizin-3-yl)phénylméthyl]benzamide.

7. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait
5 réagir un nitrile de formule générale (II)



- 10 dans laquelle m et n sont tels que définis dans la revendication 1, avec un dérivé lithié de
formule générale Ar-Li, dans laquelle Ar est tel que défini ci-dessus, dans un solvant étheré,
entre -90°C et -30°C, pour obtenir une imine intermédiaire de formule générale (IV)



15

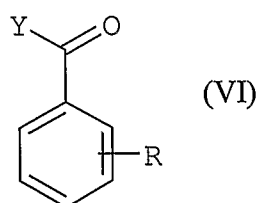
que l'on réduit en amine primaire de formule générale (V)



20

par un agent réducteur, dans un solvant protique, entre 0°C et la température ambiante, puis
on effectue un couplage amidique entre la diamine de formule générale (V) et un acide
activé ou un chlorure d'acide de formule générale (VI)

25

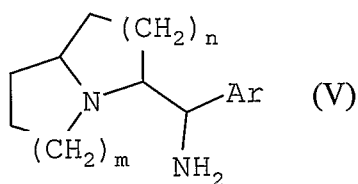


30

dans laquelle Y représente un groupe OH activé ou un atome de chlore et R est tel que

défini dans la revendication 1.

8. Composé de formule générale (V)



- 5 caractérisé en ce que m, n et Ar sont tels que définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- 10 *trans* thréo/érythro 1-(octahydroindolizin-5-yl)-1-phénylméthanamine ;
trans-thréo 1-(octahydroindolizin-3-yl)-1-phénylméthanamine ;
cis-érythro 1-(octahydroindolizin-3-yl)-1-phénylméthanamine ;
trans-thréo/érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-phénylméthanamine ;
trans thréo/érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-(4-fluorophényl)méthanamine ;
 15 *trans* thréo 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-pyridin-3-ylméthanamine ;
trans-thréo/*cis*-érythro 1-(octahydro-2*H*-quinolizin-4-yl)-1-thién-3-ylméthanamine.

10. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

20

11. Utilisation d'un composé selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament inhibiteur des transporteurs de la glycine glyt1.

12. Utilisation d'un composé selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament
 25 pour le traitement des troubles comportementaux associés à la démence, des psychoses, en particulier de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive) et des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, pour le traitement 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 dus à l'abus ou au sevrage d'alcool, des troubles du comportement sexuel, des troubles de la prise de nourriture, pour le traitement de la migraine et pour le traitement des épilepsies généralisées primaires et secondaires, partielles à symptomatologie simple ou complexe, des formes mixtes et autres syndromes épileptiques, en complément d'un autre traitement antiépileptique ou en monothérapie.