



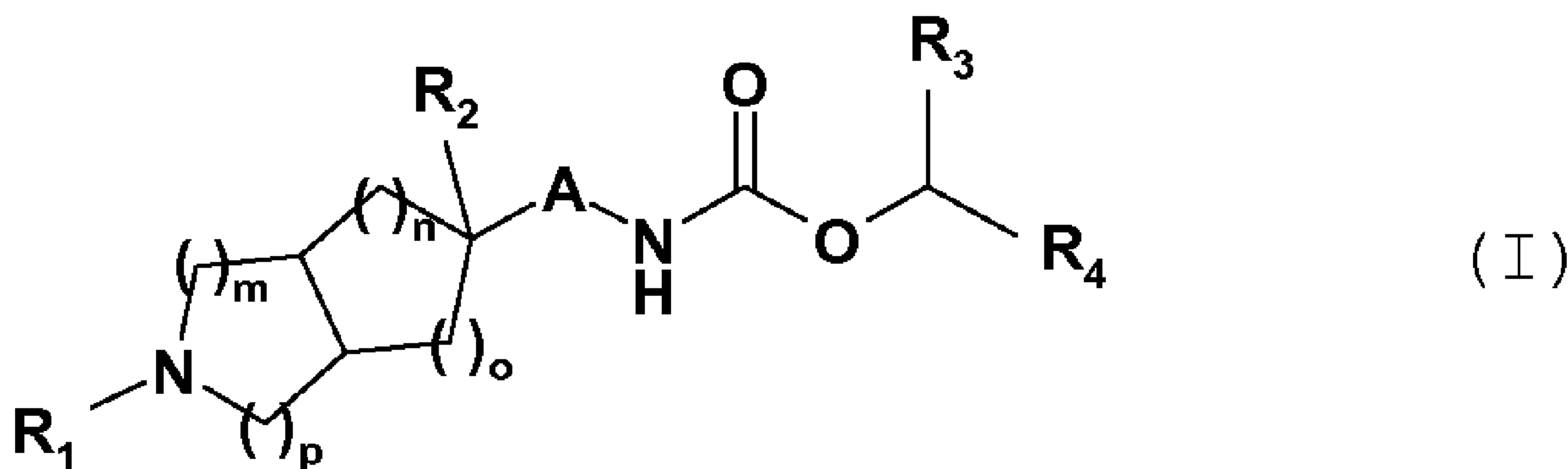
(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2010/05/11
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2010/11/18
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2017/04/11
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2011/11/09
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2010/050912
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2010/130943
(30) Priorité/Priority: 2009/05/12 (FR0902267)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 231/12* (2006.01),
A61K 31/439 (2006.01), *A61P 25/00* (2006.01),
A61P 29/00 (2006.01), *C07D 261/10* (2006.01),
C07D 277/22 (2006.01), *C07D 401/14* (2006.01),
C07D 413/14 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
ABOUABDELLAH, AHMED, FR;
FAYOL, AUDE, FR;
LOCHEAD, ALISTAIR, FR;
SAADY, MOURAD, FR;
VACHE, JULIEN, FR;
YAICHE, PHILIPPE, FR

(73) Propriétaire/Owner:

(54) Titre : DERIVES DE CYCLOPENTA[C]PYRROLYLALKYLCARBAMATES D'HETEROCYCLES A 5 CHAINONS,
LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE
(54) Title: 5-MEMBERED HETEROCYCLIC COMPOUND CYCLOPENTA[C]PYRROLYLALKYLCARBAMATE
DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF



(57) Abrégé/Abstract:

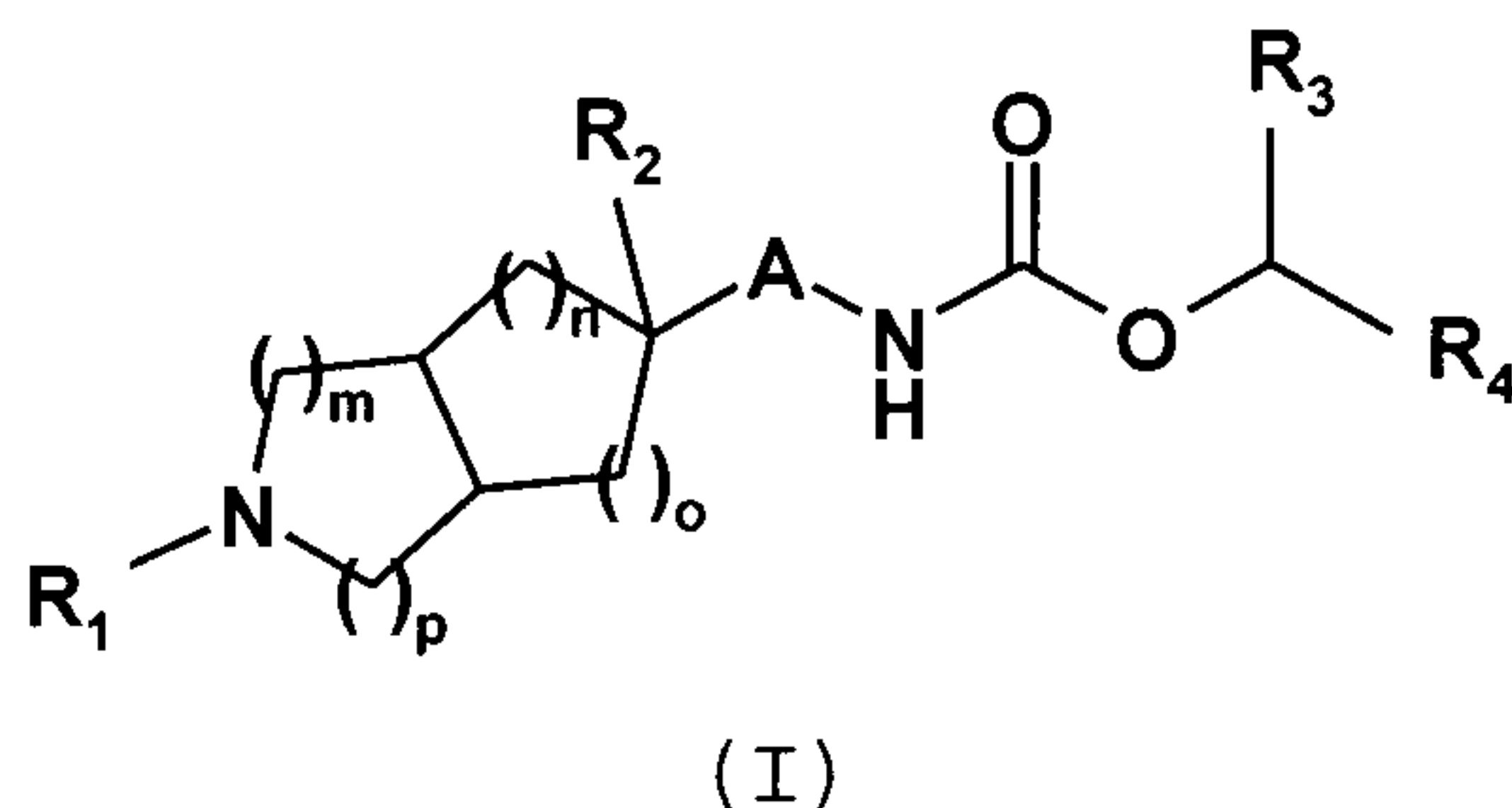
Composés répondent à la formule générale (I) dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, NR_8R_9 ; m et p ont pour valeur 1; n et o ont la même valeur et ont pour valeur 0 ou 1; A représente une liaison covalente ou un groupe C_{1-8} -alkylène; R_1 représente un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué; R_3 représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C_{1-6} -alkyle ou un groupe trifluorométhyle; R_4 représente un hétérocycle à cinq chaînons éventuellement substitué; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Application en thérapeutique.

(73) Propriétaires(suite)/Owners(continued):SANOFI, FR

(74) Agent: ROBIC

Abrégé

Composés répondant à la formule générale (I), dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} - alcoxy, ou NR_8R_9 ; m et p ont pour valeur 1; n et o ont la même valeur et ont pour valeur 0 ou 1; A représente une liaison covalente ou un groupe C_{1-8} -alkylène; R_1 représente un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué; R_3 représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C_{1-6} -alkyle ou un groupe trifluorométhyle; R_4 représente un hétérocycle à cinq chaînons éventuellement substitué; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, pour des applications en thérapeutique afin de prévenir ou traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes sont impliqués.

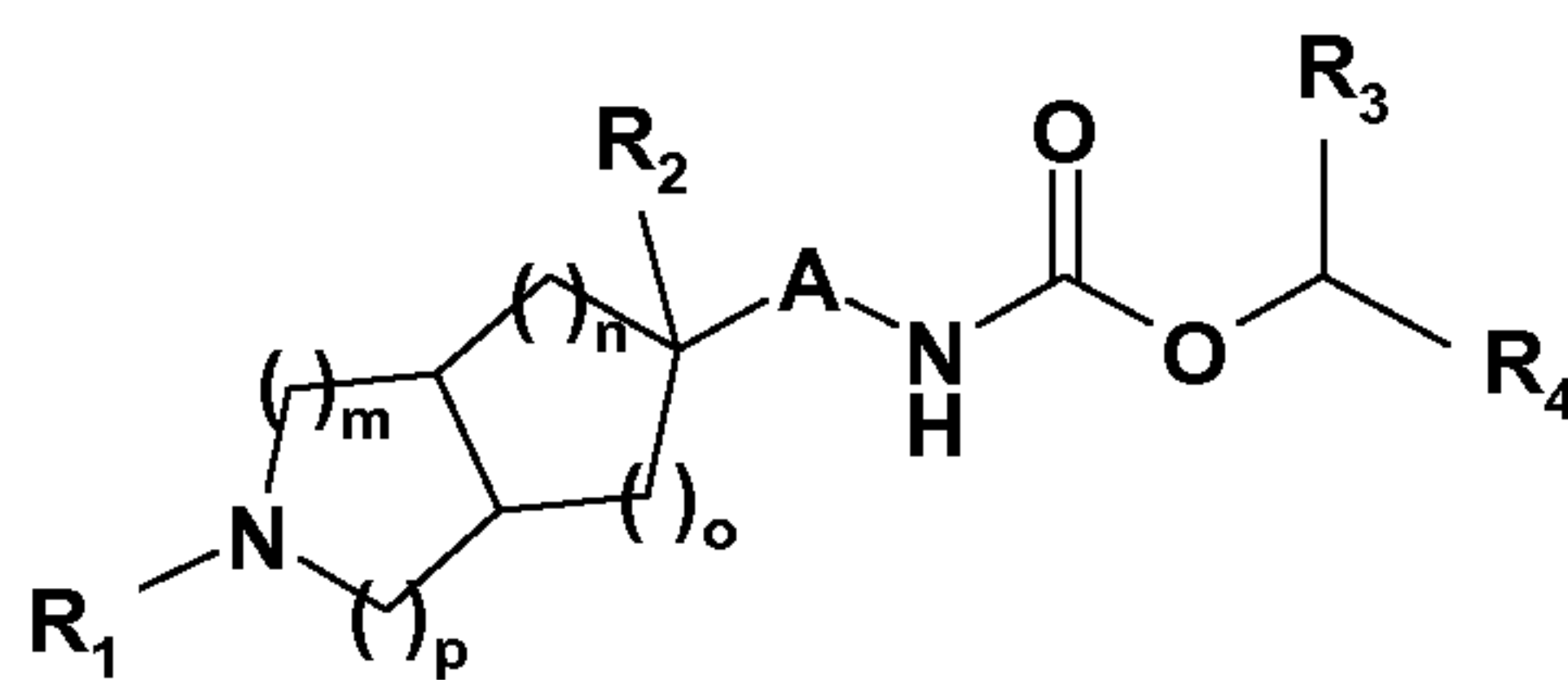


Dérivés de cyclopenta[c]pyrrolyl-alkylcarbamates d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application en thérapeutique

5 L'invention a pour objet des dérivés de cyclopenta[c]pyrrolyl-alkylcarbamates d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application en thérapeutique.

10 Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer des produits inhibiteurs de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase). Les composés de l'invention répondent à ce but.

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



(I)

dans laquelle

R₂ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, NR₈R₉ ;

m et p ont pour valeur 1 ;

n et o ont la même valeur et ont pour valeur 0 ou 1 ;

A représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₈-alkylène ;

25 R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ;

30 R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphtalényle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle ;

35 R₆ représente un atome d'halogène, un groupe cyano, -CH₂CN, nitro, hydroxyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-thioalkyle, C₁₋₆-haloalkyle, C₁₋₆-haloalcoxy, C₁₋₆-halothioalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène-O-, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉ ou -O-(C₁₋₃-alkylène)-O- ;

40 R₇ représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle,

isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle; le ou les groupes R_7 pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R_6 identiques ou différents l'un de l'autre ;

R_3 représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C_{1-6} -alkyle ou un groupe trifluorométhyle ;

R_4 représente un hétérocycle à 5 chaînons choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, imidazole, triazolyle, tétrazolyle;

cet hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -haloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, C_{1-6} -haloalcoxy, cyano, NR_8R_9 , NR_8COR_9 , $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $NR_8SO_2NR_8R_9$, COR_8 , CO_2R_8 , $CONR_8R_9$, $CON(R_8)(C_{1-3}$ -alkylène- $NR_{10}R_{11})$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $-O-(C_{1-3}$ -alkylène)- $O-$;

R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle,

ou forment avec le ou les atomes qui les portent, dans le cas de NR_8R_9 , un cycle choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine, oxazépine ou pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} -alkyle ou benzyle ;

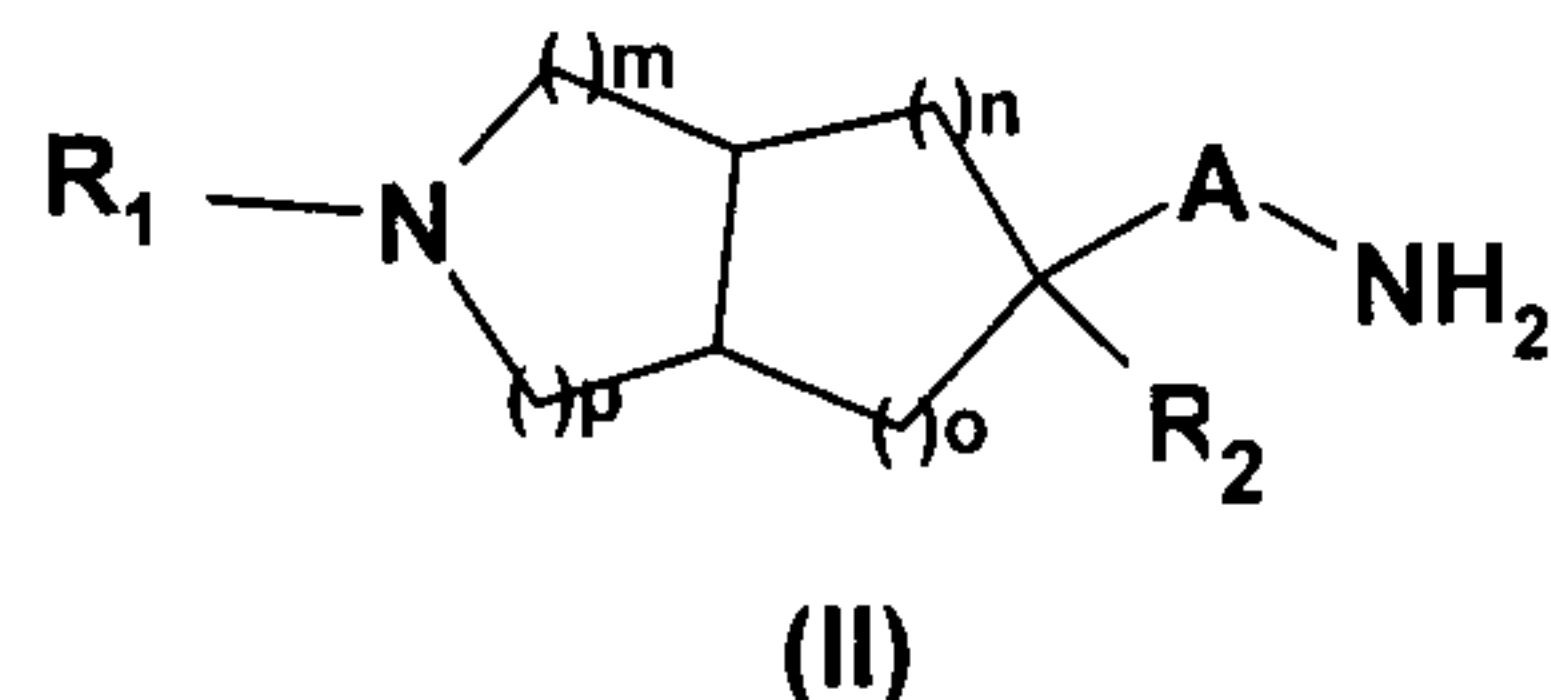
dans le cas de NR_8COR_9 , un cycle lactame ; dans le cas de $NR_8CO_2R_9$, un cycle oxazolidinone, oxazinone ou oxazépinone; dans le cas de $NR_8SO_2R_9$, un cycle sultame; dans le cas de $NR_8SO_2NR_8R_9$, un cycle dioxyde de thiazolidine ou dioxyde de thiadiazinane ;

R_{10} et R_{11} représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

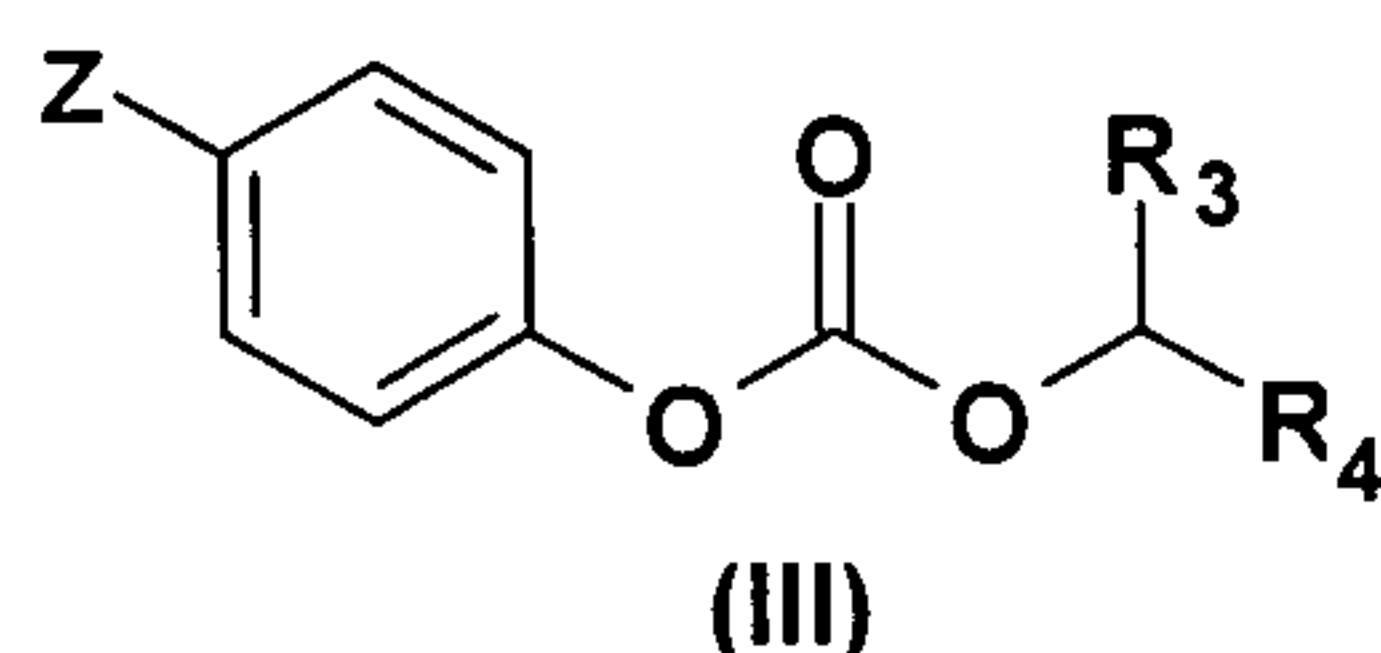
Un autre objet de l'invention se rapporte à un procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention, comprenant l'étape consistant à faire réagir une amine de

2a

formule générale (II),



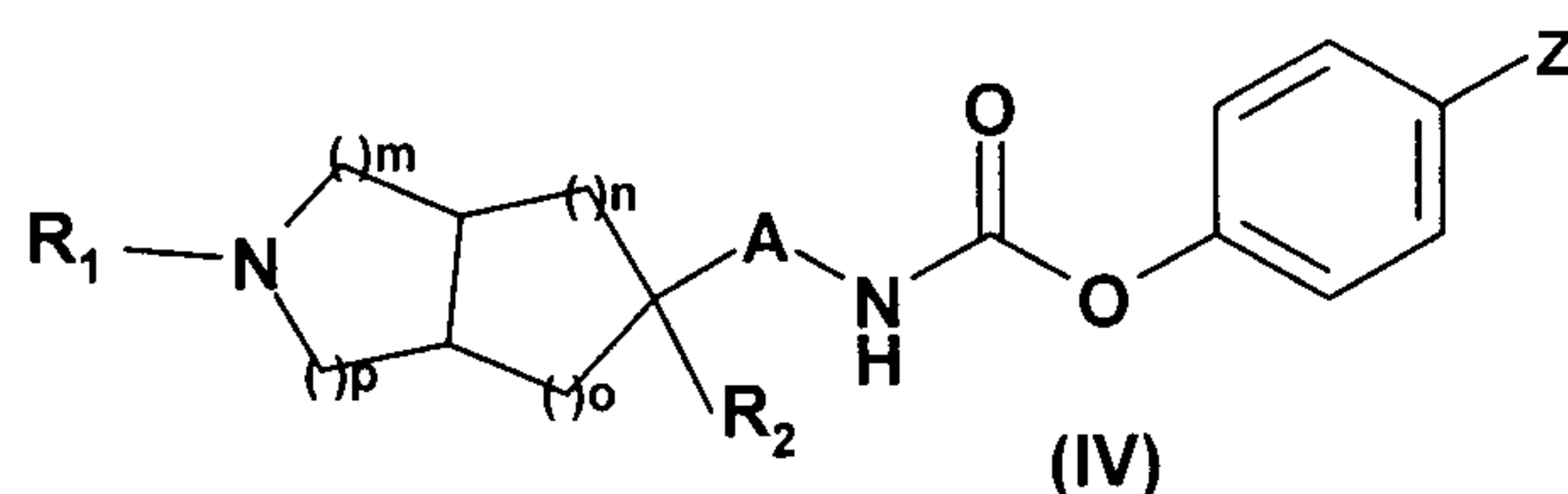
dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis
 5 dans la formule générale (I) selon l'invention, avec un
 carbonate de formule générale (III)



dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe
 10 nitro, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule générale
 (I) selon l'invention,

en présence d'une base, dans un solvant à une température
 comprise entre la température ambiante et la température de
 reflux du solvant, le sel pouvant être préparé avec un acide
 15 pharmaceutiquement acceptable.

Un autre objet de l'invention se rapporte à un procédé de
 préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention,
 comprenant l'étape consistant à faire réagir un composé de
 20 formule générale (IV)

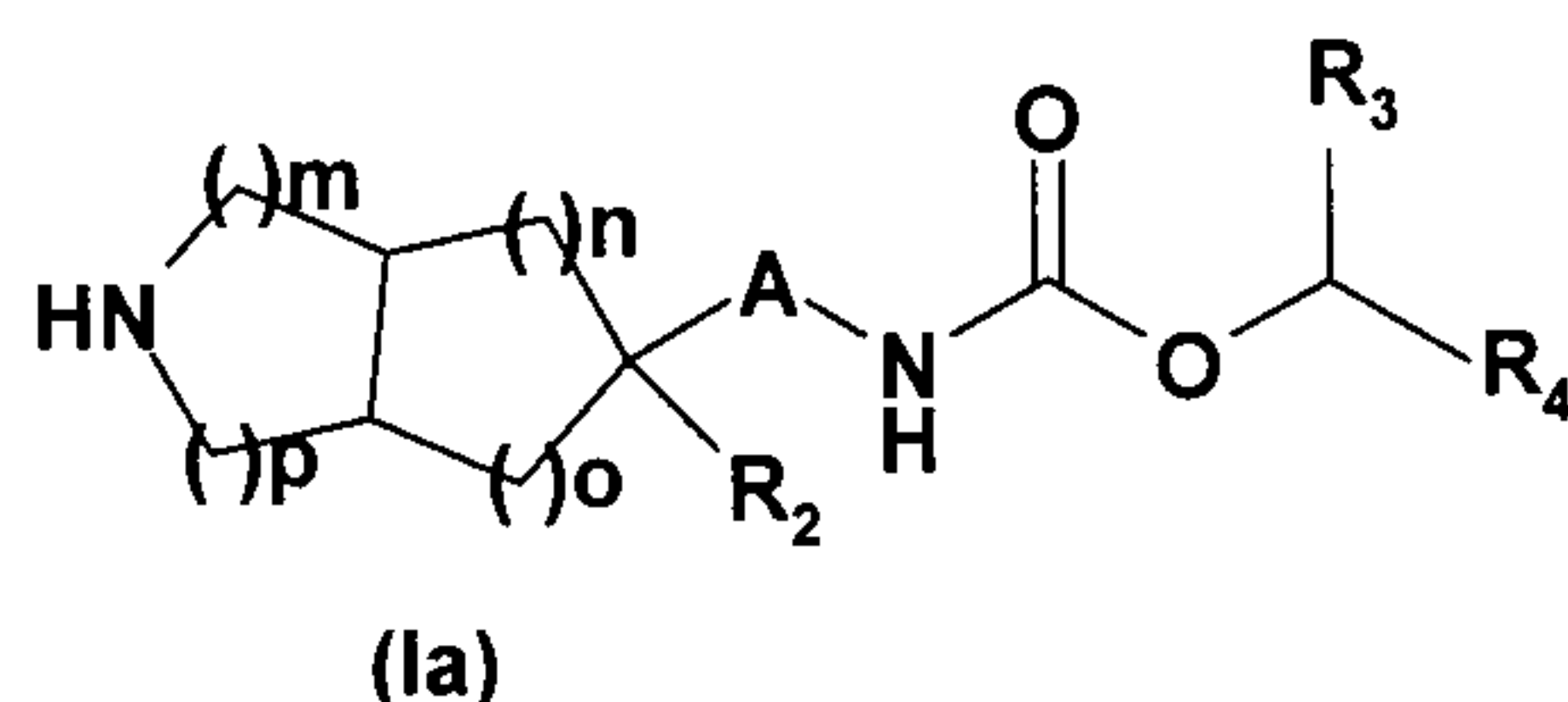


dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis
 25 dans la formule générale (I) selon l'invention, et Z

2b

représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, avec un alcool de formule générale HOCHR_3R_4 (IIIa) dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) selon l'invention, en présence d'une base, dans un solvant à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, le sel pouvant être préparé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

Un autre objet de l'invention se rapporte à un procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention, comprenant l'étape consistant à faire réagir un composé de formule générale (Ia)

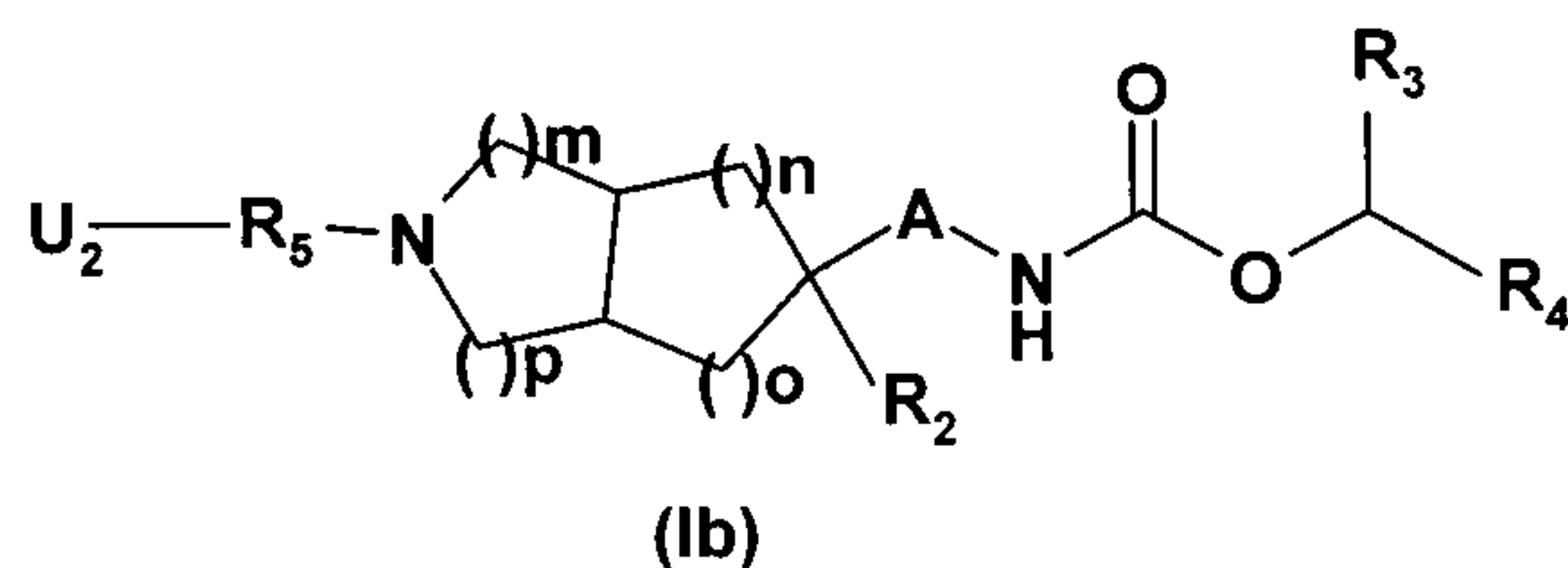


dans laquelle A , R_2 , R_3 , R_4 , m , n , o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon l'invention, avec un dérivé de formule $\text{R}_1\text{-U}_1$ (V), dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule générale (I) selon l'invention, et U_1 représente un atome d'halogène ou un groupe triflate, en utilisant les conditions de réactions de substitution nucléophiles aromatiques ou hétéroaromatiques ou de N -arylation ou N -hétéroarylation de Buchwald, le sel pouvant être préparé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

Un autre objet de l'invention se rapporte à un procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'invention, dans laquelle R_1 représente un groupe R_5 substitué par un groupe R_6 , où R_6 est un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle ou C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, ou par un groupe R_7 tel que

2c

défini dans la formule générale (I) selon l'invention, comprenant l'étape consistant à réaliser une réaction de couplage, catalysée au moyen d'un métal de transition, sur le composé de formule générale (Ib),



dans laquelle A, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon l'invention et U₂ représente un atome de chlore, de brome, d'iode ou un groupement triflate, U₂ étant dans la position où l'on souhaite introduire le groupe R₆ ou R₇:

- soit par une réaction de Suzuki,
- soit selon une réaction de Stille, ou
- soit par une réaction de Negishi,

le sel pouvant être préparé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

Un autre objet de l'invention se rapporte à une composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) selon l'invention, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Un autre objet de l'invention se rapporte à l'utilisation d'un composé de formule (I) selon l'invention, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes sont impliqués.

2d

Un autre objet de l'invention se rapporte à l'utilisation d'un composé de formule (I) selon l'invention, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à

5 traiter les douleurs aiguës ou chroniques neurogènes, les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies inflammatoires, les douleurs aiguës ou chroniques périphériques, les vertiges, les vomissements, les nausées, les troubles du comportement alimentaire, les pathologies

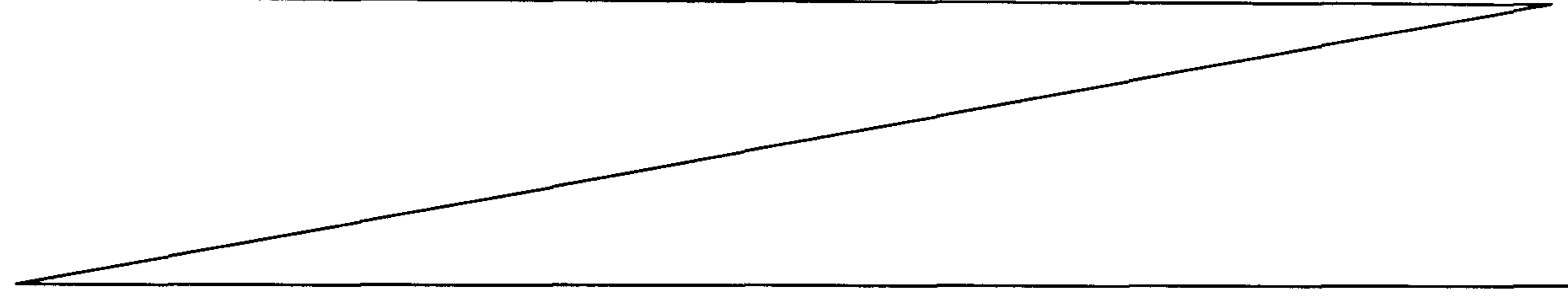
10 neurologiques et psychiatriques, les maladies neuro-dégénératives aiguës ou chroniques, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les maladies cardiovasculaires, l'ischémie rénale, les cancers, les désordres du système immunitaire, les maladies allergiques, les maladies infectieuses parasitaires ,

15 virales ou bactériennes, les maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les affections oculaires, les affections pulmonaires, les maladies gastro-intestinales, l'incontinence urinaire ou l'inflammation vésicale.

20 Parmi les composés de formule générale (I), un premier sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Parmi les composés de formule générale (I), un

25 second sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Parmi les composés de formule générale (I), un troisième sous-

30 groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R_2 représente un atome de fluor; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.



- Parmi les composés de formule générale (I), un quatrième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels m, n, o et p ont pour valeur 1; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 5 Parmi les composés de formule générale (I), un cinquième sous-groupe est constitué des composés pour lesquels m et p ont pour valeur 1, et, n et o ont pour valeur 0; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 10 Parmi les composés de formule générale (I), un sixième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels A représente une liaison covalente, un méthylène ou un éthylène; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 15 Parmi les composés de formule générale (I), un septième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels A représente une liaison covalente; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 20 Parmi les composés de formule générale (I), un huitième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels A représente un méthylène; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Parmi les composés de formule générale (I), un neuvième sous-groupe de composés
- 25 est constitué des composés pour lesquels A représente un éthylène; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 30 Parmi les composés de formule générale (I), un dixième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R₁ représente un groupe R₅ non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ;
- R₅ représente un groupe pyridinyle ou quinolinyle;
- R₆ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un
- 35 atome de fluor ou de brome, ou un groupe C₁₋₆-haloalkyle, plus particulièrement trifluorométhyle, ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un groupe méthyle;

R₇ représente un groupe choisi parmi pyrazolyle, pyridinyle et phényle, ces derniers pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les composés de formule générale (I), un onzième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R₁ représente un groupe R₅ substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ;

R₅ représente un groupe pyridinyle, plus particulièrement une pyridin-2-yle;

R₆ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de fluor ou de brome, ou un groupe C₁₋₆-haloalkyle, plus particulièrement trifluorométhyle ou un groupe plus particulièrement un groupe méthyle;

R₇ représente un groupe choisi parmi pyrazolyle, pyridinyle et phényle, ces derniers pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les composés de formule générale (I), un douzième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R₁ représente un groupe R₅ substitué par un ou plusieurs groupes R₆;

R₅ représente un groupe quinolinyle, plus particulièrement une quinolin-2-yle;

R₆ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de fluor; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les composés de formule générale (I), un treizième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R₃ représente un atome d'hydrogène; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les composés de formule générale (I), un quatorzième sous-groupe de composés est constitué des composés pour

lesquels R_4 représente un groupe choisi parmi un thiazolyle, un triazolyle, ou un isoxazolyle;

ce groupe étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes C_{1-6} -alkyle, CO_2R_8 ou $CONR_8R_9$;

5 R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Plus particulièrement, le groupe C_{1-6} -alkyle est un méthyle ou éthyle.

10 Parmi les composés de formule générale (I), un quinzième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R_4 représente un groupe thiazol-4-yle; ce groupe étant non substitué ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

15 Parmi les composés de formule générale (I), un seizième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R_4 représente un groupe isoxazol-5-yle; ce groupe étant substitué par un ou plusieurs groupes CO_2R_8 ou $CONR_8R_9$;

20 R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Plus particulièrement, le groupe C_{1-6} -alkyle est un méthyle ou éthyle.

25 Parmi les composés de formule générale (I), un dix-septième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R_4 représente un groupe 1H-1,2,4-triazol-5-yle; ce groupe étant substitué par un ou plusieurs groupes C_{1-6} -alkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide
30 pharmaceutiquement acceptable.

35 Parmi les composés de formule générale (I), un dix-huitième sous-groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) dans laquelle à la fois R_1 et/ou R_2 et/ou R_3 et/ou R_4 et/ou n et/ou m et/ou o et/ou p et/ou A sont tels que définis dans les groupes ci-dessus ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5a

Parmi les composés de formule générale (I), les composés suivants peuvent être cités (nomenclature IUPAC générée par le logiciel AutoNom):

- 5 1. ({(3aR,5s,6aS)-2-[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)
2. {[(3aR,5s,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)
- 10 3. ({(3aR,5s,6aS)-2-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)
- 15 4. ({(3aR,5s,6aS)-2-[5-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)
5. {(3aR,5s,6aS)-2-[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl}carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)
- 20 6. [(3aR,5s,6aS)-2-(6-fluoroquinolin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)
7. ({(3aR,5s,6aS)-2-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de (1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)méthyle (exo)
- 25 8. {[(3aR,5s,6aS)-2-(5'-fluoro-2,3'-bipyridin-6-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de (1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)méthyle (exo)
9. ({(3aR,5s,6aS)-2-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle (exo)
- 30 10. {2-[(3aR,5r,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]éthyl}carbamate de

[3- (méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl]méthyle (endo)

11. {2-[(3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]éthyl}carbamate de
5 (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle (endo)

12. {[(3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-fluoro-2-(6-fluoroquinolin-2-yl)octahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]méthyl}carbamate de
(3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle (exo)

13. {[(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-2-(6-fluoroquinolin-2-yl)octahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]méthyl}carbamate de
10 [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl]méthyle (exo).

14. [3-(6-fluoroquinolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl]méthyle

15. 5-{{{3-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}carbamoyl)oxy}méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle

16. [3-(6-fluoroquinolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle

17. {3-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle
20

18. {3-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl]méthyle

25 19. {3-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}carbamate de [3-(diméthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl]méthyle

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou
30 plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Les composés de formule générale (I) peuvent également exister sous forme de stéréoisomères *cis* ou *trans*. Ces stéréoisomères, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges,
35 y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

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

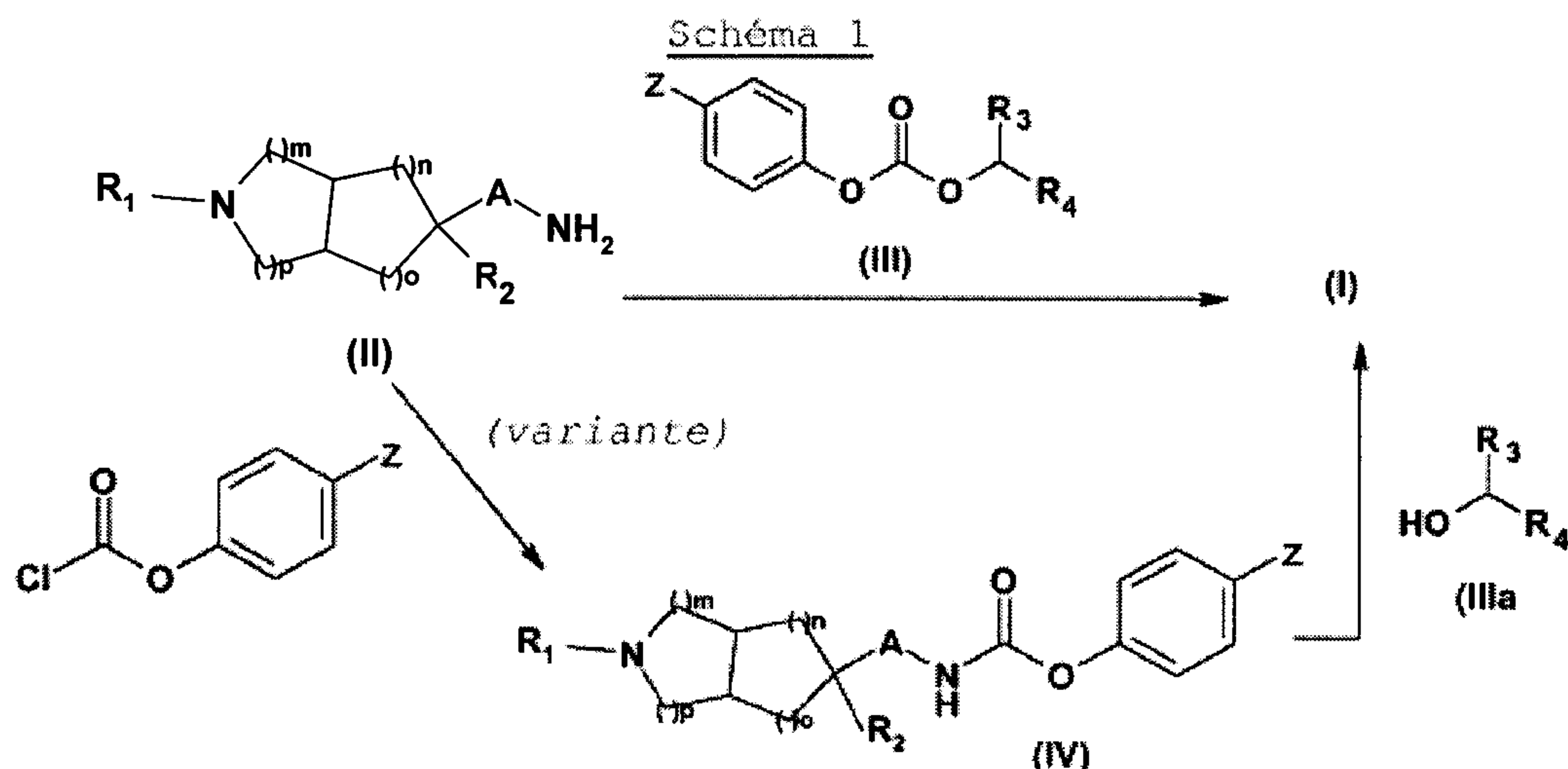
Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou

l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

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

- 5 - C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 8, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_{1-3} une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- 10 - alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple un groupe C_{1-6} -alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, hexyle ;
- 15 - alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- 20 - cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe C_{3-7} -cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, plus particulièrement un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ;
- 25 - alcoxy, un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- thioalkyle, un groupe -S-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- haloalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes
- 30 d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ;
- haloalcoxy, un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ;
- halothioalkyle, un groupe thioalkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome
- 35 d'halogène ;
- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode.
- Le terme '*exo*' correspond au groupement -R2 en trans par rapport aux hydrogènes de jonction de cycle. Le terme
- 40 '*endo*' correspond au groupement -R2 en cis par rapport aux hydrogènes de jonction de cycle.
- r et s indique la stéréochimie des atomes de carbones pseudo-asymétriques, selon les règles IUPAC.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes, illustrées par les schémas qui suivent. Ces méthodes, ainsi que les composés intermédiaires utilisés, sont un objet de la présente invention.



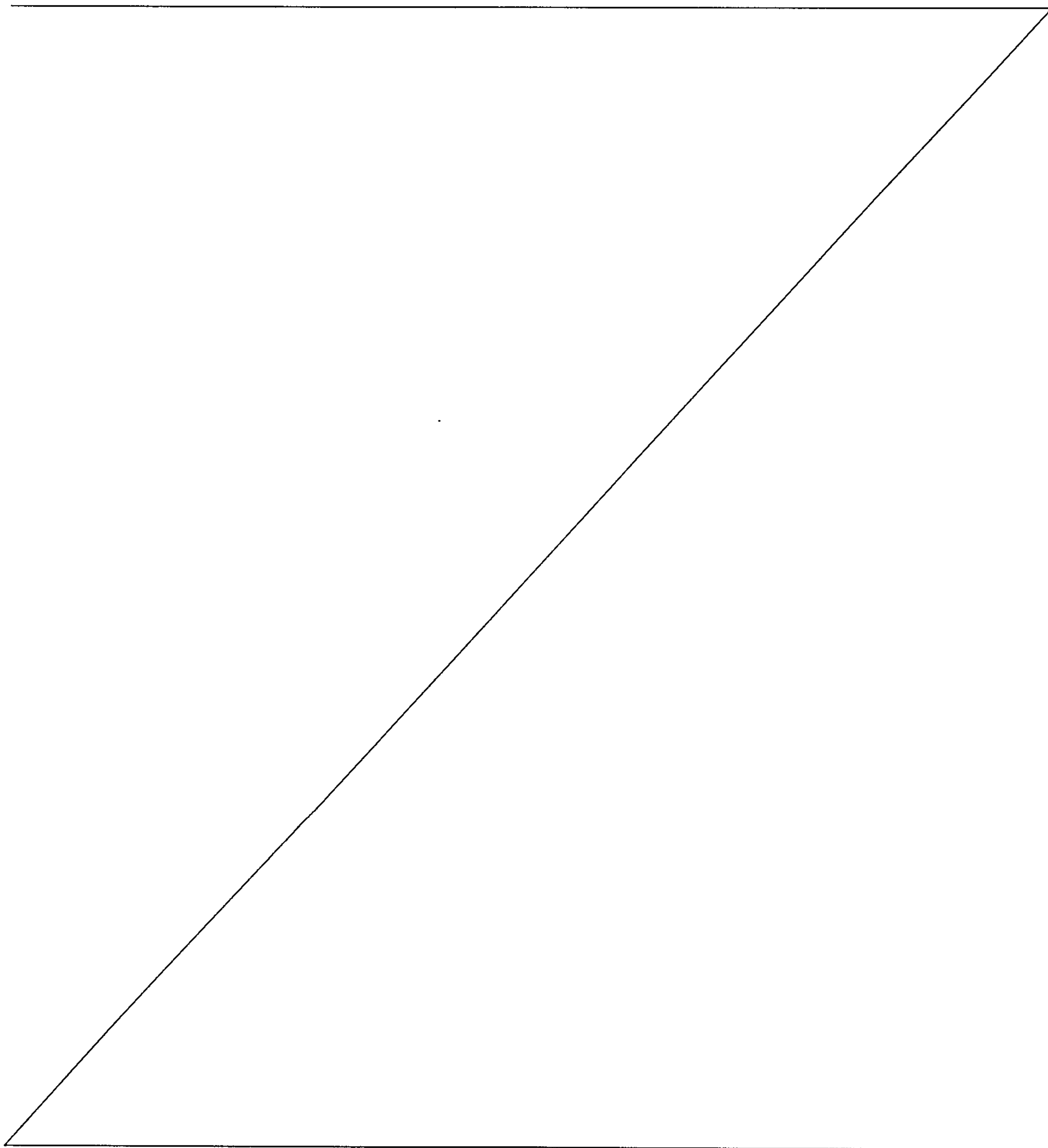
Ainsi, une première méthode (schéma 1) consiste à faire réagir une amine de formule générale (II), dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, avec un carbonate de formule générale (III) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaminopyridine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Une variante d'obtention des composés de formule générale (I) (schéma 1) consiste à faire réagir une amine de formule générale (II), telle que définie ci-dessus, avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitro-phényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température

8a

comprise entre 0°C et la température ambiante, pour conduire au dérivé carbamate de formule générale (IV), dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, et Z représente un

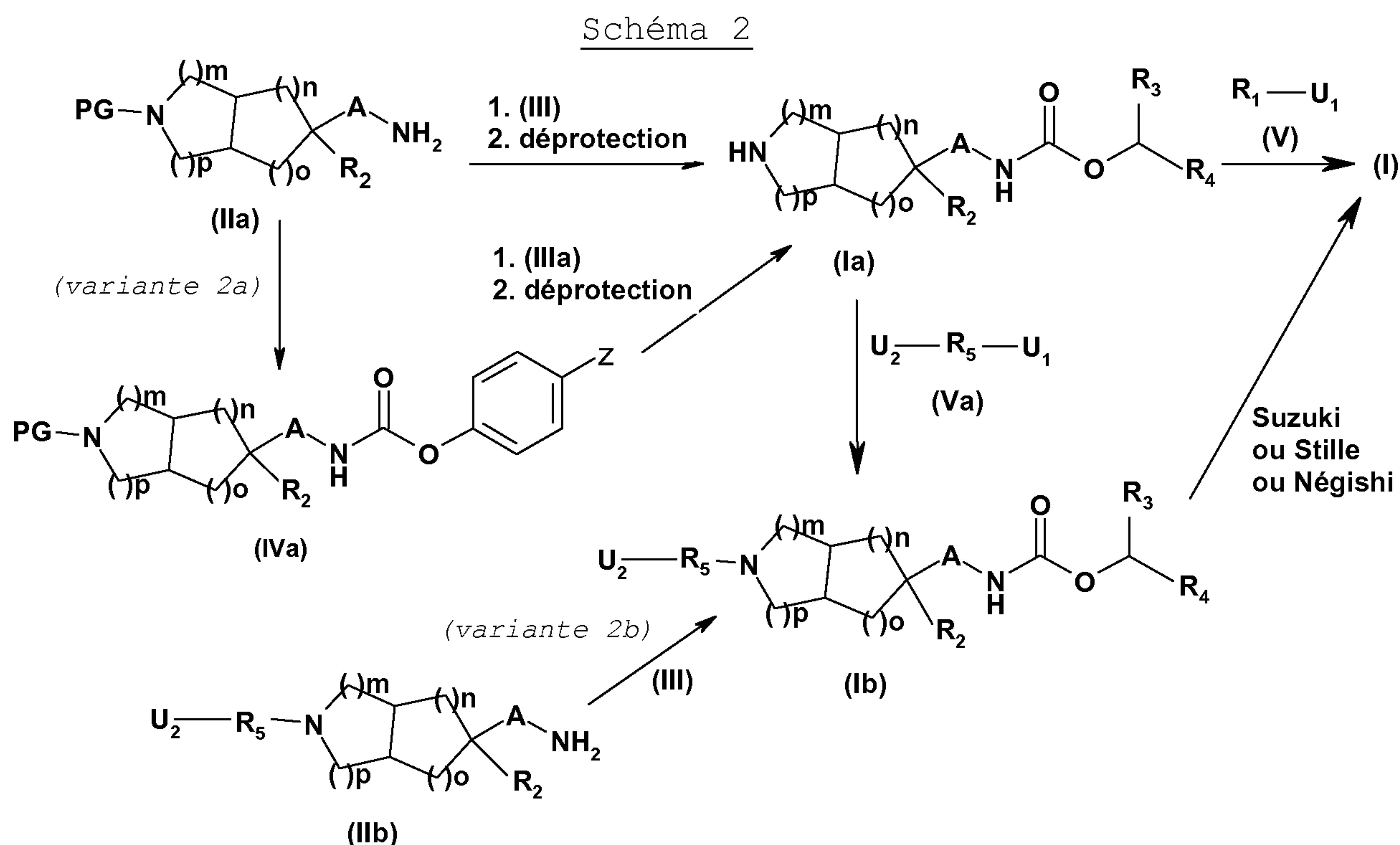
5



atome d'hydrogène ou un groupe nitro. Le dérivé carbamate de formule générale (IV) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (I), par action d'un alcool de formule générale HOCHR₃R₄ (IIIa), telle que

5 définie ci-dessus, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la *N,N*-diméthylaminopyridine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

10



Une seconde méthode (schéma 2) consiste à faire réagir dans un premier temps une amine de formule générale (IIa), dans laquelle A, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, et PG représente un groupe protecteur tel qu'un Boc (*tert*-butyloxycarbonyl), un Cbz (benzyloxycarbonyl), un benzyle ou un benzhydre, avec un carbonate de formule générale (III) telle que définie ci-dessus, dans les conditions décrites ci-dessus lors de la

15 réaction de l'amine de formule générale (II) avec le carbonate de formule générale (III), suivie d'une réaction de déprotection, par exemple en présence d'une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol ou le dioxane, pour obtenir l'intermédiaire de formule générale (Ia), dans

20 laquelle A, R₂, R₃, R₄, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I).

Une variante d'obtention des intermédiaires de

formule générale (Ia) (schéma 2, variante 2a) consiste à faire réagir une amine de formule générale (IIa), telle que définie ci-dessus, avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitro-phényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pour conduire au dérivé carbamate de formule générale (IVa), dans laquelle A, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, PG est tel que défini ci-dessus et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro. Le dérivé carbamate de formule générale (IVa) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (Ia), par action d'un alcool de formule générale HOCHR₃R₄ (IIIa), telle que définie ci-dessus, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaminopyridine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, suivie par une réaction de déprotection, par exemple en présence d'une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol ou le dioxane.

Le composé de formule générale (I) est ensuite obtenu par réaction du composé de formule générale (Ia) avec un dérivé de formule générale (V), dans laquelle R₁ est tel que défini dans la formule générale (I) et U₁ représente un atome d'halogène ou un groupe triflate, en utilisant les conditions de réactions de substitution nucléophiles aromatiques ou hétéroaromatiques, par exemple au moyen d'une base telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la pyridine ou la N,N-diméthylaminopyridine dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, l'acétonitrile, la N,N-diméthylformamide, le dioxane ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. Cette transformation peut être également réalisée en utilisant les conditions de N-arylation ou N-hétéroarylation de Buchwald, par exemple au moyen d'un catalyseur au Palladium ou au Cuivre.

Selon le schéma 2, les composés de formule générale (I), dans laquelle R₁ représente un groupe R₅ substitué notamment par un groupe R₆ de type C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, ou par un groupe R₇ tel que défini dans la formule générale (I) définie ci-dessus, peuvent être

également préparés selon une réaction de couplage, catalysée au moyen d'un métal de transition, par exemple le Palladium (0), réalisée sur le composé de formule générale (Ib), dans laquelle A, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n, o et p sont tels
5 que définis dans la formule générale (I) et U₂ représente un atome de chlore, de brome, d'iode ou un groupement triflate, U₂ étant dans la position où l'on souhaite introduire le groupe R₆ ou R₇ (schéma 2):

soit par une réaction de type Suzuki, par exemple au moyen
10 d'un acide boronique d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'hétéroaryle,

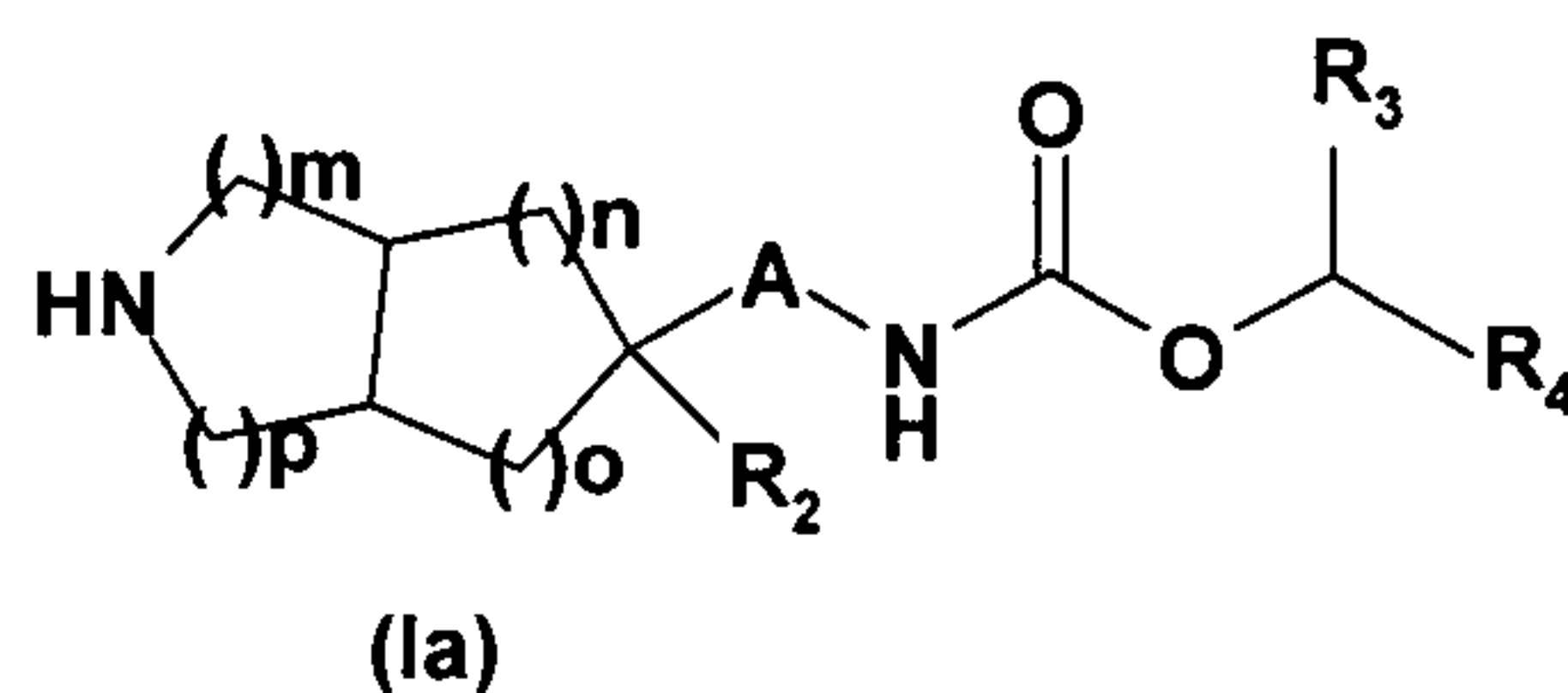
soit selon une réaction de type Stille, par exemple en utilisant un dérivé *tri*-alkylstanneux d'aryle ou d'hétéroaryle

15 soit par une réaction de type Négishi, par exemple en utilisant un dérivé zincate d'halogénure d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'hétéroaryle.

L'intermédiaire de formule générale (Ib) telle que définie ci-dessus est préalablement obtenu en faisant réagir une
20 amine de formule générale (Ia) telle que définie ci-dessus avec un dérivé de formule générale (Va) dans laquelle R₅, U₁ et U₂ sont tels que définis ci-dessus en utilisant les réactions de substitution nucléophiles aromatiques, hétéroaromatiques ou de *N*-arylation, *N*-hétéroarylation de
25 Buchwald, par exemple au moyen d'un catalyseur au Palladium ou au Cuivre.

Une variante d'obtention des intermédiaires de formule générale (Ib) (schéma 2, variante 2b) consiste à faire
30 réagir dans un premier temps une amine de formule générale (IIb), dans laquelle A, R₅, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, et U₂ est tel que défini ci-dessus, avec un carbonate de formule générale (III) telle que définie ci-dessus, dans les
35 conditions décrites ci-dessus lors de la réaction de l'amine de formule générale (II) avec le carbonate de formule générale (III), pour obtenir l'intermédiaire de formule générale (Ib), dans laquelle A, R₅, R₂, R₃, R₄, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I), et U₂
40 est tel que défini ci-dessus.

Un autre objet de la présente invention se rapporte aux composés de formule générale (Ia),



dans laquelle A, R₂, R₃, R₄, m, n, o et p sont tels que définis
dans la formule générale (I).

parmi ces composés, on peut citer :

[(3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylméthyl]carbamate de thiazol-4-ylméthyle ;

(3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylcarbamate de
thiazol-4-ylméthyle ;

[(3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylméthyl]carbamate de (1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)méthyle ;

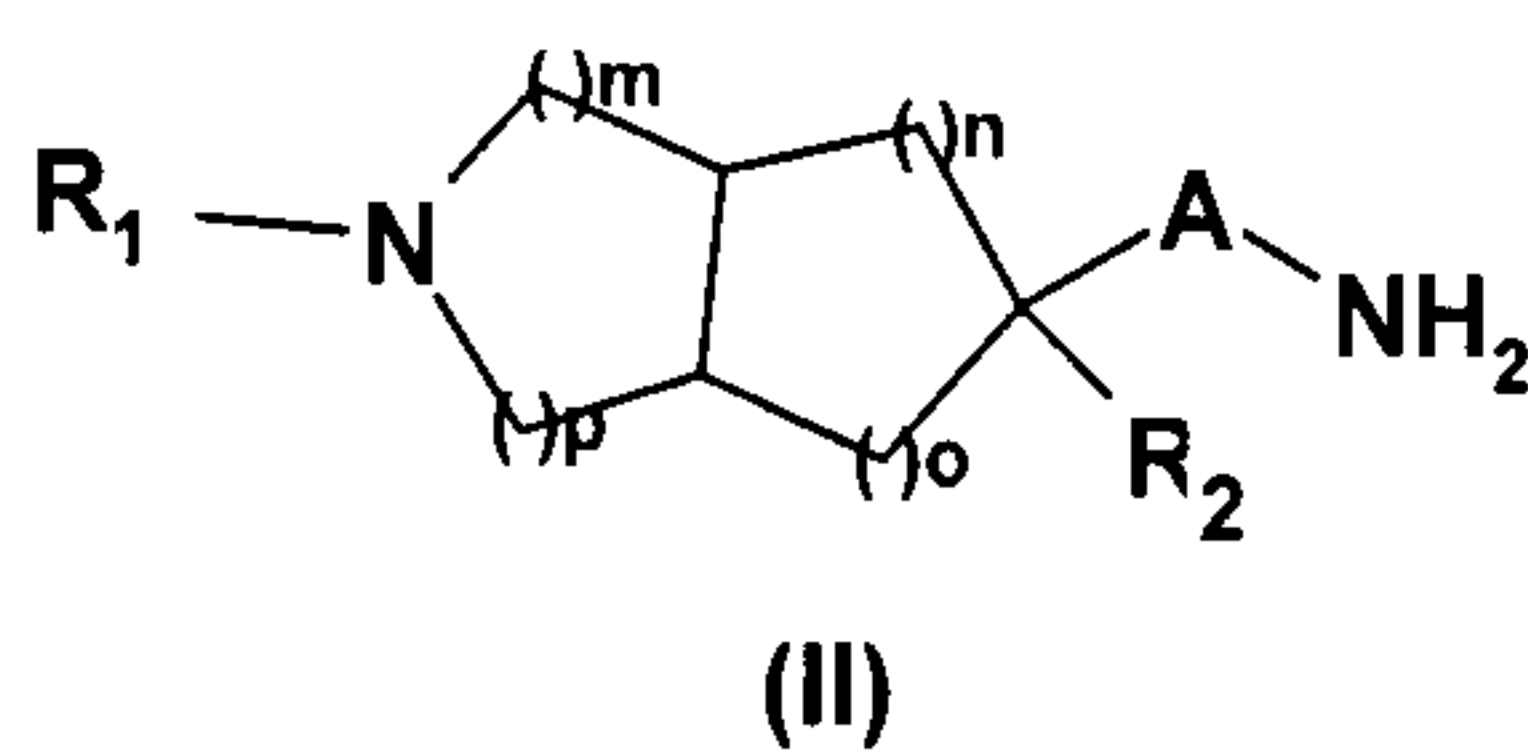
[(3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylméthyl]carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle ;

5-{{{[2-[(3aR,5r,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]éthyl}carbamoyl]oxy}méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle;

5-{{{[{{{[3aR,5r,6aS)-5-fluorooctahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]méthyl}carbamoyl]oxy}méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle ;

5-{{{[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylcarbamoyl]oxy}méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle.

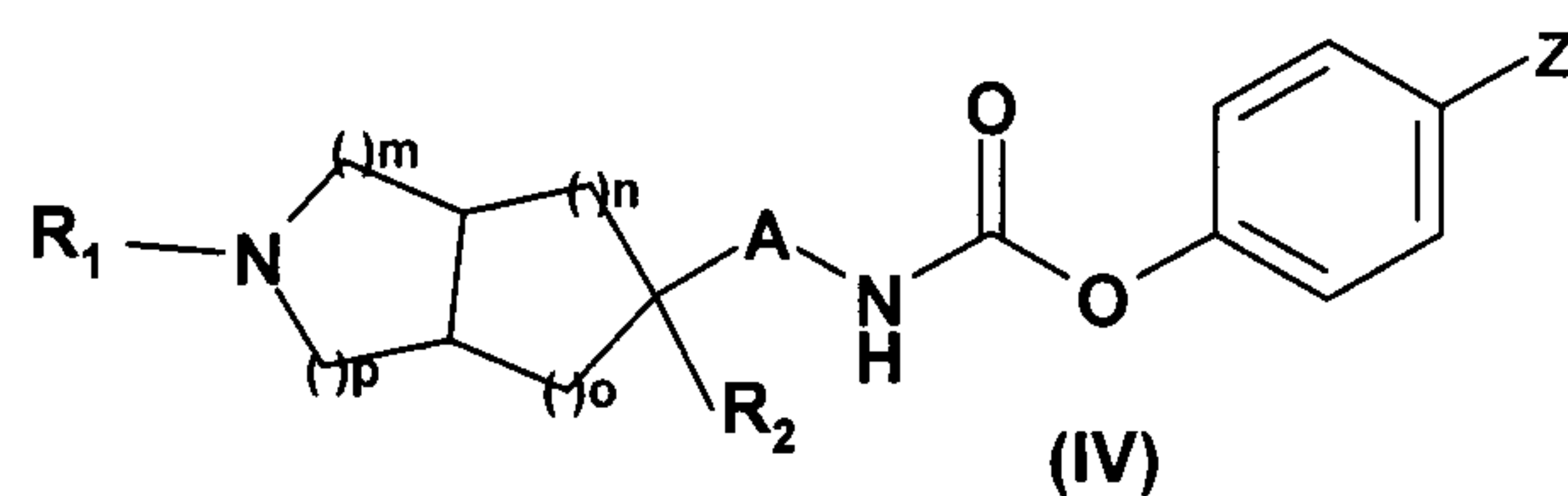
Un autre objet de la présente invention se rapporte aux
composés de formule générale (II),



12a

dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I).

Un autre objet de la présente invention se rapporte aux composés de formule générale (IV),



5

dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis

dans la formule générale (I), et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro.

Les autres composés de formules générales (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (V) et (Va) ainsi que les autres réactifs sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

10

Les exemples qui suivent illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les microanalyses, les spectres I.R. et R.M.N. et/ou la LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures et les puretés des composés obtenus. PF(°C) représente le point de fusion en degrés Celsius. R_f indique le temps de rétention obtenu par analyse CCM (Chromatographie sur Couche Mince).

15

20

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne des tableaux ci-après.

25

La nomenclature UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée - IUPAC en anglais) a été utilisée pour la dénomination des composés dans les exemples ci-dessous.

Exemple 1 (Composé N°2)

30

{[(3aR,5s,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]méthyl} carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)

35

1.1. (3aR,5s,6aS)-5-cyanoheptahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle

40

2,3g (7,53 mmoles) de (3aR,5r,6aS)-5-[(méthylsulfonyl)oxy]hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle (WO2006108059) sont mis en solution dans 25 mL de diméthylsulfoxyde puis 3,69 g (75,31 mmoles) de cyanure de sodium sont ajoutés. Le mélange est agité à 80°C pendant 1 heure.

On laisse revenir à température ambiante, on dilue par ajout d'eau et d'acétate d'éthyle. On extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle puis on sèche les phases

14

organiques réunies sur du sulfate de sodium, on filtre puis on évapore le filtrat à sec. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange 95/5 à 85/15 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. On obtient 0,81 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion (°C) : 62-64°C

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

10

1.2. (3aR,5s,6aS)-5-(aminométhyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle

0,54 g (2,29 mmoles) de (3aR,5s,6aS)-5-cyano-hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 1.1., est mis en solution dans 20 mL d'une solution de soude à 1M dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de Nickel de Raney (50% dans l'eau). La solution est agitée à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 4 bars à l'aide d'un appareil de Parr pendant 6 heures. Après évaporation de l'éthanol, la solution est reprise dans de l'eau et du dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation à sec, on obtient 0,550g d'une huile incolore.

LC-MS : M+H = 241

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,45 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,45 (d, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

1.3. (3aR,5s,6aS)-5-({[(1,3-thiazol-4-ylméthoxy)carbonyl]amino}méthyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle

0,550 g (2,29 mmoles) de (3aR,5s,6aS)-5-(aminométhyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 1.2., 0,028 g (0,23 mmole) de *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine, 1,20 mL (6,87 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et 0,705 g (2,52 mmoles) de 4-nitro-phényl-carbonate de thiazol-4-ylméthyle (WO2008013834)

40

15

sont mis en solution dans 20 mL de 1,2-dichloroéthane. Le mélange est agité à 70°C pendant 1 heure et 30 minutes.

Après retour à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel. Après extraction de la phase aqueuse

5 avec du dichlorométhane, les phases organiques sont successivement lavées trois fois par une solution aqueuse de soude 1M puis 2 fois par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Après avoir séché les phases organiques sur sulfate de sodium, on filtre et on évaporer le filtrat à
10 sec. On obtient ainsi 1 g de produit brut engagé tel quel dans l'étape suivante.

1.4. [(3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylméthyl]carbamate de thiazol-4-ylméthyle.

15

0,905g (2,29 mmoles) de (3aR,5s,6aS)-5-({[(thiazol-4-ylméthoxy)carbonyl]amino}méthyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-
e-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 1.3., est mis en solution dans 20 mL de dichlorométhane puis 1,93
20 mL (22,90 mmoles) d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures.

Un traitement avec de la soude 1M après extraction au dichlorométhane puis séchage sur sulfate de sodium et évaporation à sec, conduit à 0,66g d'une huile orange.

25 LC-MS : M+H = 282

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,10 (large s, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,23 (m, 4H).

30 1.5. {[(3aR,5s,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]méthyl}carbamate thiazol-4-ylméthyle

0,40 g (1,42 mmole) de [(3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylméthyl]carbamate thiazol-4-ylméthyle, obtenu à l'étape 1.4., est mis en solution dans 4
35 mL d'acétonitrile dans un tube scellé. 0,27 g (1,56 mmole) de 5-bromo-2-fluoro-pyridine et 0,5 mL de *N,N*-diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le mélange est agité à
40 100°C pendant 6 heures.

Après retour à température ambiante, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse

16

saturée en chlorure d'ammonium puis séchées sur sulfate de sodium. Une purification sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 puis 96/4 de dichlorométhane et de méthanol a permis d'obtenir 0,30 g de produit sous forme d'un solide beige.

Point de fusion (°C) : 114-116°C

LC-MS : M+H = 437

RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 9,10 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,30 (large s, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,58 (m, 4H).

Exemple 2 (Composé N°3)

({(3aR,5s,6aS)-2-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)

Sous atmosphère inerte, on introduit 0,125 g (0,29 mmole) de {[(3aR,5s,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-

yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de thiazol-4-ylméthyle, préparé dans l'exemple 1, étape 1.5, 0,048 g (0,34 mmole) d'acide 4-fluorophénylboronique, 0,279 g (0,86 mmole) de carbonate de césium en suspension dans 2,5 ml d'un mélange 9/1 de tétrahydrofurane et d'eau.

On ajoute ensuite 0,023 g (0,03 mmole) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂. On chauffe ensuite à environ 75°C pendant 2 heures et 30 minutes.

On laisse revenir à température ambiante, puis on reprend le filtrat avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 0,07g d'un solide beige.

Point de fusion (°C) : 129-131°C

LC-MS : M+H = 453

RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 9,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,32 (large s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,56 (m, 4H).

Exemple 3 (Composé N°5)

{(3aR,5s,6aS)-2-[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl}carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo)

5 3.1. (3aR,5s,6aS)-5-aminohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle

1,0 g (3,27 mmoles) de (3aR,5r,6aS)-5-[(méthylsulfonyl)oxy]hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle (W02006108059) sont mis en solution dans 25 mL de N,N-diméthylformamide puis 0,29 g (4,46 mmoles) d'azoture de sodium sont ajoutés. Le mélange est ensuite agité à 90°C pendant 2 heures et 30 minutes.

10 On laisse revenir à température ambiante, on dilue par ajout d'eau et d'acétate d'éthyle. On extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle puis on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore le filtrat à sec. Le résidu obtenu est engagé tel quel dans l'étape qui suit.

15 Le composé (3aR,5s,6aS)-5-azidoheptahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle, obtenu précédemment, est mis en solution dans 15 mL d'éthanol avec 0,34 g (1,63 mmole) de catalyseur de Lindlar dans un appareil de Parr^{MC} sous une pression de 20 psi d'hydrogène à température ambiante pendant 3 heures. Après filtration sur célite^{MC} et évaporation à sec, on obtient (3aR,5s,6aS)-5-aminohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle sous forme d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

LC-MS : M+H = 227

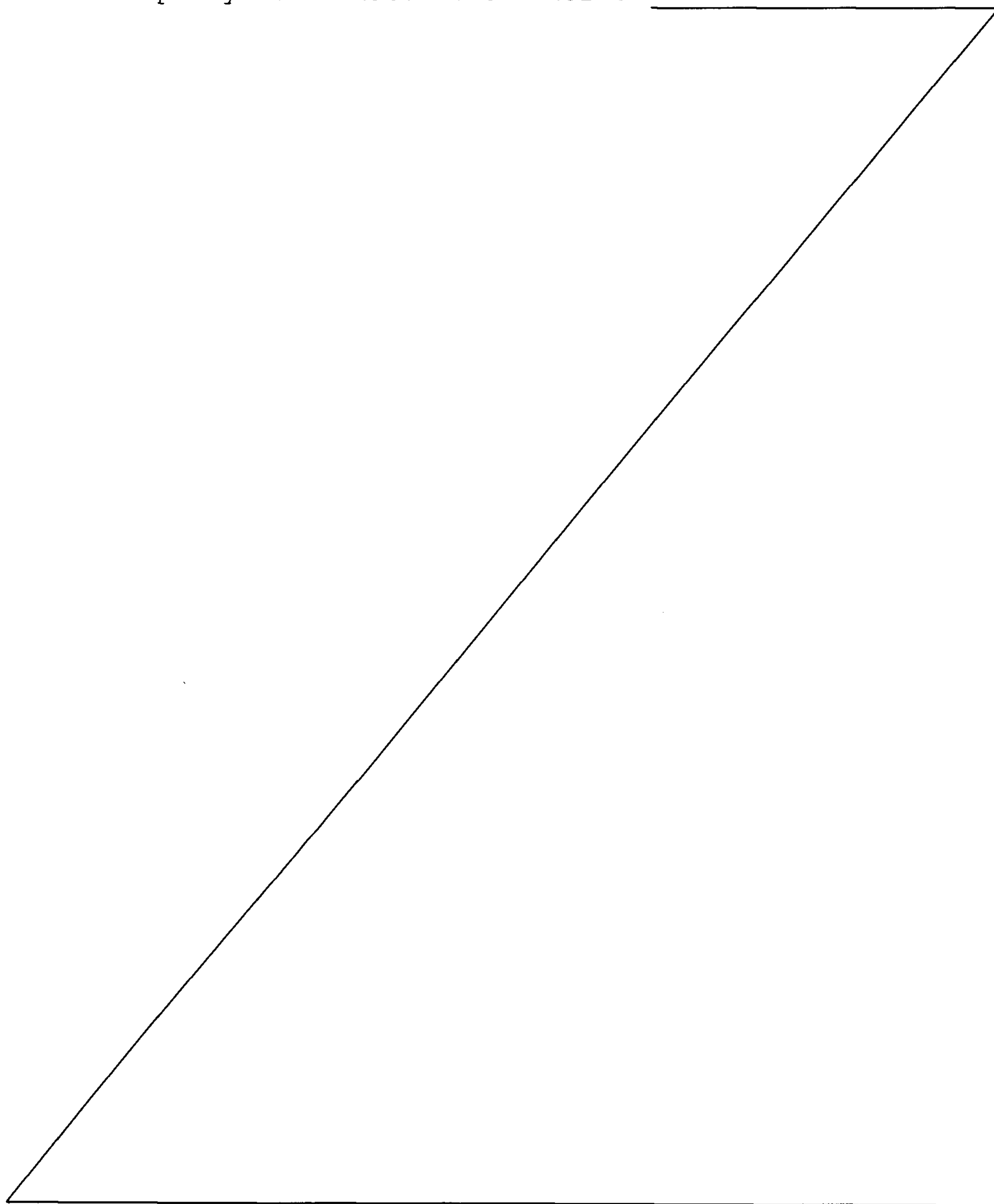
20 RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,41 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

3.2. (3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylcarbamate de thiazol-4-ylméthyle

35 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.3. A partir de 0,74 g (3,27 mmoles) de 40 (3aR,5s,6aS)-5-aminohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-

17a

carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 3.1., de 1,71 mL (9,81 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine, de 0,04 g (0,33 mmole) de N,N-diméthylaminopyridine, de 0,91 g (3,27 mmoles) de 4-nitro-phényl-carbonate de thiazol-4-



ylméthyle (WO2008013834), on obtient 1,5 g de produit brut engagé tel quel dans l'étape qui suit.

Le produit (3aR,5s,6aS)-5-{[(thiazol-4-ylméthoxy)carbonyl]amino}hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-

5 2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu précédemment, est mis en solution dans 30 mL de dichlorométhane puis 2,76 mL d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 heures.

Après un traitement basique avec une solution aqueuse de soude 1M et extraction au dichlorométhane, on obtient 0,690 g de (3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylcarbamate de thiazol-4-ylméthyle sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion (°C) : 135-137°C

LC-MS : M+H = 268

15 RMN-¹H (DMSO) δ (ppm): 9,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (large s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,60 (m, 4H).

3.3. { (3aR,5s,6aS)-2-[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl} carbamate de thiazol-4-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.5.. A partir de 0,1 g (0,37 mmole) de (3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylcarbamate de thiazol-4-ylméthyle, de 0,2 mL (1,12 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,07 g (0,45 mmole) de 2-fluoro-6-trifluorométhyl-pyridine, et après chromatographie sur plaque préparative de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle, on obtient 0,08 g de produit pur sous forme d'un solide.

Point de fusion (°C) : 148-150°C

LC-MS : M+H = 413

35 RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,11 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,78 (m, 4H).

Exemple 4 (Composé N°8)

40 {[(3aR,5s,6aS)-2-(5'-fluoro-2,3'-bipyridin-6-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]méthyl}carbamate de (1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)méthyle (exo)

4.1 (3aR,5s,6aS)-5-({[(4-nitrophénoxy)carbonyl]amino}méthyl)hexahydrocyclopenta[c]pyr

role-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle

A une solution de 1,24 g (5,16 mmoles) de (3aR,5s,6aS)-5-(aminométhyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu dans l'exemple 1, étape 1.2., et de 1,80 mL (10,32 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 30 mL de 1,2-dichloroéthane, on ajoute une solution de 1,14 g (5,68 mmoles) de chloroformiate de *para*-nitrophényle dans 20 mL de 1,2-dichloroéthane à environ 0°C. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures. On ajoute au milieu réactionnel une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis séchées sur sulfate de sodium. Une purification sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 puis 90/10 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle a permis d'obtenir 1,30 g de produit sous forme d'un solide. Point de fusion (°C) : 132-134°C

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,26 (d, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

4.2. 6-Bromo-5'-fluoro-[2,3']bipyridinyle

A une solution de 2,00 g (8,44 mmoles) de 2,6-dibromopyridine dans 80 mL d'un mélange 4/1 de toluène et d'éthanol, on ajoute 1,18 g (8,44 mmoles) d'acide 5-fluoropyridine-3-boronique, 0,48 g (0,42 mmole) de Pd(PPh₃)₄ et 25 mL d'une solution aqueuse 1M de carbonate de sodium. Le mélange est agité à 90 °C pendant 2 heures. On laisse revenir à température ambiante, on extrait plusieurs fois la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On purifie le résidu ainsi obtenu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 puis 97/3 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient ainsi 0,80 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion (°C) : 122-124°C

LC-MS : M+H = 253

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,10 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,75 (s, 1H).

4.3. {[(3aR,5s,6aS)-2-(5'-fluoro-2,3'-bipyridin-6-

yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de (1-méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)méthyle

A une solution de 0,084 g (0,74 mmole) de (2-méthyl-2*H*-
5 [1,2,4]triazol-3-yl)méthanol dans 5 mL de 1,2-dichloroéthane
est ajouté 0,26 mL (1,48 mmole) de *N,N*-
diisopropyléthylamine, 0,01 g (0,07 mmole) de *N,N*-
diméthylaminopyridine et 0,30 g (0,74 mmole) de
10 (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-([[(4-
nitrophénoxy)carbonyl]amino)méthyl)hexahydrocyclopenta[c]pyr-
role-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape
4.1.. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5
heures.

Après ajout d'eau, on extrait trois fois la phase aqueuse
15 avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont
successivement lavées par une solution aqueuse de soude 1M
puis par une solution aqueuse saturée en chlorure
d'ammonium. On sèche la phase organique sur sulfate de
sodium, on filtre et on évapore à sec. On obtient ainsi 0,31
20 g de produit brut engagé tel quel dans l'étape qui suit.

0,28 g (0,74 mmole) de (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-([[(1-méthyl-1*H*-
1,2,4-triazol-5-
yl)méthoxy]carbonyl]amino)méthyl]hexahydrocyclopenta[c]pyrro-
le-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu précédemment,
25 est mis en solution dans 5 mL de dichlorométhane puis 0,62
mL (7,40 mmoles) d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. Le
mélange est agité à température ambiante pendant 15 heures.
Un traitement avec de la soude 1M après extraction au
dichlorométhane puis séchage sur sulfate de sodium et
30 évaporation à sec, conduit à 0,18 g d'une huile orange
engagée telle quelle dans l'étape suivante, selon le mode
opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.5..

A partir de 0,06 g (0,21 mmole) de [(3*aR*,5*s*,6*aS*)-
octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de (1-
35 méthyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)méthyle, obtenu précédemment,
de 0,07 mL (0,43 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine, de
0,05 g (0,21 mmole) de 6-bromo-5'-fluoro-[2,3']bipyridinyle,
obtenu à l'étape 4.2., on obtient 0,022 g de produit sous
forme d'un solide blanc.

40 Point de fusion (°C) : 136-138°C

LC-MS : M+H = 452

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (m,
1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (large s, 1H), 7,31 (m,

21

1H), 6,57 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,60 (m, 4H).

5 Exemple 5 (Composé N°9)

({(3aR,5s,6aS)-2-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl)carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle (exo)

10 5.1. (3aR,5s,6aS)-5-[({(3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthoxy}carbonyl}amino)méthyl]hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple
15 4, étape 4.3.. A partir de 0,48 g (1,18 mmole) de (3aR,5s,6aS)-5-[({(4-nitrophénoxy)carbonyl}amino)méthyl]hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu dans l'exemple 4, étape 4.1., de 0,17 g (1,18 mmole) de 5-(hydroxyméthyl)-
20 3-isoxazolecarboxamide, 0.41 mL (2.37 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et 0.01 g (0.12 mmole) de *N,N*-4-diméthylaminopyridine, et après re-cristallisation dans l'éther diéthylique, on obtient 0,24 g de produit sous forme d'un solide blanc.

25 Point de fusion (°C) : 186-188°C

LC-MS : M+H = 409

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,11 (large s, 1H), 7,82 (large s, 1H), 7,48 (large s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,48 (m, 4H),
30 1,38 (s, 9H).

5.2. 2-Fluoro-5-(4-fluoro-phényl)-pyridine

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple
35 4, étape 4.2. A partir de 2,0 g (14,29 mmoles) d'acide 4-fluoro-benzène boronique, de 5,21 g (14,29 mmoles) de 5-bromo-2-fluoro-pyridine, de 0.82 g (0.71 mmole) de Pd(PPh₃)₄ et de 50 mL d'une solution aqueuse 1M de carbonate de sodium, on obtient 2,30 g de produit sous forme d'un solide
40 blanc.

Point de fusion (°C) : 98-100°C

LC-MS : M+H = 192

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,55 (m, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H).

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 4, étape 4.3.. A partir de 0,20 g (1,18 mmole) de (3aR,5s,6aS)-5-[(3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthoxy]carbonyl}amino)méthyl]hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 5.1., et de 0,41 mL (4,90 mmoles) d'acide trifluoroacétique, on obtient 0,27 g de [(3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylméthyl]carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle sous forme de trifluoroacétate, engagée telle quelle dans l'étape qui suit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.5..

A partir de 0,10 g (0,24 mmole) de [(3aR,5s,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-ylméthyl] carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle, obtenu précédemment, de 0.16 mL (0.95 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,04 g (0,24 mmole) de 2-fluoro-5-(4-fluoro-phényl)-pyridine, obtenu à l'étape 5.2., et après chromatographie sur plaque préparative de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque, on obtient 0,018 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion (°C) : 208-210°C

LC-MS : M+H = 480

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H), 7,95 (large s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (large s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (large s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,60 (m, 4H).

Exemple 6 (Composé N°10)

{2-[(3a*R*,5*r*,6a*S*)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]éthyl} carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl]méthyle (endo)

6.1. (3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(2-aminoéthyl)hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle

0,95 g (5,37 mmoles) de diéthyl cyanométhylphosphonate est mis en solution dans 6 mL de tétrahydrofurane puis 0,21 g (5,37 mmoles) d'hydrure de sodium sont ajoutés à température ambiante. Après 10 min d'agitation, 1,1 g (4,88 mmoles) de
5 (3aR,6aS)-5-oxohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle (*Tetrahedron*, 1993, 49(23), 5047-54) dans 9 mL de tétrahydrofurane sont ajoutées. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures.

Après ajout d'eau, le produit est extrait plusieurs fois avec
10 de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation à sec, on obtient (3aR,5Z,6aS)-5-(cyanométhylidène)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle, engagé tel quel dans l'étape qui
15 suit.

1,24 g (4,88 mmoles) de (3aR,5Z,6aS)-5-(cyanométhylidène)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle, obtenu précédemment, est mis en solution dans 50 mL d'une solution de soude 1M dans l'éthanol
20 en présence d'une quantité catalytique de Nickel de Raney^{MC}, à 50% dans l'eau. On agite ensuite, à température ambiante pendant 4 heures, sous une pression d'hydrogène de 4 bars à l'aide d'un appareil de Parr.

Après filtration sur célite^{MC} et évaporation de l'éthanol, le
25 résidu obtenu est repris dans de l'eau et du dichlorométhane. Le produit est extrait plusieurs fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées à l'aide d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation à sec,
30 on obtient 1,0 g de (3aR,5r,6aS)-5-(2-aminoéthyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle, sous forme d'une huile orange utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

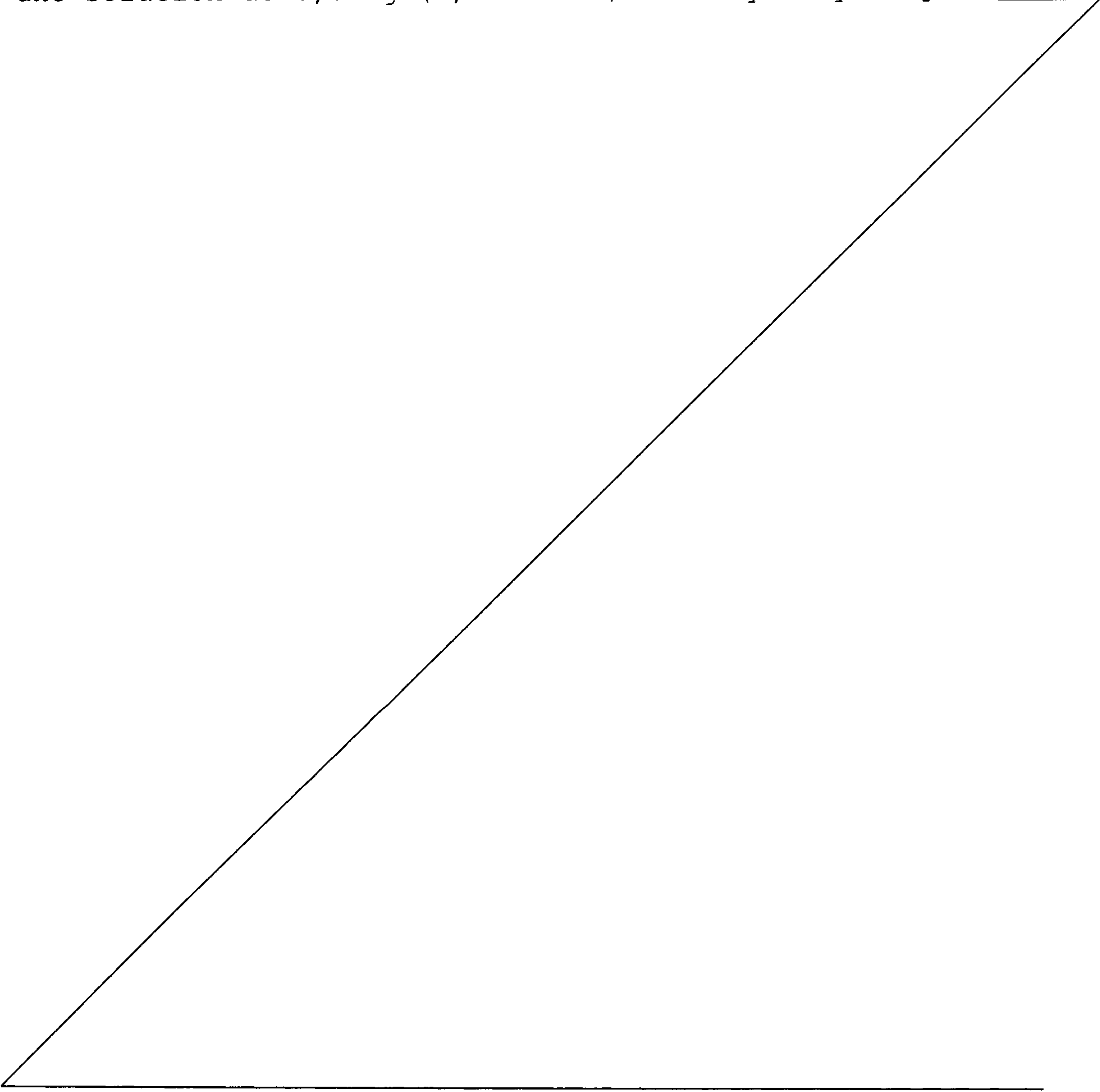
MS : M⁺ = 254

23a

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,35 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,92 (m, 2H).

5 6.2. (3aR,5r,6aS)-5-{2-[[[3-(éthoxycarbonyl)isoxazol-5-yl]méthoxy]carbon

A une solution de 0,33 g (1,97 mmole) de 5-hydroxyméthyl-



isoxazole-3-carboxylate d'éthyle et de 0,34 mL (1,97 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 10 mL de 1,2-dichloroéthane, refroidie à 0°C, on ajoute lentement 0,43 g (2,16 mmoles) de chloroformiate de *p*-nitrophényle en solution dans 5 mL de dichloroéthane. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures puis une solution de 0,5 g (1,97 mmole) de (3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-aminoéthyl)hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 6.1., et 0,34 mL (1,97 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine sont ajoutés. Le mélange est ensuite chauffé à 70°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, de l'eau est ajoutée puis la phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont ensuite successivement lavées par une solution aqueuse de soude 1M (trois fois) puis par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (2 fois). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. Après purification sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 puis 97/3 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 0,44 g de produit pur sous forme d'une huile orange.

LC-MS : M+H = 452

RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 7,40 (large s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,37 (q, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,32 (t, 3H), 0,90 (m, 2H).

6.3. 5-{{{2-[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]éthyl}carbamoyleoxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.4. A partir de 0,44 g (0,97 mmole) de (3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-{2-[[[3-(éthoxycarbonyl)isoxazol-5-yl]méthoxy}carbonyl)amino]éthyl}hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 6.2., de 0,82 mL (9,74 mmoles) d'acide trifluoroacétique, on obtient 5-{{{2-[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-5-yl]éthyl}carbamoyleoxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle sous forme de trifluoroacétate, engagée telle quelle dans l'étape qui suit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.5..

25

A partir de 0,45 g (0,97 mmole) de 5-{{[({2-[(3aR,5r,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]éthyl}carbamoyleoxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, obtenu précédemment, de 0,51 mL (2,91 mmoles) de

5 N,N-diisopropyléthylamine, de 0,17 g (0,97 mmole) de 5-bromo-2-fluoro-pyridine, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 à 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 0,19 g de produit pur sous forme d'un solide blanc.

10 Point de fusion (°C) : 105-107°C

LC-MS : M+H = 507

RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 8,10 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (large t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,37 (q, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,68

15 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,97 (m, 2H).

6.4. {2-[(3aR,5r,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]éthyl} carbamate de [3-

20 (méthylcarbamoyle)isoxazol-5-yl]méthyle

0,070 g (0,14 mmole) de 5-{{[({2-[(3aR,5r,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]éthyl}carbamoyleoxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 6.3., est mis en solution dans

25 1,7 mL d'une solution 8M de méthylamine dans l'éthanol. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis évaporer à sec. Après recristallisation à chaud dans l'éther, on obtient 0,031 g de produit sous forme d'un

30 solide blanc.

Point de fusion (°C) : 157-159°C

LC-MS : M+H = 492

RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 8,67 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,39 (large t, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,97 (d, 3H),

35 2,75 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 0,98 (m, 2H).

Exemple 7 (Composé N°12)

40 {[(3aR,5r,6aS)-5-fluoro-2-(6-fluoroquinolin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]méthyl} carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle (exo)

7.1.

(3aR,5r,6aS)-5-cyano-5-

hydroxyhexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de
tert-butyle

1,0 g (4,44 mmoles) de (3aR,6aS)-5-oxohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle (*Tetrahedron*, 1993, 49(23), 5047-54) sont mis en solution dans un 5 mL d'un mélange eau/méthanol (1/1). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis 0,21 g (4,44 mmoles) de cyanure de sodium et 0,47 g (8,44 mmoles) de chlorure d'ammonium sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 heures.

On évapore à sec puis on reprend le résidu avec du dichlorométhane et de l'eau. On extrait la phase aqueuse plusieurs fois avec du dichlorométhane. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On obtient ainsi 0,59 g de produit sous forme d'un solide blanc, utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion (°C) : 168-170°C

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 6,34 (large s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

7.2. (3aR,5r,6aS)-5-cyano-5-fluorohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle

Une solution de 0,50 g (1,98 mmole) de (3aR,5r,6aS)-5-cyano-5-hydroxyhexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 7.1., de 0,32 g (1,98 mmole) de diéthylaminosulfur trifluoride (DAST) dans 6 mL de dichlorométhane est agitée à température ambiante pendant 30 minutes.

On additionne une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis on extrait plusieurs fois la phase aqueuse avec du dichlorométhane. On sèche Les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On obtient ainsi 0,47 g de produit sous forme d'une huile orange utilisé tel quel dans l'étape suivante.

MS : M+H = 255

RMN-¹⁹F (DMSO) δ (ppm) : -142,58

7.3. (3aR,5r,6aS)-5-(aminométhyl)-5-

fluorohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate de
tert-butyle

A une solution de 0,47 g (1,85 mmole) de (3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-
 5 cyano-5-fluorohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1*H*)-
 carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 7.2. dans 4 mL
 de tétrahydrofurane, refroidie à 0°C, on additionne
 lentement 7,39 mL (7,39 mmoles) d'une solution 1M de borane
 dans le tétrahydrofurane. Le mélange est agité à 0°C pendant
 10 1 heure puis on additionne lentement de l'éthanol. On
 poursuit l'agitation pendant environ 3 minutes.

On laisse revenir à température ambiante puis on évapore à
 sec. Le résidu obtenu est repris par une solution aqueuse
 saturée de chlorure d'ammonium et du dichlorométhane. On
 15 extrait plusieurs fois la phase aqueuse avec du
 dichlorométhane. On sèche Les phases organiques réunies sur
 sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec.

On obtient ainsi 0,42 g de produit, utilisé tel quel dans
 l'étape suivante.

20 LC-MS : M+H = 259

RMN-¹⁹F (DMSO) δ (ppm) : -143,43

7.4. (3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-{{[3-(éthoxycarbonyl)isoxazol-5-
 yl]méthoxy}carbonyl)amino]méthyl}-5-
 25 fluorohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate de
tert-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple
 3, étape 3.4.. A partir de 0,40 g (1,55 mmole) de
 30 (3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(aminométhyl)-5-
 fluorohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1*H*)-carboxylate de
tert-butyle, obtenu à l'étape 7.3., de 0,26 g (1,55 mmole)
 de 5-hydroxyméthyl-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, de 0,54
 mL (3,10 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,31 g
 35 (1,55 mmole) de chloroformiate de *para*-nitrophényle, on
 obtient 0,18 g de produit sous forme d'une huile incolore.

LC-MS: M+H = 455

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,76 (large t, 1H), 6,90 (s, 1H),
 5,25 (s, 2H), 4,38 (q, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18
 40 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,40 (s,
 9H), 1,33 (t, 3H).

7.5. 5-{{[3-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-fluoro-2-(6-fluoroquinolin-2-

yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamoyl)oxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle

5 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.4.. A partir de 0,17 g (0,37 mmole) de (3aR,5r,6aS)-5-{{[3-(éthoxycarbonyl)isoxazol-5-yl)méthoxy}carbonyl)amino)méthyl}-5-fluorohexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate de
 10 tert-butyle, obtenu à l'étape 7.4., de 0,31 mL (0,425 mmole) d'acide trifluoroacétique, on obtient l'amine 5-{{[3-((3aR,5r,6aS)-5-fluorooctahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamoyl)oxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle sous forme de trifluoroacétate, engagée telle
 15 quelle dans l'étape qui suit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.5..

A partir de 0,17 g (0,37 mmole) de 5-{{[3-((3aR,5r,6aS)-5-fluorooctahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamoyl)oxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate
 20 d'éthyle, obtenu précédemment, de 0,19 mL (1,11 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine, de 0,08 g (0,37 mmole) de 2-bromo-6-fluoro-quinoline, et en éluant avec un mélange 99/1 à 97/3 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 0,08 g de produit sous forme d'un solide blanc.

25 Point de fusion (°C) : 130-132°C

LC-MS : M+H = 501

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,00 (d, 1H), 7,80 (large t, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,38 (q, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,50
 30 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

7.6. {{[3-((3aR,5r,6aS)-5-fluoro-2-(6-fluoroquinolin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl} carbamate de
 35 (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6, étape 6.4.. A partir de 0,07 g (0,15 mmole) de 5-{{[3-((3aR,5r,6aS)-5-fluoro-2-(6-fluoroquinolin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamoyl)oxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 7.5., et de 2,14 mL d'une solution d'ammoniaque 7M dans le méthanol, et après

29

cristallisation à chaud dans l'éther diéthylique, on obtient 0,04 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion (°C) : 228-230

LC-MS : M+H = 472

5 RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,13 (large s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (large s, 1H), 7,77 (large t, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

10

Exemple 8 (Composé N°14)

[3-(6-fluoroquinolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl]méthyle

15 8.1 6-[({[3-(éthoxycarbonyl)isoxazol-5-yl]méthoxy}carbonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate de *tert*-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 20 3, étape 3.4.. A partir de 3.00 g (15.13 mmole) de 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate de *tert*-butyle, de 2.58 g (15.13 mmole) de 5-hydroxyméthyl-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, de 5.27 mL (30.26 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 3.05 g (15.13 mmole) de chloroformiate de *para*-nitrophényle, on obtient 4.50 g de produit sous forme d'une huile incolore (75%).

LC-MS: M-H = 394

30 RMN-¹H (DMSO) δ (ppm): 7.72 (s large, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (t, 3H)

8.2 5-[({[3-(6-fluoroquinolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamoyl}oxy)méthyl]isoxazole-3-carboxylate d'éthyle

35 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.4.. A partir de 4.50 g (11.38 mmole) de 6-[({[3-(éthoxycarbonyl)isoxazol-5-yl]methoxy}carbonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate de *tert*-butyle, de 9.59 mL (113.81 mmole) d'acide trifluoroacétique, on obtient 40 l'amine 5-{[(3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylcarbamoyl)oxy]methyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle sous forme de trifluoroacétate, engagée telle quelle dans l'étape qui suit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, étape 1.5..

30

A partir de 1.55 g (3.79 mmole) de 5-{{(3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylcarbamoyl)oxy)méthyl}isoxazole-3-carboxylate d'éthyle sous forme de trifluoroacétate, de 1.98 mL (11.37 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine, de 0.68 g (3.79 mmole) de 2-chloro-6-fluoro-quinoline, et en éluant avec un mélange 99/1 à 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 0,61 g (36%) de produit sous forme d'une huile orange.

LC-MS : M+H = 441

10 RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 8.01 (d, 1H), 7.80 (s large, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.30 (m, 3H)

15 8.3 [3-(6-fluoroquinolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl] méthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6, étape 6.4.. A partir de 0,30 g (0.68 mmole) de 5-[[[3-(6-fluoroquinolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamoyl]oxy)méthyl]isoxazole-3-carboxylate d'éthyle et de 8.50 mL d'une solution de méthyle amine 8M dans l'éthanol, et après cristallisation à chaud dans l'éther diéthylique, on obtient 0,17 g (60%) de produit sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion (°C) : 220-222°C

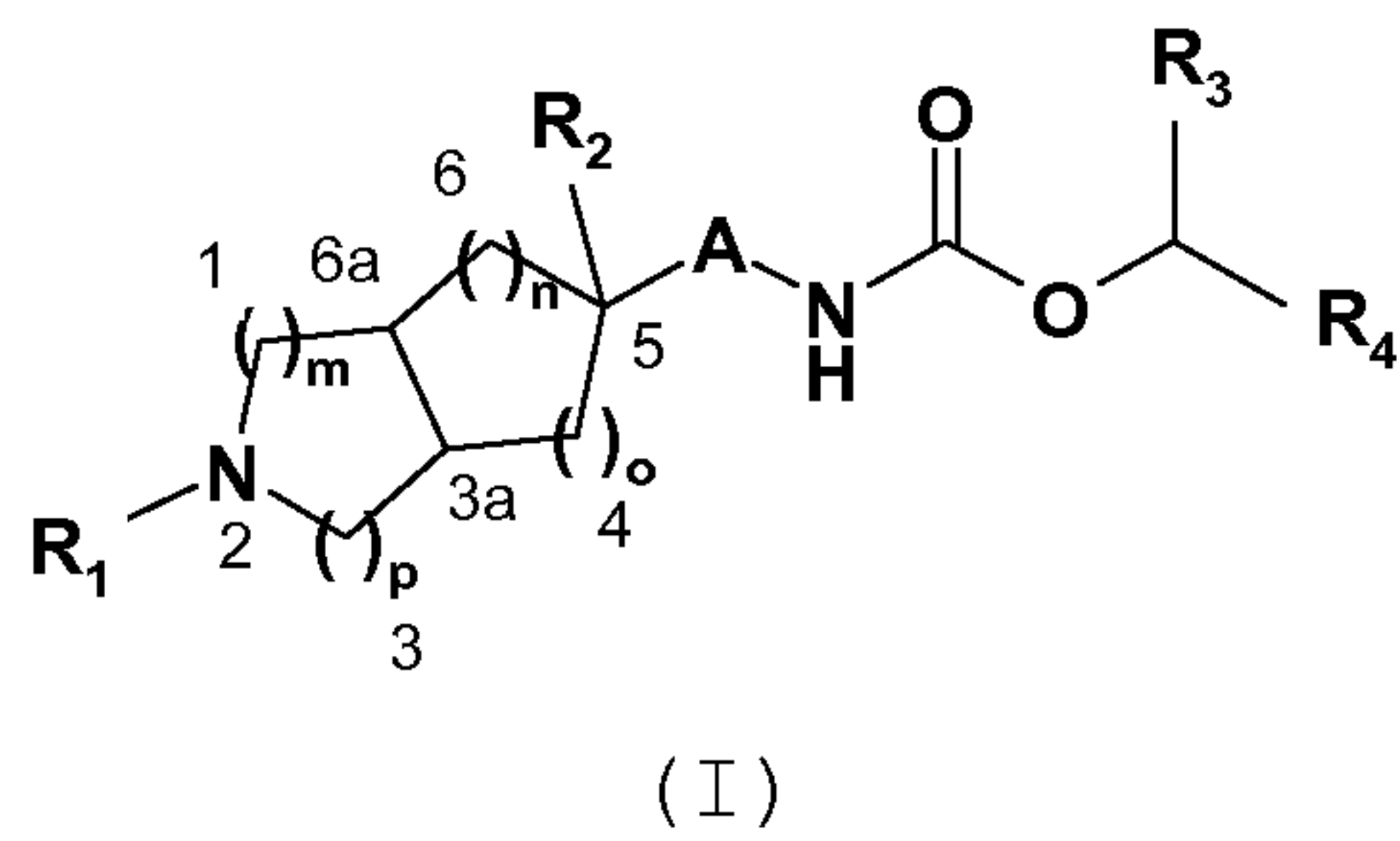
LC-MS : M+H = 426

30 RMN-¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,73 (large s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (large s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,22 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (m, 2H)

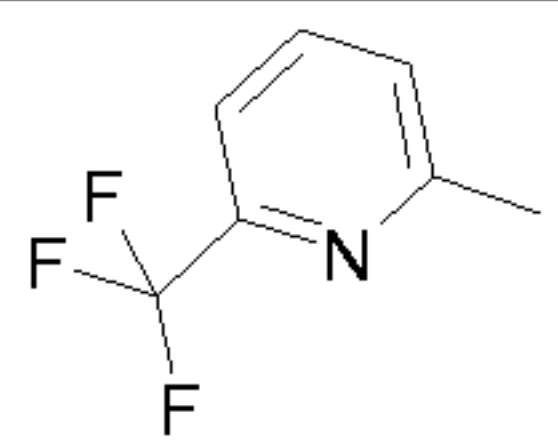
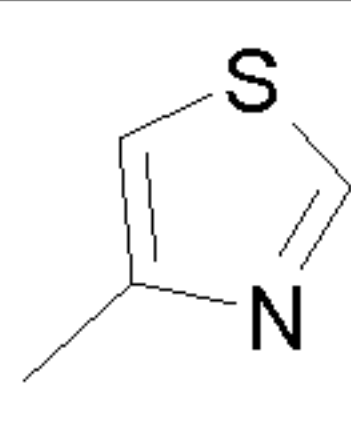
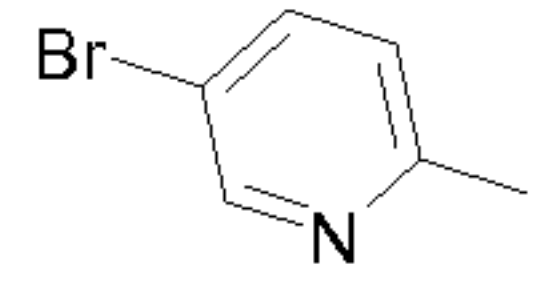
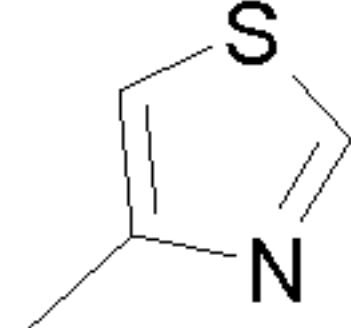
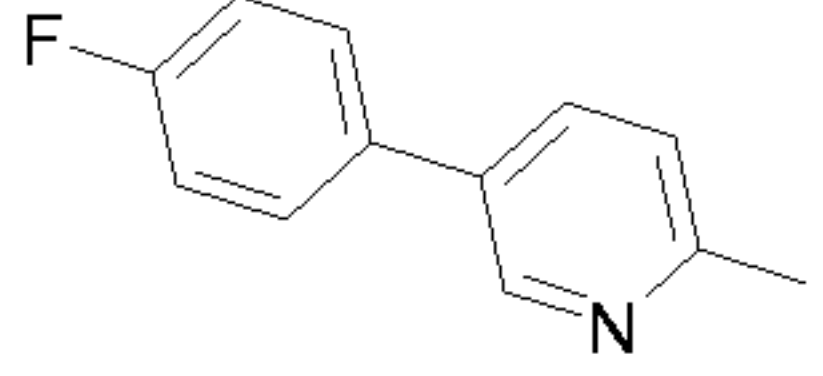
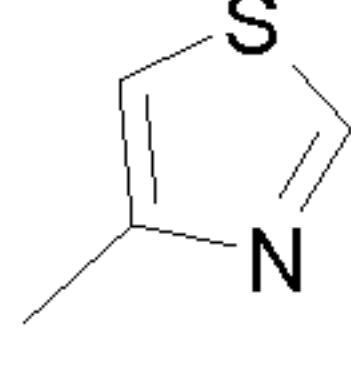
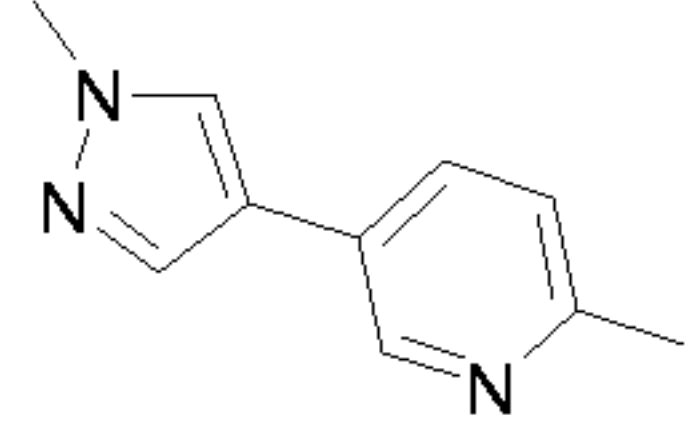
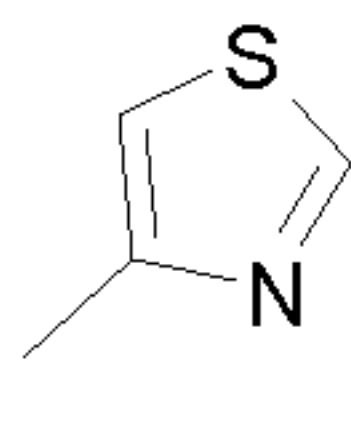
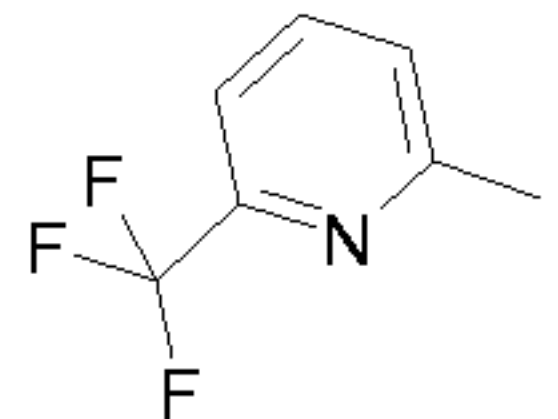
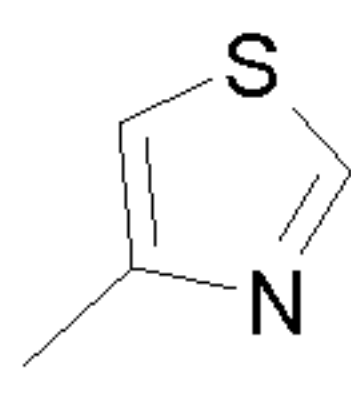
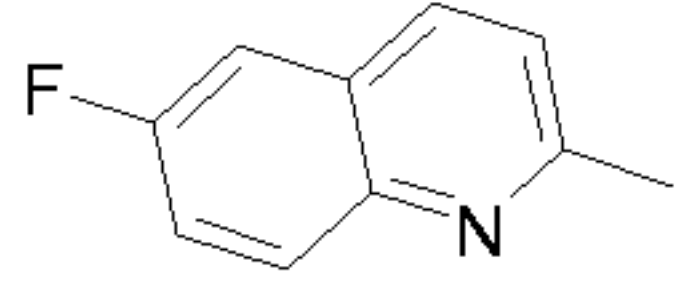
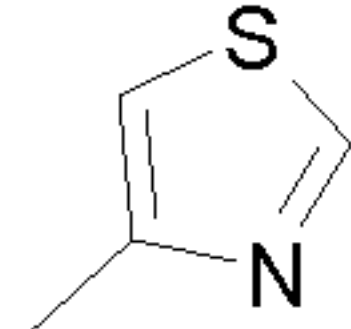
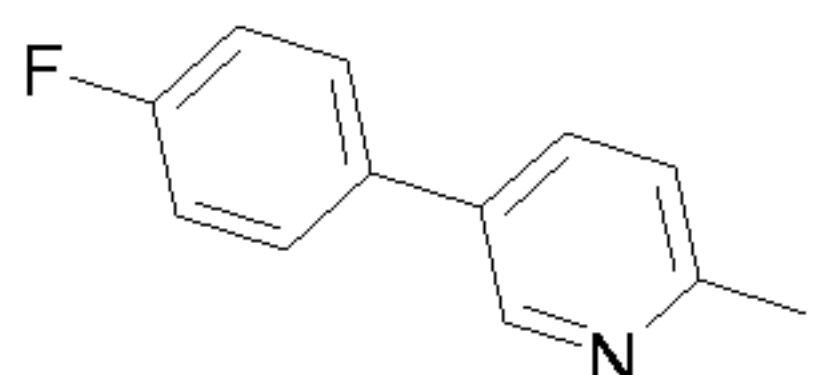
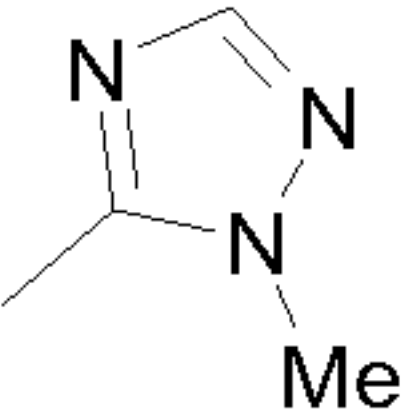
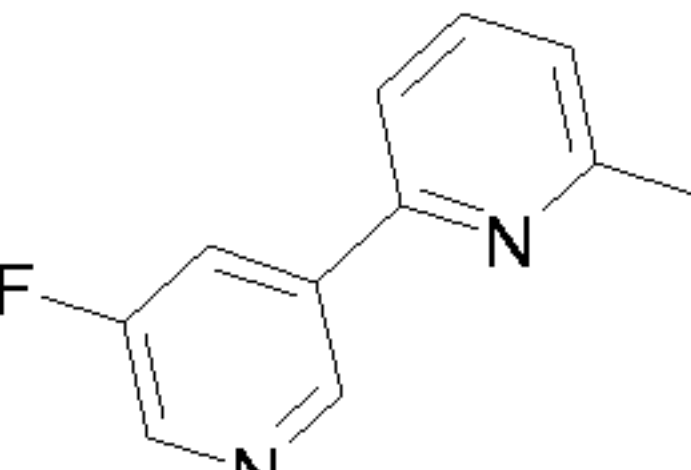
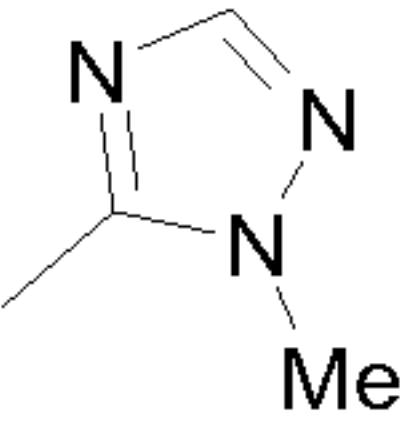
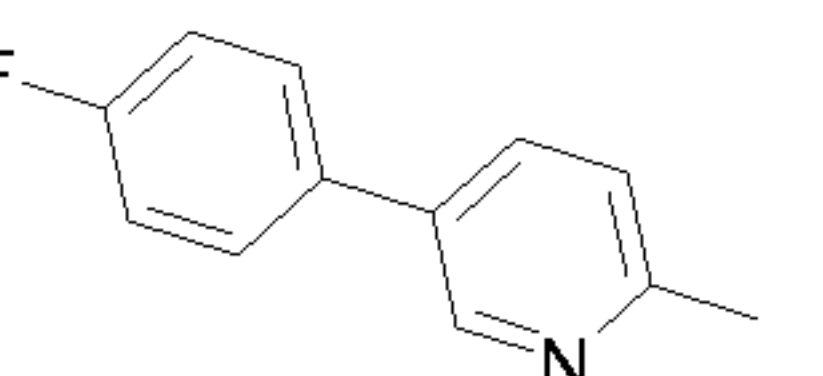
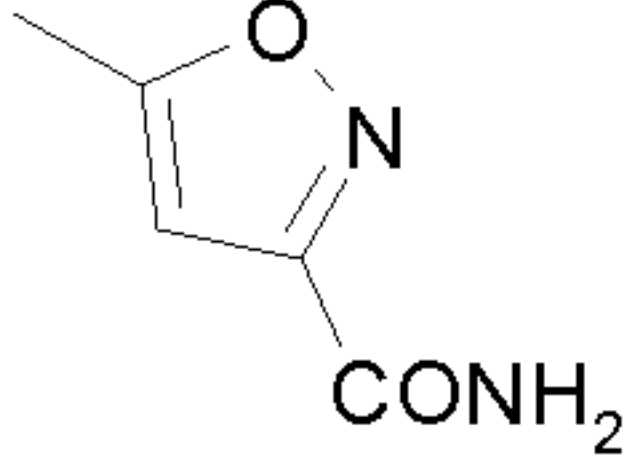
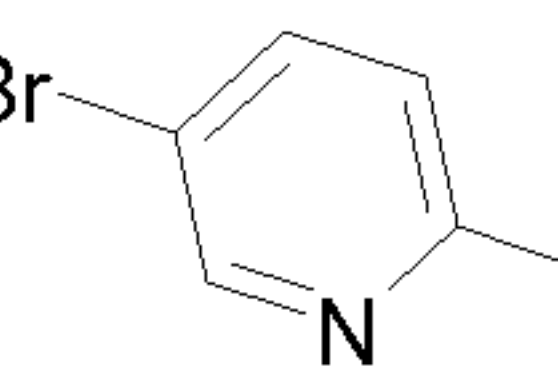
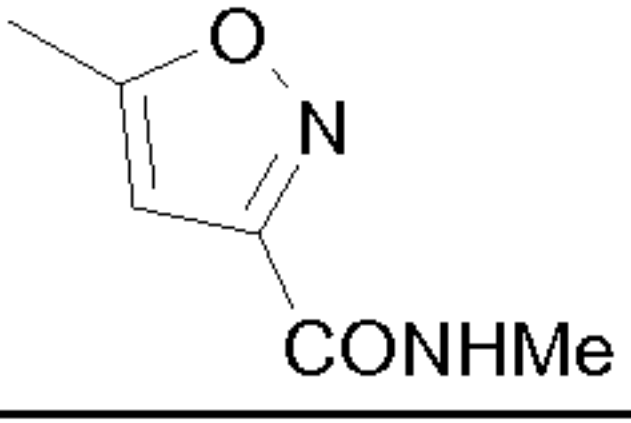
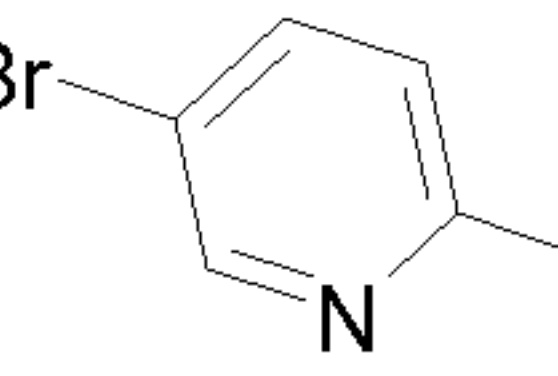
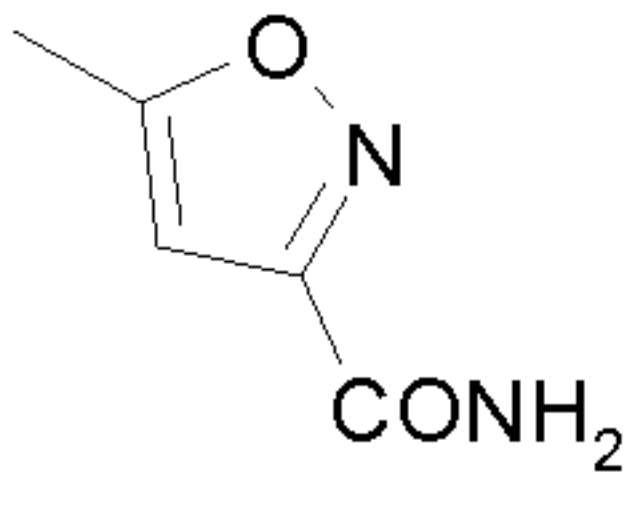
35 Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

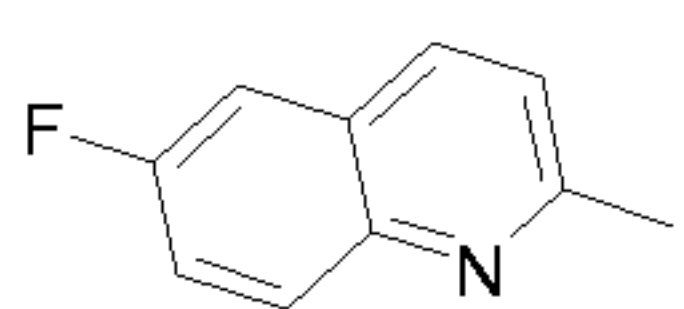
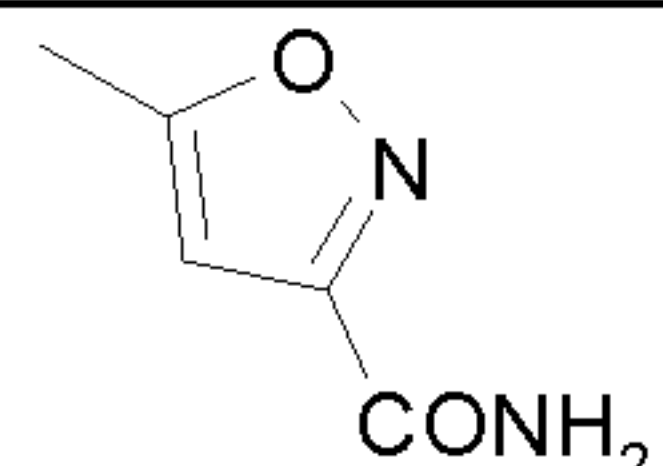
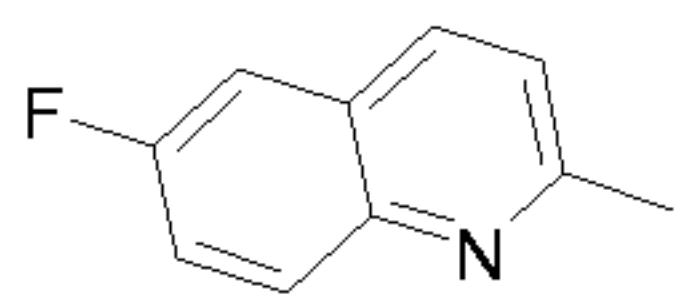
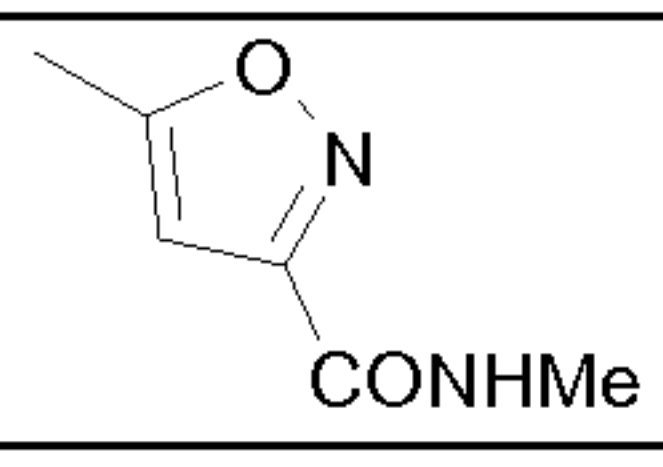
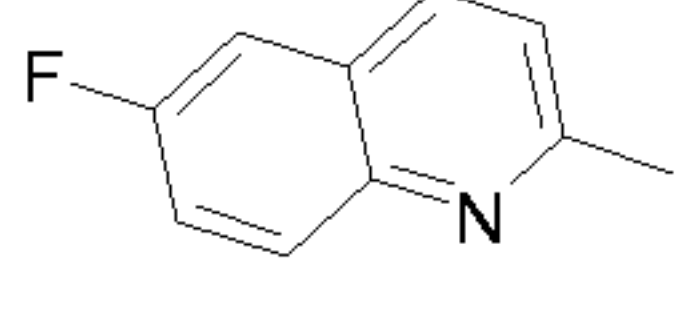
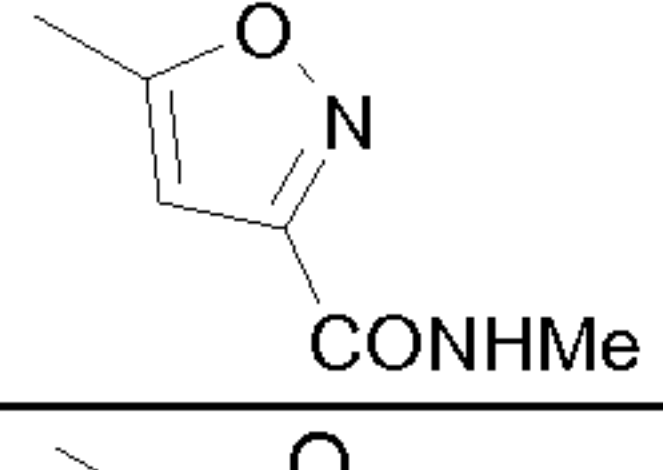
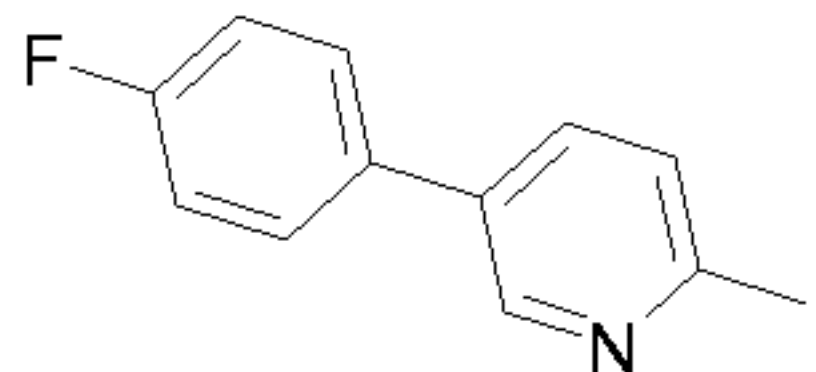
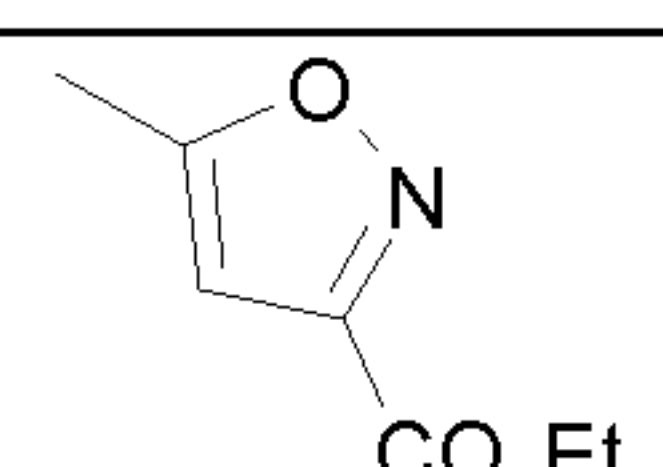
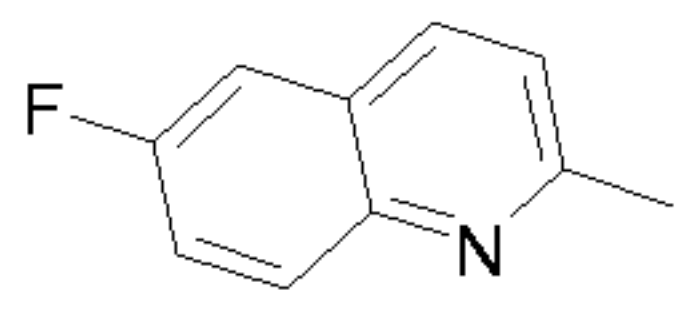
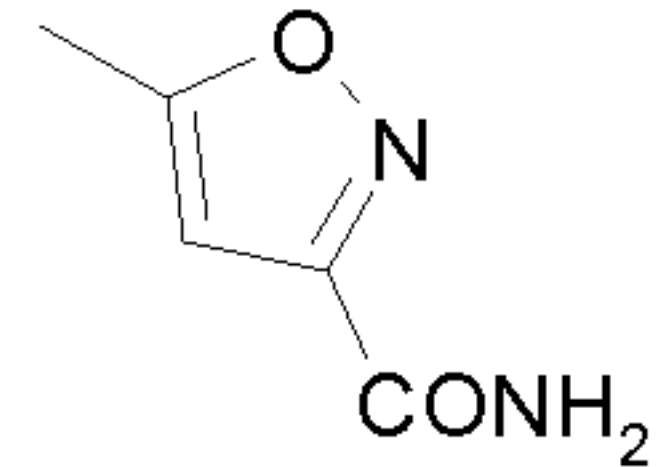
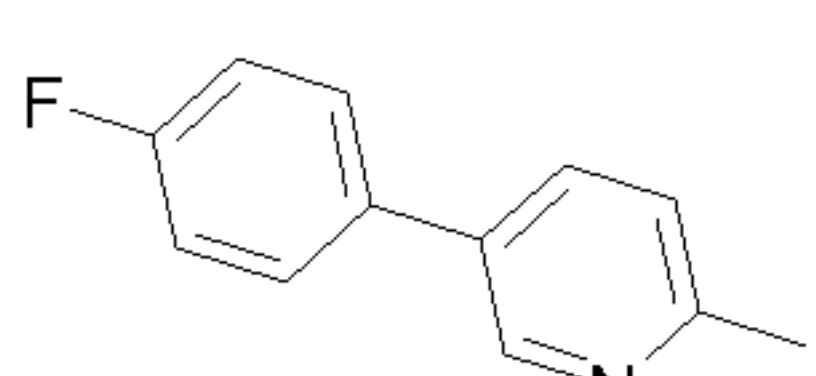
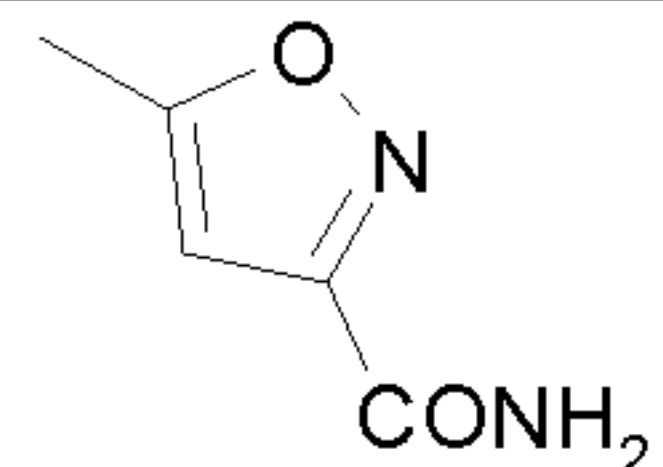
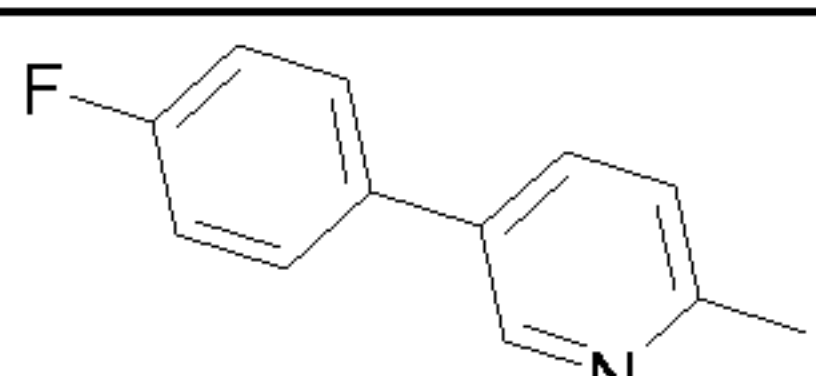
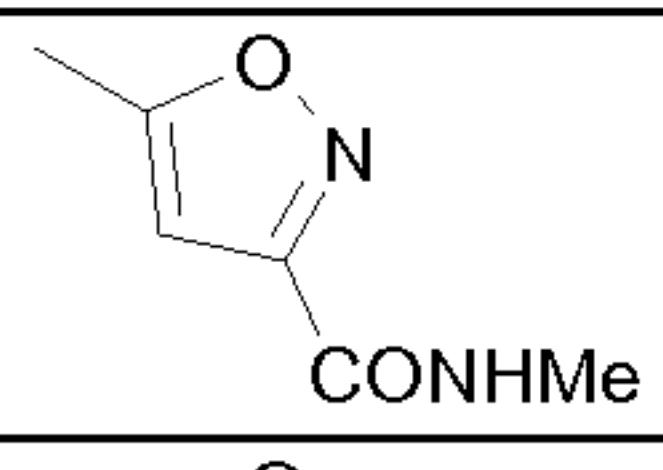
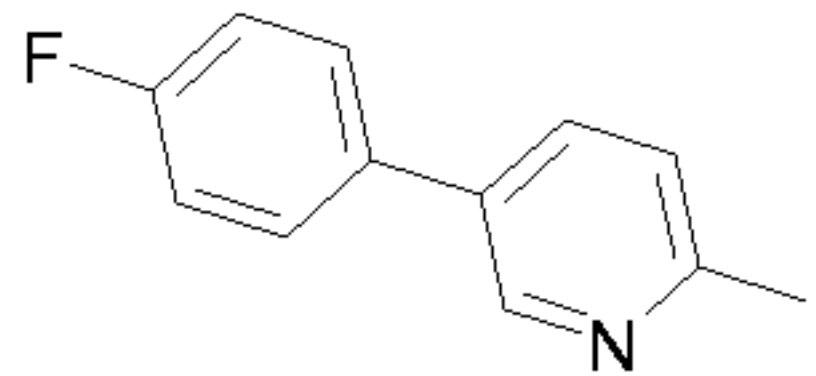
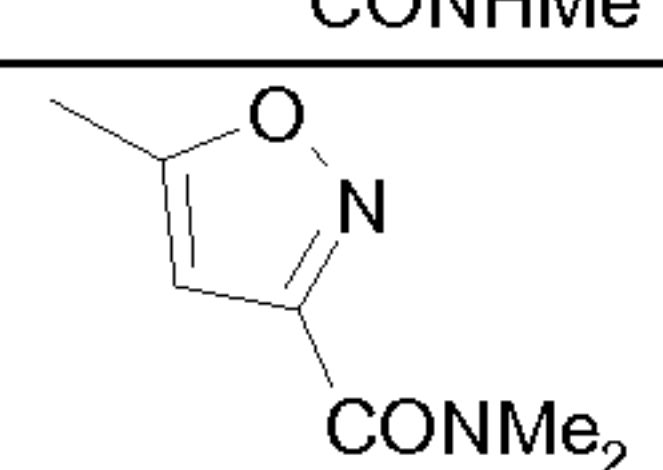
Dans ce tableau, tous les composés sont sous forme de base libre.

Tableau 1



5

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	endo ou exo
1.		1	1	1	1	CH ₂	H	H		exo
2.		1	1	1	1	CH ₂	H	H		exo
3.		1	1	1	1	CH ₂	H	H		exo
4.		1	1	1	1	CH ₂	H	H		exo
5.		1	1	1	1	liaison	H	H		exo
6.		1	1	1	1	liaison	H	H		exo
7.		1	1	1	1	CH ₂	H	H		exo
8.		1	1	1	1	CH ₂	H	H		exo
9.		1	1	1	1	CH ₂	H	H		exo
10.		1	1	1	1	(CH ₂) ₂	H	H		endo
11.		1	1	1	1	(CH ₂) ₂	H	H		endo

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	endo ou exo
12.		1	1	1	1	CH ₂	F	H		exo
13.		1	1	1	1	CH ₂	H	H		exo
14.		1	0	0	1	liaison	H	H		–
15.		1	0	0	1	liaison	H	H		–
16.		1	0	0	1	liaison	H	H		–
17.		1	0	0	1	liaison	H	H		–
18.		1	0	0	1	liaison	H	H		–
19.		1	0	0	1	liaison	H	H		–

Le tableau 2 qui suit donne les résultats des analyses RMN ¹H, les points de fusions (PF), et les masses M+H mesurées pour les composés du tableau 1.

5

Tableau 2

N°	RMN ¹ H (DMSO, 400MHz)	MP	M+H
1.	9,10 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,32 (large t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,60 (4H)	97-99°C	427
2.	9,10 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,30 (large s, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,58 (m, 4H)	114-116°C	437

3.	9,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,32 (large s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,56 (m, 4H)	129-131°C	453
4.	9,10 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,31 (large t, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,60 (4H)	120-122°C	439
5.	9,11 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,78 (m, 4H)	148-150°C	413
6.	9,11 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,68 (large s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,80 (m, 4H)	176-178°C	413
7.	8,40 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (large s, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,60 (m, 4H)	124-126°C	451
8.	9,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (large s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,60 (m, 4H)	136-138°C	452
9.	8,40 (s, 1H), 7,95 (large s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (large s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (large s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,60 (m, 4H)	208-210°C	480
10	8,67 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,39 (large t, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,97 (d, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 0,98 (m, 2H)	157-159°C	492
11	8.10 (m, 2H), 7.80 (large s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.39 (large t, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)	182-184°C	478

34

12	8,13 (large s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (large s, 1H), 7,77 (large t, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 2H)	228-230°C	472
13	8,69 (large s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)	169-171°C	468
14	8,73 (large s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (large s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,22 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (m, 2H)	220-222°C	426
15	8.40 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)	183-185°C	467
16	8,12 (large s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84 (large s, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,20 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,88 (m, 2H)	206-208°C	412
17	8.40 (s, 1H), 8.15 (large s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.88 (m, 2H)	228-230°C	438
18	8.70 (large s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 2H)	217-219°C	452
19	8.38 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.88 (m, 2H)	195-197°C	466

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase).

5

Protocole 1

L'activité inhibitrice a été mise en évidence dans un test radioenzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse

de l'anandamide [éthanolamine 1-³H] par la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 et *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* (2004), 60(2), 171-177). Ainsi, les cerveaux de souris (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à -80°C. Les homogénats membranaires sont préparés extemporanément par homogénéisation des tissus à l'aide d'un appareil Precellys® dans le tampon de réaction (Tris-HCl 10 mM pH=8, NaCl 150 mM et acide éthylène-diamine-tétraacétique (EDTA) 1 mM). La réaction enzymatique est conduite dans des plaques de filtration Multiscreen 96puits dans un volume final de 70µl. Du tampon de réaction supplémenté avec de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (BSA, 1 mg/ml) est utilisé pour la réaction enzymatique, la dilution des composés et de l'anandamide [éthanolamine 1-³H]. Sont ajoutés successivement dans les puits, du tampon de réaction contenant la BSA (43µl/puits), les composés dilués testés à différentes concentrations (7µl/puits contenant 1% de DMSO) et la préparation membranaire (10µl/puits soit 200 µg de tissu par essai). Après 20 minutes de pré-incubation des composés avec l'enzyme à 25°C, la réaction est démarrée par l'addition d'anandamide [éthanolamine 1-³H] (activité spécifique de 15-20 Ci/mmol) diluée avec de l'anandamide froide (10µl/puits, concentration finale de 10 µM, 0,01µCi par essai). Après 20 minutes d'incubation à 25°C, la réaction enzymatique est arrêtée par addition d'une solution de charbon actif 5M préparée dans un tampon NaCl 1,5M et HCl 0,5M (50µl/puits). Le mélange est agité 10 minutes puis la phase aqueuse contenant l'éthanolamine [1-³H] est récupérée par filtration sous-vide et comptée par scintillation liquide.

Protocole 2

L'activité inhibitrice a été mise en évidence par technique fluorescente dans un test enzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse fluorescent de l'arachidonoyl 7-amino 4-méthyl coumarin amide (AAMC) par la FAAH (*Analytical Biochemistry* (2005), 343:143-151, *J. of Biomolecular Screening* (2006), 11(5): 519-527 et *J. of Neurosciences Methods* (2007), 161: 47-54). Ainsi, les cerveaux de souris (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à -80°C. Les homogénats de cerveaux sont préparés extemporanément par homogénéisation des tissus à l'aide d'un appareil Precellys® dans le tampon de réaction (Tris-HCl 10 mM pH=8, NaCl 150 mM et acide éthylène-diamine-tétraacétique (EDTA) 1 mM). La

réaction enzymatique est conduite dans des plaques 384 puits noires en polystyrène dans un volume final de 50µL. Du tampon de réaction supplémenté avec de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (BSA, 1 mg/ml) est utilisé pour la réaction enzymatique, la dilution des composés et la dilution de l'AAMC. Sont ajoutés successivement dans les puits, du tampon de réaction contenant la BSA (25µl/puits), les composés dilués testés à différentes concentrations (5µl/puits contenant 1% de DMSO) et la préparation membranaire (10µl/puits soit 200 µg de tissu par essai). Après 20 minutes de pré-incubation des composés avec l'enzyme à 25°C, la réaction est démarrée par l'addition de 10µL de substrat par puits (AAMC, concentration finale de 10 µM). Après 40 minutes d'incubation à 37°C, l'aminométhyl coumarin (AMC) produit est mesuré par comptage fluorescent (lecteur de plaque Envision^{MC}).

Dans les conditions du protocole 1, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI₅₀ (concentration inhibant de 50 % l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1 µM. Par exemple les composés n°1, 3, 4, 7, 8, 10 et 12 ont des CI₅₀ respectives de 200 nM, 0,98 nM, 8,5 nM, 170 nM, 1,1 nM et 2,4 nM.

Dans les conditions du protocole 2, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI₅₀ (concentration inhibant de 50 % l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1 µM. Par exemple le composés n°14 a une CI₅₀ respectives de 12 nM.

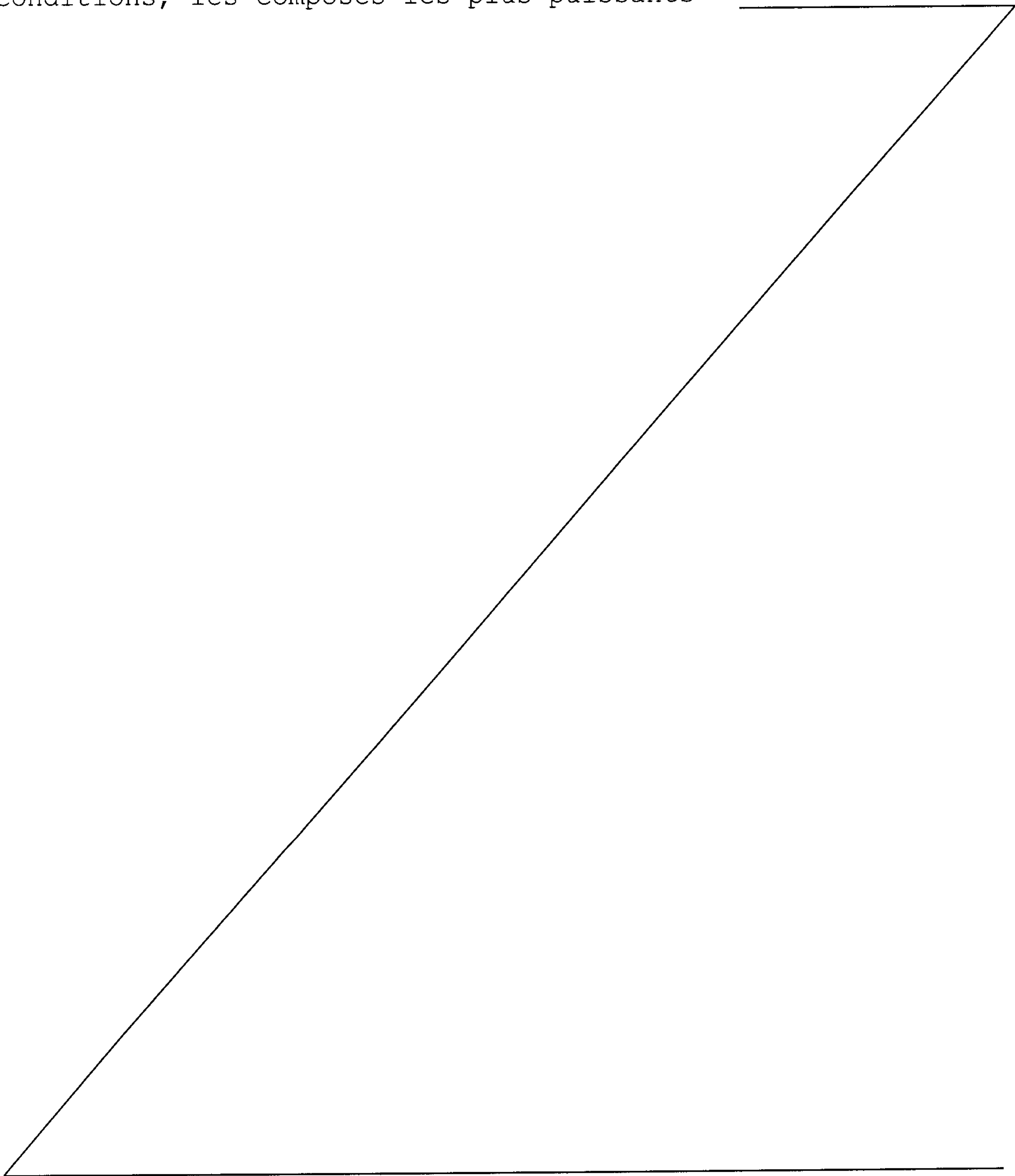
Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'enzyme FAAH.

L'activité *in vivo* des composés de l'invention peut être évaluée dans un test d'analgésie.

Ainsi, l'administration intrapéritonéale (i.p.) de PBQ (phénylbenzoquinone, 2 mg/kg dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % contenant 5 % d'éthanol) chez des souris mâles OF1 de 25 à 30 g, provoque des étirements abdominaux, en moyenne 30 torsions ou contractions pendant la période de 5 à 15 minutes après injection. Les composés testés sont

36a

administrés par voie orale (p.o.) ou par voie intrapéritonéale (i.p.) en suspension dans du Tween^{MC} 80 à 0,5 %, 60 minutes ou 120 minutes avant l'administration de PBQ. Dans ces conditions, les composés les plus puissants



réduisent de 35 à 80 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg.

- 5 L'enzyme FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) catalyse l'hydrolyse des dérivés endogènes d'amides et d'esters de différents acides gras tels que la *N*-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la *N*-palmitoyléthanolamine, la *N*-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le
- 10 2-arachidonoylglycérol. Ces dérivés exercent différentes activités pharmacologiques en interagissant, entre autres, avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes. Les composés de l'invention, bloquent cette voie de dégradation et augmentent le taux tissulaire de ces
- 15 substances endogènes. Ils peuvent être utilisés à ce titre dans la prévention et le traitement des pathologies dans lesquelles les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués. On peut par exemple citer les maladies et les affections
- 20 suivantes :
- la douleur notamment les douleurs aiguës ou chroniques de type neurogène : migraine, douleurs neuropathiques incluant les formes associées au virus de l'herpès et au diabète et à la chimiothérapie, les douleurs aiguës ou chroniques
- 25 associées aux maladies inflammatoires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable, les douleurs aiguës ou chroniques périphériques, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier celles consécutives
- 30 à une chimiothérapie, les troubles du comportement alimentaire en particulier les anorexies et cachexies de diverses natures, les pathologies neurologiques et psychiatriques : tremblements, dyskinésies, dystonies, spasticité, comportements compulsifs et obsessionnels,
- 35 syndrome de Tourette, toutes les formes de dépression et d'anxiété de toute nature et origine, troubles de l'humeur, psychoses, les maladies neuro-dégénératives aiguës et chroniques : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée de Huntington, lésions liées à
- 40 l'ischémie cérébrale et aux traumatismes crâniens et médullaires, l'épilepsie, les troubles du sommeil incluant les apnées du sommeil, les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, arythmies cardiaques, artériosclérose, crise cardiaque, ischémies cardiaques,

l'ischémie rénale, les cancers : tumeurs bénignes de la peau, papillomes et tumeurs cérébrales, tumeurs de la prostate, tumeurs cérébrales (glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaire, astrocytomes, astroblastomes, épendyomes, oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuroépithéliomes, tumeur de l'épiphyse, épendymoblastomes, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes malins, schwénnomes), les désordres du système immunitaire, notamment les maladies auto-immunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's, spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite indifférenciée, maladie de Behcet's, anémies auto-immunes hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, amyloses, rejet de greffes, maladies affectant la lignée plasmocytaire, les maladies allergiques : l'hypersensibilité immédiate ou retardée, rhinites ou conjunctivites allergiques, dermatites de contact, les maladies infectieuses parasitaires, virales ou bactériennes : SIDA, méningites, les maladies inflammatoires, notamment les maladies articulaires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable, l'ostéoporose, les affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome, les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires, bronchospasmes, toux, asthme, bronchite chronique, obstruction chronique des voies respiratoires, emphysème, les maladies gastro-intestinales : syndrome du colon irritable, désordres inflammatoires intestinaux, ulcères, diarrhées, l'incontinence urinaire et l'inflammation vésicale.

L'utilisation des composés selon l'invention, à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

L'invention a également pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition à un acide, ou encore un hydrate ou un solvat pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I). Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement des pathologies ci-dessus

mentionnées.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, au moins un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un sel d'addition à un acide, ou un hydrate, ou un solvat pharmaceutiquement acceptable dudit composé, et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intrathécale, intranasale, transdermique, pulmonaire, oculaire ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel d'addition à un acide, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

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

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg

40

Croscarmellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

5

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.

10

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

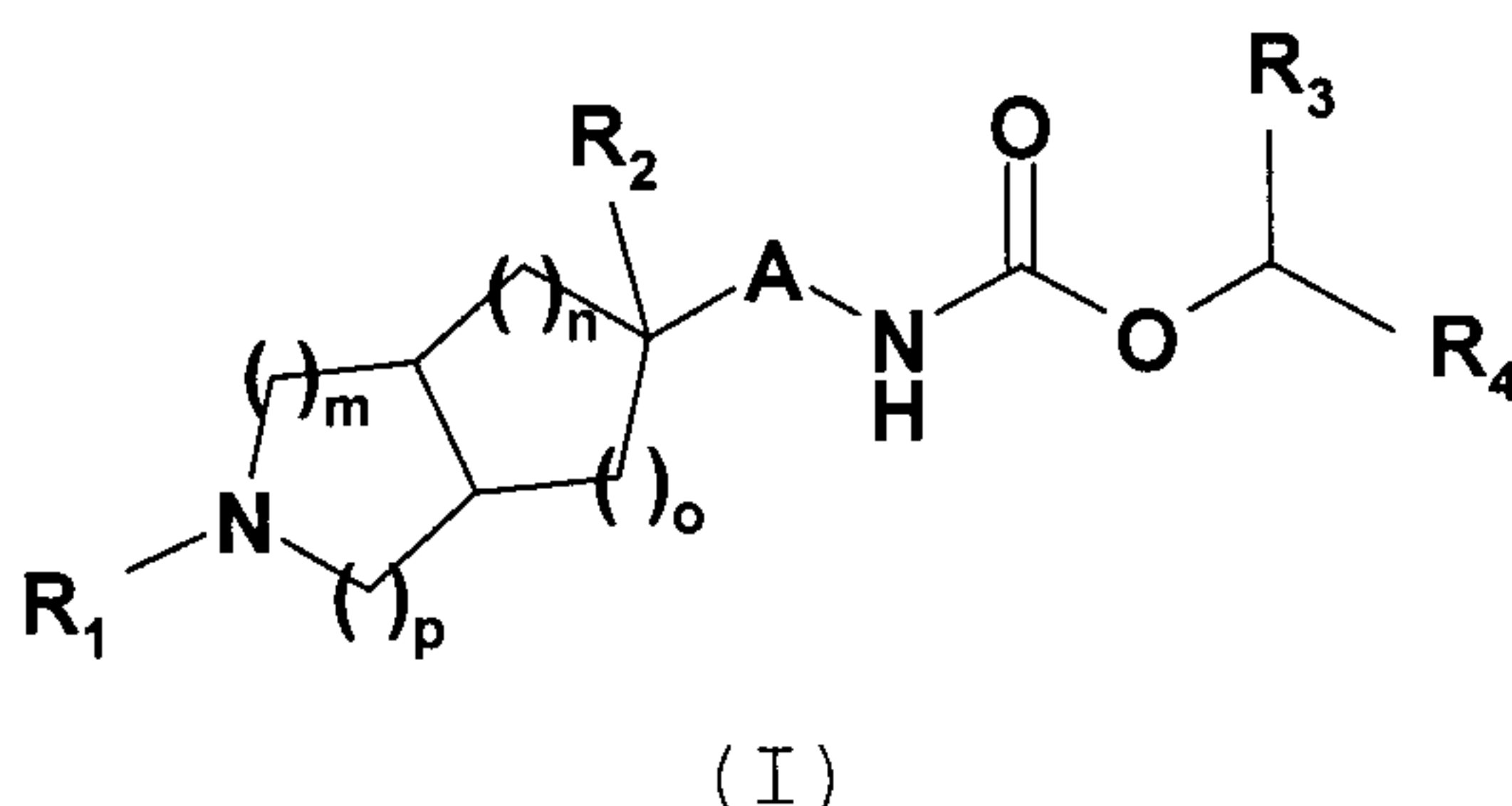
15

L'invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, d'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, d'un solvat ou d'un hydrate dudit composé.

20

Revendications

1. Composé répondant à la formule (I)



dans laquelle

10 R_2 représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy ou NR_8R_9 ;

m et p ont pour valeur 1 ;

n et o ont la même valeur et ont pour valeur 0 ou 1 ;

A représente une liaison covalente ou un groupe C_{1-8} -alkylène ;

15 R_1 représente un groupe R_5 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_6 et/ou R_7 ;

20 R_5 représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphthalényle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle et naphthyridinyle ;

25 R_6 représente un atome d'halogène, un groupe cyano, $-CH_2CN$, nitro, hydroxyle, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -haloalkyle, C_{1-6} -haloalcoxy, C_{1-6} -halothioalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène- $O-$, NR_8R_9 , NR_8COR_9 , $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $NR_8SO_2NR_8R_9$, COR_8 , CO_2R_8 , $CONR_8R_9$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$ ou $-O-(C_{1-3}-alkylène)-O-$;

30 R_7 représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle et triazinyle ; le ou les groupes R_7 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_6 identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C₁₋₆-alkyle ou un groupe trifluorométhyle ;

R₄ représente un hétérocycle à 5 chaînons choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, imidazole, triazolyle et tétrazolyle;

cet hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-haloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, C₁₋₆-haloalcoxy, cyano, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, CON(R₈)(C₁₋₃-alkylène-NR₁₀R₁₁), SO₂R₈, SO₂NR₈R₉ et -O-(C₁₋₃-alkylène)-O- ;

R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle,

ou forment avec le ou les atomes qui les portent, dans le cas de NR₈R₉, un cycle choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine, oxazépine et pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₆-alkyle ou benzyle ;

dans le cas de NR₈COR₉, un cycle lactame ; dans le cas de NR₈CO₂R₉, un cycle oxazolidinone, oxazinone ou oxazépinone; dans le cas de NR₈SO₂R₉, un cycle sultame ; ou dans le cas de NR₈SO₂NR₈R₉, un cycle dioxyde de thiazolidine ou dioxyde de thiadiazinane ;

R₁₀ et R₁₁ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que R₂ représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que m, n, o et p ont pour valeur 1; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement

acceptable.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que A représente une liaison covalente, un méthylène ou un éthylène; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que R₁ représente un groupe R₅ non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ;

R₅ représente un groupe pyridinyle ou quinolinyle ;

R₆ représente un atome d'halogène, ou un groupe C₁₋₆-haloalkyle, ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;

R₇ représente un groupe choisi parmi pyrazolyle, pyridinyle et phényle, ces derniers étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que R₃ représente un atome d'hydrogène; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que R₄ représente un groupe choisi parmi un thiazolyle, un triazolyle, ou un isoxazolyle; ce groupe étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes C₁₋₆-alkyle, CO₂R₈ ou CONR₈R₉; R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composé de formule (I) choisi parmi :

((3aR,5s,6aS)-2-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-

yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl)carbamate de
thiazol-4-ylméthyle (exo) ;

{[(3aR,5s,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl)carbamate de
5 thiazol-4-ylméthyle (exo) ;

{[(3aR,5s,6aS)-2-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl)carbamate de
thiazol-4-ylméthyle (exo) ;

{[(3aR,5s,6aS)-2-[5-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl)carbamate de
10 thiazol-4-ylméthyle (exo) ;

{(3aR,5s,6aS)-2-[6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo) ;

15 [(3aR,5s,6aS)-2-(6-fluoroquinolin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]carbamate de thiazol-4-ylméthyle (exo) ;

{[(3aR,5s,6aS)-2-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl)carbamate de (1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)méthyle (exo) ;
20

{[(3aR,5s,6aS)-2-(5'-fluoro-2,3'-bipyridin-6-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl)carbamate de (1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)méthyle (exo)

{[(3aR,5s,6aS)-2-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl)carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle (exo) ;
25

{2-[(3aR,5r,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]éthyl)carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl)méthyle (endo) ;

30 {2-[(3aR,5r,6aS)-2-(5-bromopyridin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl]éthyl)carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle (endo) ;

{[(3aR,5r,6aS)-5-fluoro-2-(6-fluoroquinolin-2-

yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle (exo) ;

{[(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-2-(6-fluoroquinolin-2-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)méthyl}carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl)méthyle (exo) ;

[3-(6-fluoroquinolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl)méthyle ;

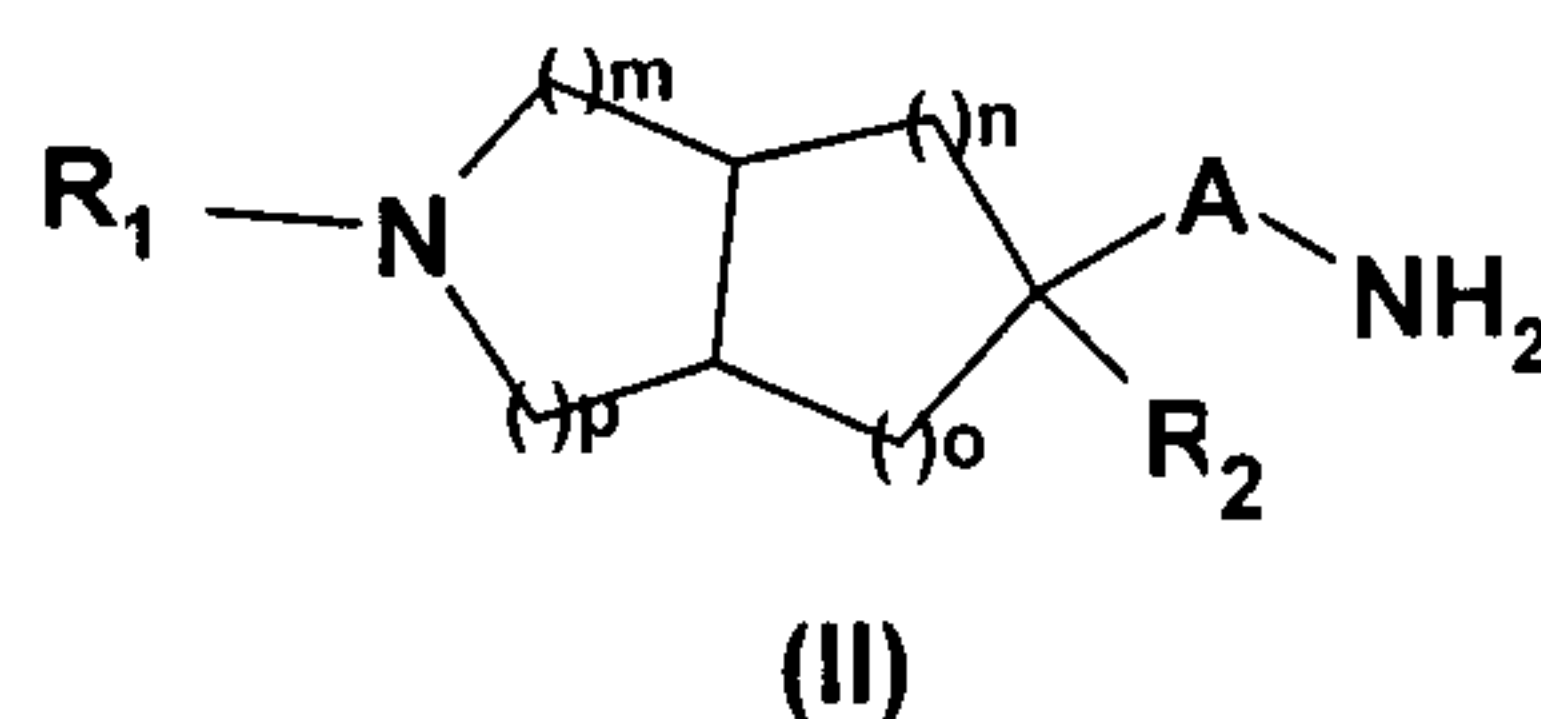
5-[[({3-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}carbamoyl)oxy)méthyl]isoxazole-3-carboxylate d'éthyle ;

[3-(6-fluoroquinolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle ;

{3-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}carbamate de (3-carbamoylisoxazol-5-yl)méthyle ;

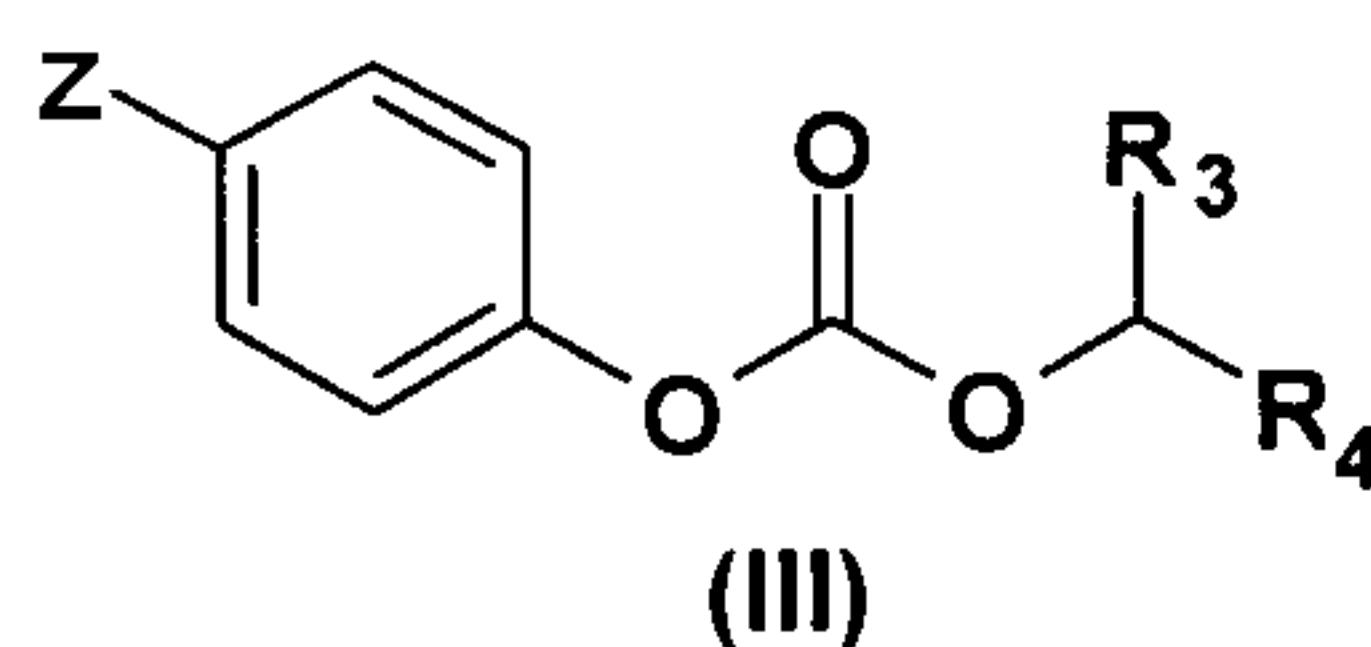
{3-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}carbamate de [3-(méthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl)méthyle et {3-[5-(4-fluorophényl)pyridin-2-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}carbamate de [3-(diméthylcarbamoyl)isoxazol-5-yl)méthyle.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, comprenant l'étape consistant à faire réagir une amine de formule générale (II),



dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, avec un carbonate de formule générale (III)

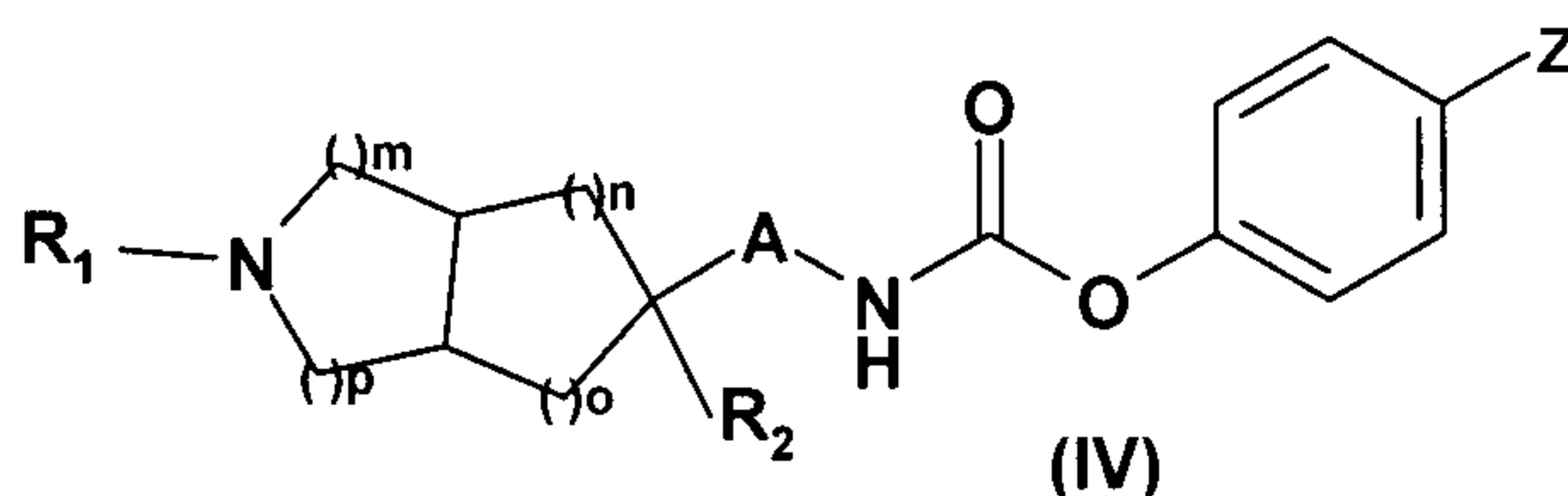
46



dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,

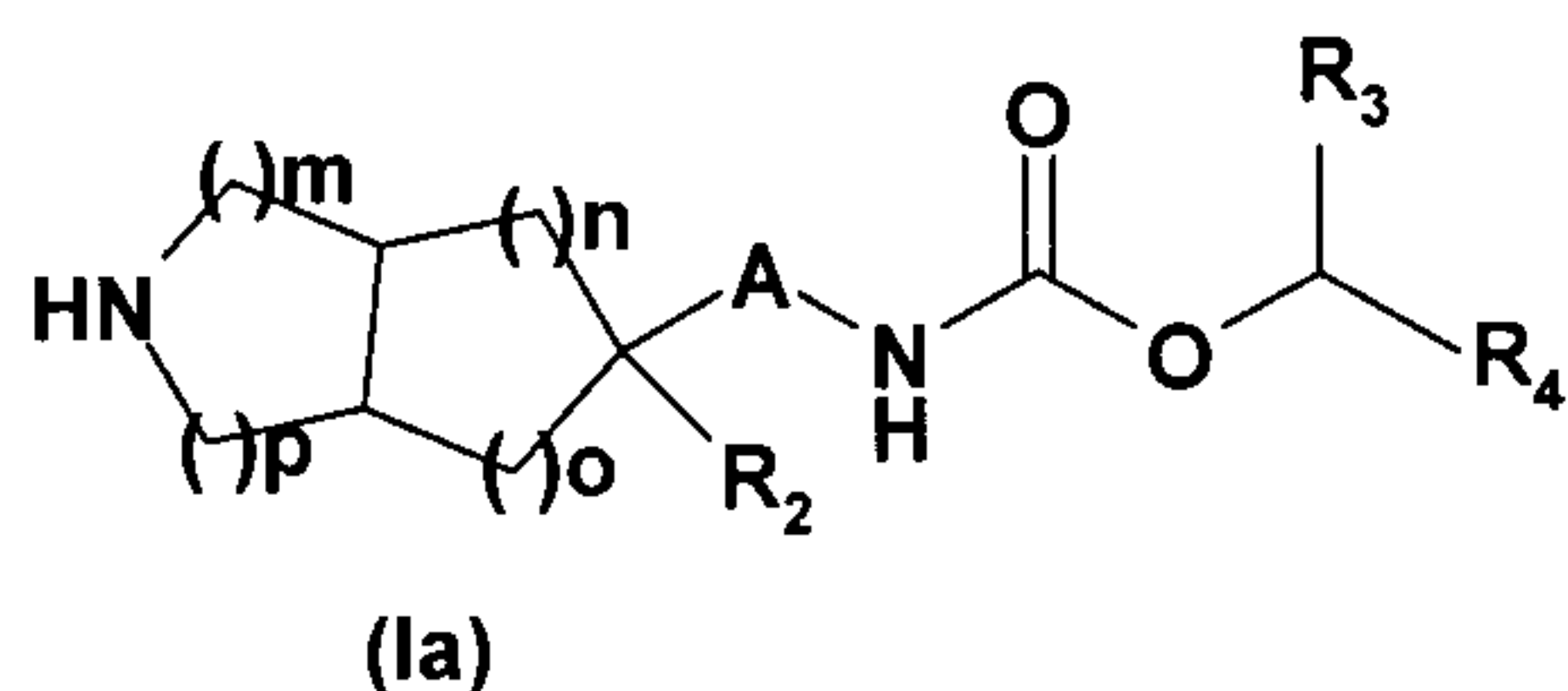
en présence d'une base, dans un solvant à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, le sel étant préparé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, comprenant l'étape consistant à faire réagir un composé de formule générale (IV)



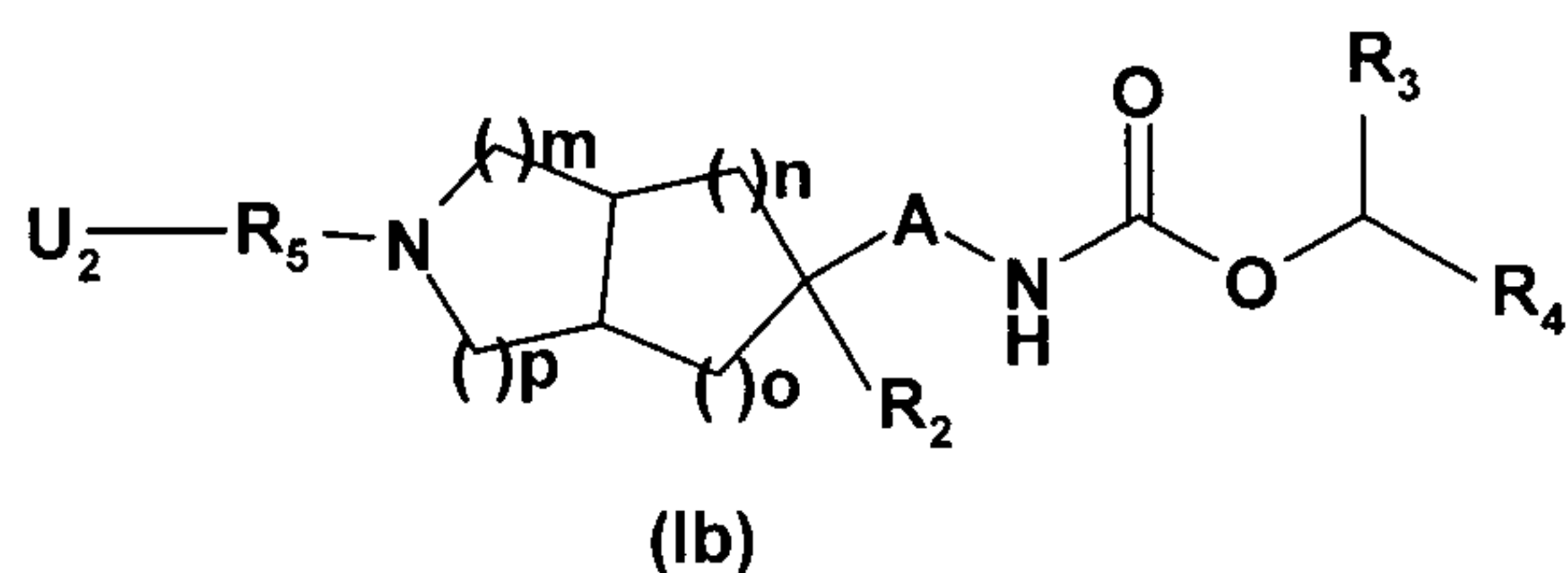
dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, avec un alcool de formule générale HOCHR₃R₄ (IIIa) dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'une base, dans un solvant à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, le sel étant préparé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, comprenant l'étape consistant à faire réagir un composé de formule générale (Ia)



dans laquelle A, R₂, R₃, R₄, m, n, o et p sont tels que définis
 5 dans la formule générale (I) selon la revendication 1, avec un
 dérivé de formule R₁-U₁ (V), dans laquelle R₁ est tel que
 défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1,
 et U₁ représente un atome d'halogène ou un groupe triflate, en
 utilisant les conditions de réactions de substitution
 10 nucléophiles aromatiques ou hétéroaromatiques ou de N-
 arylation ou N-hétéroarylation de Buchwald, le sel étant
 préparé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon
 15 la revendication 1, dans laquelle R₁ représente un groupe R₅
 substitué par un groupe R₆, où R₆ est un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-
 cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, ou par un
 groupe R₇ tel que défini dans la formule générale (I) selon la
 revendication 1, comprenant l'étape consistant à réaliser une
 20 réaction de couplage, catalysée au moyen d'un métal de
 transition, sur le composé de formule générale (Ib),



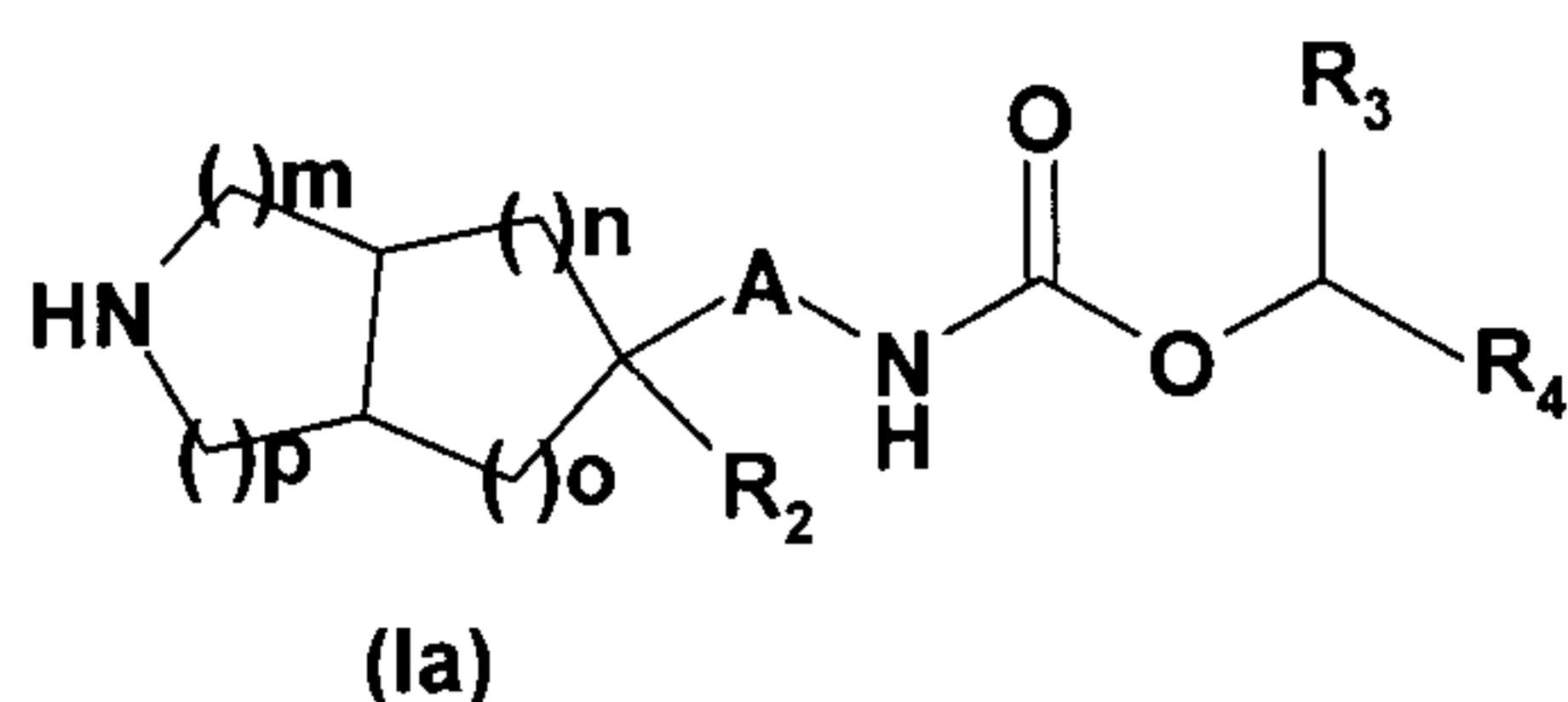
dans laquelle A, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n, o et p sont tels que
 25 définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1
 et U₂ représente un atome de chlore, de brome, d'iode ou un
 groupement triflate, U₂ étant dans la position où l'on

souhaite introduire le groupe R_6 ou R_7 :

- soit par une réaction de Suzuki,
- soit selon une réaction de Stille, ou
- soit par une réaction de Negishi,

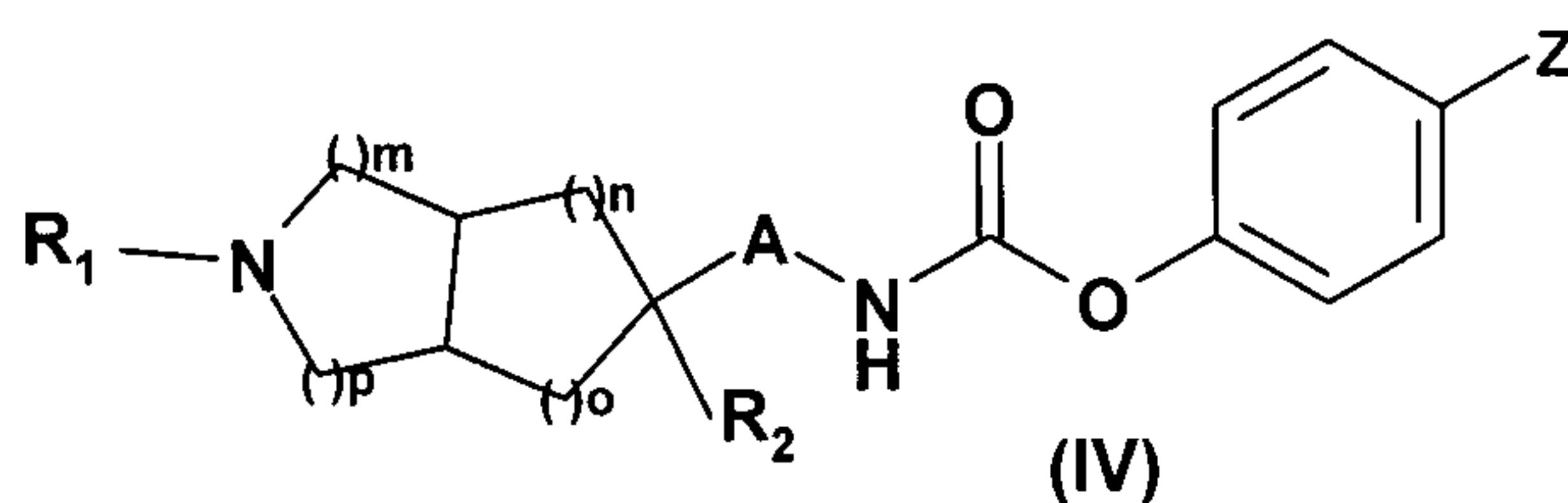
le sel étant préparé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé de formule générale (Ia),



dans laquelle A, R_2 , R_3 , R_4 , m, n, o et p sont tels que définis dans la revendication 1.

14. Composé de formule générale (IV),



dans laquelle A, R_1 , R_2 , m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro.

15. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes sont impliqués.

17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les douleurs aiguës ou chroniques neurogènes, les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies inflammatoires, les douleurs aiguës ou chroniques périphériques, les vertiges, les vomissements, les nausées, les troubles du comportement alimentaire, les pathologies neurologiques et psychiatriques, les maladies neuro-dégénératives aiguës ou chroniques, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les maladies cardiovasculaires, l'ischémie rénale, les cancers, les désordres du système immunitaire, les maladies allergiques, les maladies infectieuses parasitaires, virales ou bactériennes, les maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les affections oculaires, les affections pulmonaires, les maladies gastro-intestinales, l'incontinence urinaire ou l'inflammation vésicale.

1	MEVPPRLSHV	PPPLFPSAPA	TLASRSLSHW	RPRPPRQLAP	LLPSLAPSSA
51	RQGARRAQRH	VTAAQQPSRLA	GGAAIKGGRR	RRPDLFRRHF	KSSSIQRSAA
101	AAAATRRTARQ	HPPADSSVTM	EDMNEYSNIE	EFAEGSKINA	SKNQQDDGKM
151	FIGGLSWDTS	KKDLTEYLSR	FGEVVDCTIK	TDPVTGRSRG	FGFVLFKDAA
201	SVDKVLELKE	HKLDGKLIDP	KRAKALKGKE	PPKKVFVGGL	SPDTSEEQIK
251	EYFGAFGEIE	NIELPMDTKT	NERRGFCFIT	YTDEEPVKKL	LESRYHQIGS
301	GKCEIKVAQP	KEVYRQQQQQ	QKGGRGAAAG	GRGGTRGRGR	GQGQNNWNQGF
351	NNYYDQGYGN	YNSAYGGDQN	YSGYGGYDYT	GYNYGNYGYG	QGYADYSGQQ
401	STYGKASRGG	GNHQNNYQPY			