

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 05.06.09.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 10.12.10 Bulletin 10/49.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT
Société par actions simplifiée — FR.

72 Inventeur(s) : VACHER BERNARD, COLPAERT
FRANCIS et MAUREL JEAN LOUIS.

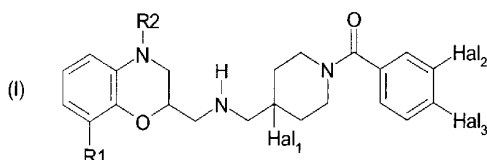
73 Titulaire(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT Société
par actions simplifiée.

74 Mandataire(s) : CABINET REGIMBEAU.

54 NOUVEAUX DERIVES D'ARYL-{4-HALOGENO-4-[AMINOMETHYL]-PIPERIDIN-1-YL} METHANONE, LEUR
PROCÉDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENTS.

57 La présente invention concerne des composés de for-
mule générale (1)

leurs sels d'addition et les hydrates des sels d'addition
avec les acides minéraux ou les acides organiques pharma-
ceutiquement acceptables, ainsi que leurs formes énantiomères.



dans laquelle
R1 représente:

- un atome d'hydrogène, ou un halogène,
- un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié ou un
groupe fluoroalkyle en C1-C3, - un groupe alkoxy en C1-C6
linéaire ou ramifié,
- un groupe carbamyl N-substitué ou non par un ou deux
groupe(s) alkyle(s) en C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s), ou
- un groupe cyano (CN)

R2 représente:

- un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6
linéaire ou ramifié Hal₁, Hal₂ et Hal₃ représentent:
- un halogène



Nouveaux dérivés d'aryl-{4-halogéno-4-[aminométhyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone, leur procédé de préparation et leur utilisation à titre de médicaments.

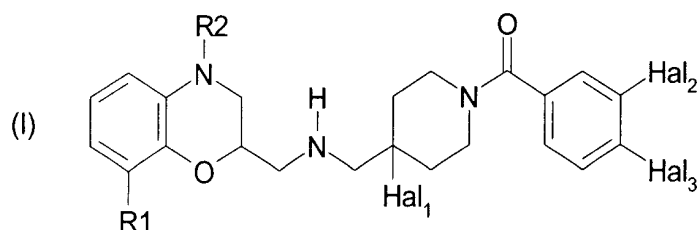
Le récepteur 5-HT_{1A} est structurellement, pharmacologiquement et fonctionnellement le mieux caractérisé des récepteurs sérotoninergiques. Son implication dans la pathophysiologie de nombreux désordres et maladies psychiatriques est reconnu (Curr Drug Targets CNS Neurol Dis. 2004, 3, 1; Neurosci Biobehav Rev. 1990, 14, 35). Ainsi, des études cliniques de composés ayant une activité agoniste pour les récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5-HT_{1A} ont démontré que les agonistes 5-HT_{1A} étaient efficaces dans le traitement de l'anxiété (J. Clin. Psychiatry 1987, 48, 3S) et de la dépression (Int. J. Neuropsychopharmacology 1998, 1, 18). De plus, chez l'animal, les agonistes 5-HT_{1A} ont montré des propriétés neuroprotectrices (Arch. Int. Pharmacodyn. 1995, 329, 347) et analgésiques (Behav. Brain Res. 1995, 73, 1/2, 69).

Compte tenu du potentiel thérapeutique important des composés dotés d'une activité agoniste pour les récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5-HT_{1A}, la découverte de composés nouveaux possédant une telle activité est fortement souhaitable.

Bien qu'un très grand nombre de composés aient été décrits comme agonistes 5-HT_{1A}, deux seulement sont disponibles en clinique (i.e., la buspirone : Europe et Etats-Unis et la tandospirone : Japon). Ces deux composés appartiennent, toutefois, à la même famille chimique (i.e., arylpiperazine) et présentent un profil pharmacologique relativement similaire : une affinité limitée pour les récepteurs 5-HT_{1A} et un niveau d'activité insuffisant dans des modèles de dépression et de douleurs.

Il apparaît que des agonistes 5-HT_{1A} de structures différentes présentent des profils pharmacologiques distincts (Eur. J. Pharmacol. 2001, 420, 103-112).

La présente invention a pour objet une nouvelle famille de composés, dérivée d'aryl-{4- halogéno-4-[aminométhyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone, ayant pour formule générale (I)



dans laquelle

R1 représente :

- 5 - un atome d'hydrogène, ou un halogène, par exemple un atome de fluor, un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode,
- un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, par exemple un groupe alkyle en C1-C3 linéaire ou ramifié ou un groupe fluoroalkyle en C1-C3, par exemple un fluorométhyle, ou difluorométhyle ou trifluorométhyle,
- 10 - un groupe alkoxy en C1-C6 linéaire ou ramifié, par exemple un groupe alkoxy en C1-C3 linéaire ou ramifié,
- un groupe carbamyl N-substitué ou non par un ou deux groupe(s) alkyle (s) en C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s), ou
- un groupe cyano (CN)

15 R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, par exemple un groupe alkyle en C1-C3 linéaire ou ramifié

Hal₁, Hal₂ et Hal₃ représentent :

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

20 leurs sels d'addition et les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs formes énantiomères.

Selon l'invention, les composés de formule générale (I) sont ceux pour lesquels :

Hal₁ et Hal₃ représentent :

- un atome de fluor

25 et Hal₂ représente :

- un atome de chlore

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, les composés de formule (I) sont ceux pour lesquels :

R1 représente :

- 30 - un atome d'hydrogène, ou un atome de chlore ou un atome de fluor,

- un groupe alkyle en C1-C3 linéaire ou ramifié ou un fluorométhyle, ou difluorométhyle ou trifluorométhyle,
- un groupe alkoxy en C1-C3 linéaire ou ramifié,
- un groupe carbamyl (CONH₂) N-substitué ou non par un ou deux groupe(s) alkyle
- 5 (s) C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s), ou
- un groupe cyano (CN)

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C3 linéaire ou ramifié

Hal₁ et Hal₃ représentent :

- un atome de fluor
- 10 et Hal₂ représente :
- un atome de chlore

leurs sels d'addition et les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs formes énantiomères.

- Dans un autre mode de réalisation de l'invention, les composés de formule (I)
- 15 sont ceux pour lesquels :

R₁ représente :

- un atome d'hydrogène, ou un atome de chlore ou un atome de fluor
- un groupe méthyle (CH₃)
- un groupe méthoxy (O-CH₃)
- 20 - un groupe carbamyl (CONH₂) non substitué ou
- un groupe cyano (CN)

R₂ représente :

- un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle

Hal₁ et Hal₃ représentent :

- 25 - un atome de fluor

Hal₂ représente :

- un atome de chlore

leurs sels d'addition et les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs formes

30 énantiomères.

Selon l'invention, les composés de formule générale (I) sont ceux pour lesquels :

- R1 est sélectionné parmi le groupe constitué par un atome d'hydrogène et un groupe carbamyl N-substitué ou non par un ou deux groupe(s) alkyle (s) C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s).

Selon l'invention, les composés de formule générale (I) sont ceux pour lesquels :

- 5 - R2 représente un atome d'hydrogène.

Selon l'invention, les composés de formule générale (I) sont ceux pour lesquels :

- R1 et R2 représentent : un atome d'hydrogène.

L'invention concerne également les sels minéraux ou organiques des composés de formule (I) et les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes énantiomères.

10

Les composés de l'invention comportent un atome de carbone asymétrique dans leur structure. Ils existent de ce fait sous la forme d'énantiomères. L'invention concerne aussi bien chaque énantiomère pur, c'est à dire associé avec moins de 5% de l'autre énantiomère que les mélanges racémiques ou non-racémiques. Cependant, parmi les composés de formule (1), l'énantiomère dont l'atome de carbone du fragment dihydrobenzoxazine méthanamine est de configuration absolue (S) est préféré.

15

Les descripteurs R et S, utilisés pour spécifier la configuration absolue des atomes de carbone stéréogéniques contenus dans les molécules de formule (1), sont définis tels que dans la règle de priorité de Cahn-Ingold-Prelog (E.L. Eliel and S.H. Wilen Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., chap. 5, 104-12, 1994).

20

Par « atome d'halogène », on entend au sens de la présente invention, un atome de chlore, un atome de fluor, un atome de brome ou un atome d'iode.

Par « groupe alkyle », on entend au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant le nombre de carbones indiqué.

25

Par « groupe alkoxy », on entend au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée reliée a un atome d'oxygène (O-alkyle) et comprenant le nombre de carbones indiqué.

Par « groupe fluororalkyle », on entend au sens de la présente invention, une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée dans laquelle 1 ou

30

plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par un atome de fluor et comprenant le nombre de carbones indiqué.

Par « groupe carbamyl (CONH₂) N-substitué ou non par un ou deux groupe(s) alkyle (s) C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s) », en entend au sens de la présente invention, le
5 groupe CONH₂ dans lequel l'atome d'azote peut être substitué par un ou deux groupe(s) alkyle(s) C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s).

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un composé de formule générale (1) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou l'un de ses hydrates des sels pharmaceutiquement
10 acceptables avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ou l'un de ses énantiomères en combinaison avec un ou plusieurs excipients, adjuvants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables. A titre d'exemple on peut citer les complexes d'inclusion, en particulier ceux formés par les composés de l'invention et les cyclodextrines.

15 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être des compositions administrables par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale. Il est généralement avantageux de formuler de telles compositions pharmaceutiques sous forme de dose unitaire. Chaque dose comprend alors une quantité prédéterminée du principe actif, associée au véhicule, excipients et / ou adjuvants appropriés, calculée pour
20 obtenir un effet thérapeutique donné. A titre d'exemple de forme de dose unitaire administrable par voie orale on peut citer les comprimés, les gélules, les granules, les poudres et les solutions ou suspensions orales.

Les formulations appropriées pour la forme d'administration choisie sont connues et décrites par exemple dans le Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19^{ième}
25 édition, 1995, Mack Publishing Compagny et peuvent donc être facilement préparées par l'homme de métier.

Il est connu que la posologie varie d'un individu à l'autre, selon la nature et l'intensité de l'affection, la voie d'administration choisie, le poids, l'âge et le sexe du malade. En conséquence les doses efficaces devront être déterminées en fonction de ces
30 paramètres par le spécialiste en la matière. A titre indicatif, les doses efficaces pourraient s'échelonner entre 0.001 mg/Kg et 100 mg/Kg/jour.

Les composés de formule générale (1) peuvent exister sous plusieurs formes tautomères. De telles formes tautomères quoique non explicitement rapportées dans la présente demande pour simplifier la représentation des formules sont néanmoins incluses dans le champ d'application de l'invention.

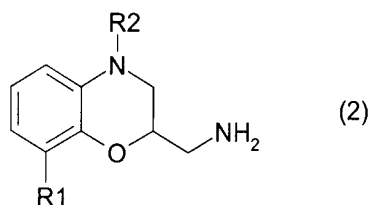
5 La présente invention a aussi pour objet un composé de formule (1) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou l'un de ses hydrates de sel pharmaceutiquement acceptable avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, ou l'un de ses énantiomères pour son utilisation comme médicament.

10 La présente invention a également pour objet un composé de formule (1) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou l'un de ses hydrates de sel pharmaceutiquement acceptable avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, ou l'un de ses énantiomères pour son utilisation comme médicament destiné au traitement de la dépression.

15 L'objet de la présente invention est un composé de formule (1) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou l'un de ses hydrates de sel pharmaceutiquement acceptable avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, ou l'un de ses énantiomères pour son utilisation comme médicament destiné au traitement de la douleur.

20 L'objet de la présente invention consiste également en un composé de formule (1) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou l'un de ses hydrates de sel pharmaceutiquement acceptable avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, ou l'un de ses énantiomères pour son utilisation comme médicament destiné au traitement de la douleur pathologique et/ou de la douleur
25 physiologique.

L'invention s'étend également aux intermédiaires de synthèse de formule (2)



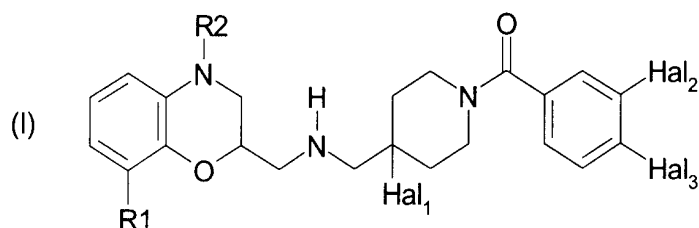
dans lesquels :

R1 est :

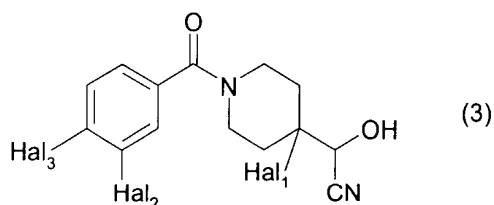
- un atome de chlore ou de fluor ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié ou un groupe fluorométhyle ou difluorométhyle ou trifluorométhyle,
- 5 - un groupe alkoxy en C1-C6 linéaire ou ramifié, ou
- un groupe carbamyl N-substitué ou non par un ou deux groupe(s) alkyle(s) C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s)

R2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié utilisés pour la préparation des composés de formule générale (1).

- 10 L'invention s'étend au procédé de préparation des composés de formule générale (1)



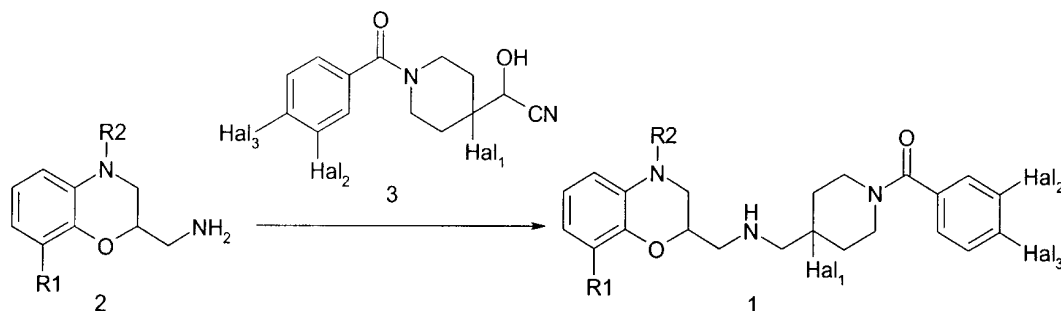
- caractérisé en ce qu'il met en œuvre la condensation entre un intermédiaire du type 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine de formule (2) et la cyanohydrine de formule (3)
- 15



en présence d'un agent réducteur et éventuellement d'une base.

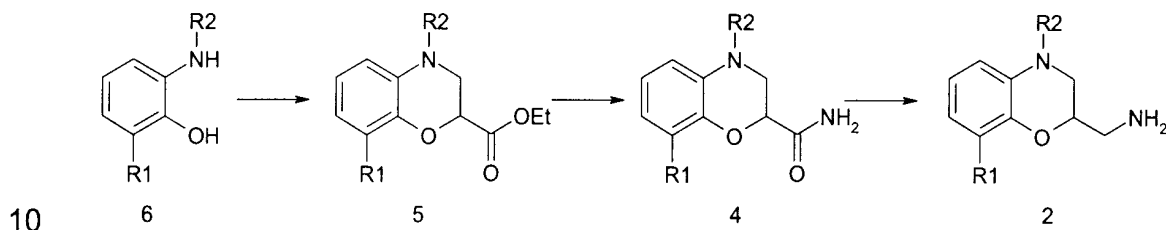
Les composés de formule (1) ont été préparés selon la séquence réactionnelle indiquée dans le schéma A.

8



La cyanohydrine (3) est préparée comme décrite dans le brevet WO 02/064585. Le fragment 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine de formule (2a) [102908-
 5 68-9] est préparé selon la méthode rapportée dans la littérature (J. Med. Chem. 1998, 41, 3142). Quant aux nouveaux intermédiaires de formule (2), ils ont été préparés selon la séquence réactionnelle illustrée dans le schéma B.

Schéma B



Ainsi, le 2-aminophénol de formule (6) est condensé avec l'éthyl 2,3-dibromo-
 propionate en milieu basique selon la méthode décrite dans J. Med. Chem. 2003, 16,
 1338 pour donner l'ester de formule (5). Le composé (5) est ensuite converti en l'amide
 15 (4) par traitement avec l'ammoniaque selon un protocole bien connu de l'homme de
 métier. L'amide formé de formule (4) est ensuite réduit en l'amine attendue (2) au moyen
 d'hydruire de lithium aluminium en milieu aprotique par analogie avec la méthode décrite
 dans Archiv der Pharmazie, 1982, 315, 538.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limite en aucune façon.

20 Dans les exemples ci-après :

- (i) l'avancement des réactions est suivi par chromatographie couche mince (CCM) et par conséquent les temps de réaction ne sont mentionnés qu'à titre indicatif.

- (ii) des formes cristallines différentes peuvent donner des points de fusions différents, les points de fusion rapportés dans la présente demande sont ceux des produits préparés selon la méthode décrite et ne sont pas corrigés.
- (iii) la structure des produits obtenus selon l'invention est confirmée par les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN), l'analyse centésimale, la pureté des produits finaux est vérifiée par CCM.
- (iv) les spectres RMN sont enregistrés dans le solvant indiqué. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tetraméthylsilane. La multiplicité des signaux est indiquée par : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet.
- (v) les différents symboles des unités ont leur signification habituelle : mg (milligramme) ; g (gramme) ; mL (millilitre) ; cm (centimètre) ; °C (degré Celsius) ; mmol (millimole) ; min (minute).
- (vi) Les abréviations ont la signification suivante : F (point de fusion) ; Eb (point d'ébullition) ; Tr (temps de rétention).
- (vii) Par "température ambiante" on entend une température comprise entre 20°C et 25°C.

Intermédiaire 1

(+) et (-)-3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-methanamine (2a)

Les énantiomères de la ($\pm$)-3,4-dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-méthanamine (8,1g) sont séparées par chromatographie sur phase chirale Chiralpack AD en utilisant comme solvant d'élution un mélange hexane-éthanol-diéthylamine (90:10:0,05).

(+)-3,4-dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-méthanamine (2a1), 4,0g ; Tr = 16.6 min ; $[\alpha]_D = +0.57^\circ$ (c 0.93, MeOH).

(-)-3,4-dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-méthanamine (2a2), 4,0g ; Tr = 21.3 min ; $[\alpha]_D = -0.67^\circ$ (c 1.34 MeOH).

Intermédiaire 2

3,4-Dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxylate d'éthyle (5b)

Un mélange de 2-amino-6-fluoroph2nol (2g, 8,3 mmol) d'éthyl 2,3-dibromopropionate 1,46 mL, 9,96 mmol) et de K_2CO_3 (3,44g, 24.9 mmol) dans l'acétone (80mL) est chauffé pendant 9 h 15 min au reflux. Le mélange est refroidi et
 5 filtré. Le filtrat est concentré sous vide, le résidu repris dans une solution aqueuse glacée de NaOH (1N, 10mL) et extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau puis à l'eau salée, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par filtration sur gel de silice en utilisant comme solvant d'élution le dichlorométhane. Le composé du titre est obtenu sous la forme d'une huile (1,1g, 59%).
 10 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.26 (t, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.88 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.53 (t, 1H), 6.67 (t, 1H).

Intermédiaire 3

3,4-Dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4b)

Dans une solution de 5b (1,1g, 4.89 mmol) dans l'éthanol (20mL) on ajoute une
 15 solution d'ammoniaque (32%, 5mL). La solution obtenue est agitée pendant 14 h à température ambiante puis 10mL d'ammoniaque sont ajoutée et le mélange agité pendant 48 h. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu repris dans l'éther de pétrole. Le précipité formé est filtré, lavé à l'éther de pétrole et séché sous vide (0.75g, 78%).
 20 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.42 (s, 2H), 3.50 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.71 (m, 1H).

Intermédiaire 4

Dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2b)

A une solution de 4b (0,75g, 3.83 mmol) dans du THF anhydre (20mL)
 25 maintenue à température ambiante et sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte une solution de $LiAlH_4$ dans le THF (13,4mL, 13.4 mmol). A la fin de l'addition le mélange est chauffé à 60°C pendant 11 h. Le mélange obtenu est refroidi à 0°C puis une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) est ajoutée lentement jusqu'à atteindre un pH de 3. Le mélange est concentré sous pression réduite puis le résidu rendu alcalin par
 30 addition d'une solution aqueuse de NaOH (1N). Le mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, puis à l'eau salée puis séchée sur $MgSO_4$ et

concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange dichlorométhane-méthanol (85:5) comme solvant d'élution. Le composé du titre est obtenu sous la forme d'une huile (1,1g, 59%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.42 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.80 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 6.35, (d, 1H), 6.47 (t, 1H), 6.64 (t, 1H).

Intermédiaire 5

Dihydro-8-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4c)

Ce composé est obtenu en utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour la synthèse de l'intermédiaire (4b) en remplaçant le 3,4-dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxylate d'éthyle (5b) par le 3,4-dihydro-8-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxylate d'éthyle (5c), [220120-58-1]. On obtient le composé du titre de formule (4c).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.55 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.46 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.74 (t, 1H).

Intermédiaire 6

Dihydro-8-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2c)

Ce composé est obtenu en utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles utilisée pour la synthèse de l'intermédiaire 2b en remplaçant le 3,4-dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4b) par le 3,4-dihydro-8-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4c). On obtient le composé du titre de formule (2c).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.6 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 4.11 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.67 (t, 1H).

Intermédiaire 7

Dihydro-8-chloro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4d)

Ce composé est obtenu en utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles utilisée pour la synthèse de l'intermédiaire 4b en remplaçant le 3,4-dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxylate d'éthyle (5b) par le 3,4-dihydro-8-chloro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxylate d'éthyle (5d), [73268-47-0]. On obtient ainsi le composé du titre de formule (4d).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.60 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 6.70-6.90 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.20 (s, 2H).

Intermédiaire 8

Dihydro-8-chloro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2d)

Ce composé est obtenu en utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles utilisée pour la synthèse de l'intermédiaire 2b en remplaçant le 3,4-dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4b) par le 3,4-dihydro-8-chloro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4d). On obtient ainsi le composé du titre de formule (2d).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.10 (m, 2H), 3.31 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 6.70-6.90 (m, 2H), 6.73 (d, 1H).

Intermédiaire 9

10 Dihydro-8-méthoxy-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2e)

Ce composé est obtenu en utilisant la même séquence réactionnelle et les mêmes conditions expérimentales que celles utilisée pour la synthèse de l'intermédiaire 2b en remplaçant le 2-amino-6-fluorophénol par le 2-amino-6-méthoxyphénol. On obtient le composé du titre de formule (2e).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.98 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.70 (t, 3H).

Intermédiaire 10

Dihydro-8-cyano-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2f)

Ce composé est obtenu en utilisant la même séquence réactionnelle et les mêmes conditions expérimentales que celles utilisée pour la synthèse de l'intermédiaire 2b en remplaçant le 2-amino-6-fluorophénol par le 2-amino-6-cyanophénol. On obtient le composé du titre de formule (2f).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 6.73-6.80 (m, 2H), 6.90 (d, 1H).

25 Intermédiaire 11

Dihydro-4-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2g)

Ce composé est obtenu en utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles utilisée pour la synthèse de l'intermédiaire 2b en remplaçant le 3,4-dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4b) par le 3,4-dihydro-4-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4g) [84831-37-8]. On obtient le composé du titre de formule (2g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.67-3.16 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.38 (d, 1H), 4.3 (s, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 8.48 (s, 2H).

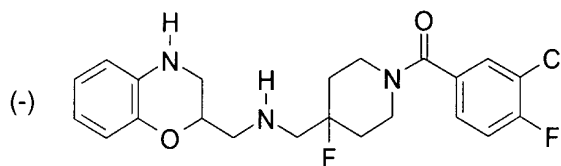
Intermédiaire 12

Dihydro-8-carbamoyl-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2h)

5 Ce composé est obtenu en utilisant les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour la synthèse de l'intermédiaire (2b) en remplaçant le 3,4-dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4b) par le 3,4-dihydro-4-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-carboxamide (4h). On obtient le composé du titre de formule (2h).

^1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 1.62 (s, 2H), 2.69-2.83 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.40 (dd, 10 1H), 4.00 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.76-6.84 (m, 3H).

EXEMPLE 1 : (-)-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a1)



15 Dans une solution de (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a2, 4.1g, 25 mmol) dans du méthanol (500mL) on introduit successivement le composé de formule 3 (8.28g, 26 mmol) du sulfate de fer (8.3g, 30 mmol) et du cyanoborohydrure de sodium (2.0g, 32 mmol). Le mélange est chauffé 6 h à 50°C puis refroidi à température ambiante, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, puis à l'eau salée, séché sur MgSO_4 et filtré. Le solvant est éliminé par évaporation sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur silice en utilisant comme solvant d'élution un mélange dichlorométhane-méthanol (95:5). On obtient 1.6g du composé du titre (1a1). La salification de ce dernier au moyen d'acide fumarique permet d'obtenir l'oxalate sous forme de cristaux blancs (6.0g).

25 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

F : 185°C

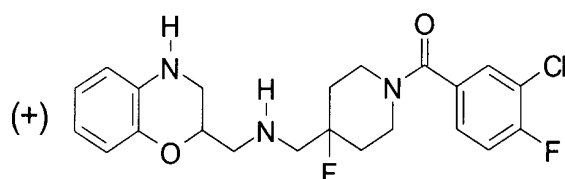
$[\alpha]_D = -30.9$ (0.4 EtOH).

^1H RMN (DMSO d_6) δ 1.65-1.93 (m, 4H), 2.76-2.84 (m, 4H), 3.00 (dd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 2.74-3.56 (m, 7H), 4.07 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 6.47 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.62-6.67 (m, 4H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.66 (d, 1H).

%Théorique C 56.58, H 5.11, N 7.61

5 %Trouvé C 56.37, H 5.16, N 7.45.

EXEMPLE 2 : (+)-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a2)



En utilisant la (+)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a1) à la place de la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-méthanamine (2a2) on obtient le composé du titre qui est salifié au moyen d'acide fumarique pour donner le composé de formule (1a2).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

F : 185°C

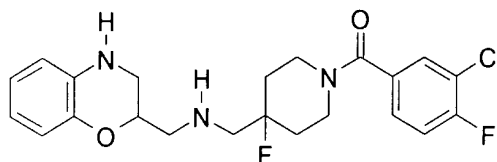
15 $[\alpha]_D = +37.0$ (0.41 MeOH).

^1H RMN (DMSO d_6) δ 1.65-1.93 (m, 4H), 2.76-2.84 (m, 4H), 3.00 (dd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 2.74-3.56 (m, 7H), 4.07 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 6.47 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.62-6.67 (m, 4H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.66 (d, 1H).

%Théorique C 56.58, H 5.11, N 7.61

20 %Trouvé C 56.78, H 5.25, N 7.56.

EXEMPLE 3 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a3)



En utilisant la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine, disponible commercialement, à la place de la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-méthanamine

(2a2) on obtient le composé du titre qui est salifié au moyen d'acide chlorhydrique pour donner le composé de formule (1a3).

$C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_2$, H_2Cl_2

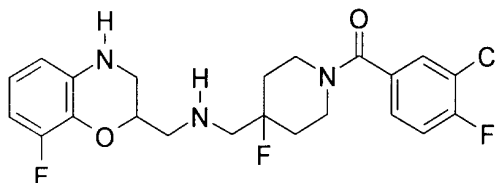
F : 175°C

- 5 1H RMN (DMSO d_6) δ 1.68-2.14 (m, 4H), 3.12-3.21 (m, 4H), 3.37-3.50 (3, 7H), 4.32 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.74-6.77 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 9.48 (s, 2H).

%Théorique C 51.93, H 5.15, N 8.26

%Trouvé C 5.81, H 5.30, N 8.22.

- 10 EXEMPLE 4 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-fluoro-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1b)



Le même mode opératoire que celui utilisé pour la préparation du (-)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-

- 15 pipéridin-1-yl}-méthanone (1a1) est utilisé mais en remplaçant la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a2) par la ($\pm$)-dihydro-8-fluoro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2b). Le composé obtenu est ensuite salifié sous forme de fumarate.

$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$, $C_4H_4O_4$

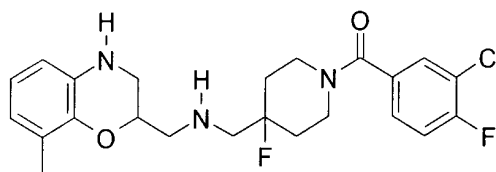
F : 100°C

- 20 1H RMN (DMSO d_6) δ 1.61-2.00 (m, 4H), 2.76-2.84 (m, 4H), 3.03-3.45 (m, 9H), 4.06 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.34-6.38 (m, 2H), 6.59-6.63 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.67 (d, 1H).

%Théorique C 54.79, H 4.77, N 7.37

%Trouvé C 54.57, H 4.88, N 7.13.

EXEMPLE 5 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-méthyl-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1c)



Le même mode opératoire que celui utilisé pour la préparation du (-)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a1) est utilisé mais en remplaçant la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a2) par la dihydro-8-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2c). Le composé obtenu est ensuite salifié sous forme de dichlorhydrate.

10 $C_{23}H_{26}ClF_2N_3O_2$, H_2Cl_2

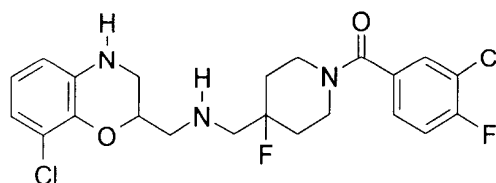
F : 180°C

1H RMN (DMSO d_6) δ 1.85-2.08 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.09-3.46 (m, 10H), 4.31 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.50-6.55 (m, 2H), 6.63-6.67 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 9.52 (s, 2H).

15 %Théorique C 52.84, H 5.40, N 8.04

%Trouvé C 53.55, H 5.67, N 7.65.

EXEMPLE 6 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-chloro-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1d)



20 Le même mode opératoire que celui utilisé pour la préparation du (-)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a1) est utilisé mais en remplaçant la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a2) par la dihydro-8-chloro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2d). Le composé obtenu est ensuite salifié sous forme de dichlorhydrate.

25

$C_{22}H_{23}Cl_2F_2N_3O_2$, H_2Cl_2

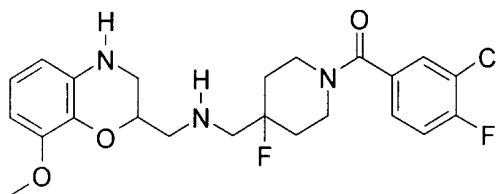
F : 136°C

¹H RMN (DMSO d₆) δ 1.82-1.94 (m, 4H), 3.11-3.75 (m, 10H), 4.06 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.57-6.64 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 7.45-7.68 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 9.59 (d, 2H).

5 %Théorique C 48.63, H 4.64, N 7.73

%Trouvé C 48.57, H 4.54, N 7.42.

EXEMPLE 7 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-méthoxy-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1e)



10 Le même mode opératoire que celui utilisé pour la préparation du (-)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a1) est utilisé mais en remplaçant la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a2) par la dihydro-8-méthoxy-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2e). Le composé obtenu est ensuite salifié sous forme de

15 dichlorhydrate.

C₂₃H₂₆ClF₂N₃O₃, H₂Cl₂

F : 187°C

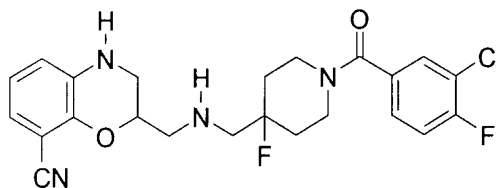
¹H RMN (DMSO d₆) δ 1.75-2.10 (m, 4H), 3.09-3.70 (m, 10H), 3.71 (s, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.31-6.36 (m, 2H), 6.68 (t, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.69 (d, 1H),

20 9.86 (s, 2H).

%Théorique C 51.26, H 5.24, N 7.79

%Trouvé C 51.15, H 5.37, N 7.53.

EXEMPLE 8 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-cyano-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1f)



25

Le même mode opératoire que celui utilisé pour la préparation du (-)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-piperidin-1-yl}-méthanone (1a1) est utilisé mais en remplaçant la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a2) par la dihydro-8-cyano-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2f). Le composé obtenu est ensuite salifié sous forme de dichlorhydrate.

$C_{23}H_{23}ClF_2N_4O_2$, H_2Cl_2

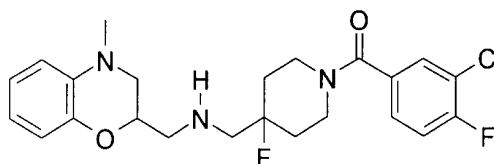
F : 149°C

1H RMN (DMSO d_6) δ 1.72-2.13 (m, 4H), 3.14-3.63 (m, 10H), 4.26 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 3H), 7.45-7.64 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 9.60 (s, 2H).

%Théorique C 51.75, H 4.72, N 10.50

%Trouvé C 51.36, H 4.71, N 10.28.

EXEMPLE 9 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-4-méthyl-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-piperidin-1-yl}-méthanone (1g)



15

Le même mode opératoire que celui utilisé pour la préparation du (-)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-piperidin-1-yl}-méthanone (1a1) est utilisé mais en remplaçant la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a2) par la dihydro-4-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2g). Le composé obtenu est ensuite salifié sous forme de fumarate.

$C_{23}H_{26}ClF_2N_3O_2$, $C_4H_4O_4$

F : 125°C

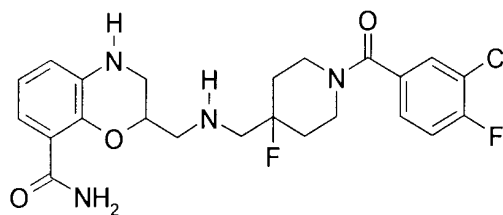
1H RMN (DMSO d_6) δ 1.60-2.08 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.76-3.51 (m, 10H), 4.22 (m, 2H), 6.56-6.76 (m, 4H), 7.46-7.65 (m, 2H), 7.67 (d, 1H).

%Théorique C 48.80, H 5.34, N 7.42

%Trouvé C 48.72, H 5.42, N 7.33.

25

EXEMPLE 10 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-carbamoyl-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1h)



Le même mode opératoire que celui utilisé pour la préparation du (-)-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a1) est utilisé mais en remplaçant la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2a2) par la dihydro-8-carbamoyl-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine (2h). Le composé obtenu est ensuite salifié sous forme de dichlorhydrate.

10 $C_{23}H_{25}ClF_2N_4O_3$, H_2Cl_2

F : 170°C

1H RMN (DMSO d_6) δ 1.80-2.12 (m, 4H), 3.12-3.73 (m, 10H), 4.45 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 3H), 7.45-7.66 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 9.40 (d, 2H).

%Théorique C 50.06, H 4.93, N 10.15

15 %Trouvé C 49.73, H 4.68, N 10.00.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Les composés de cette invention ont été comparés à la Buspirone (4-butyl-4-méthyl-1-[4-(4-pyridin-2-yl-pipérazin-1-yl)-butyl]-piperidine-2,6-dione) qui est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} utilisé en clinique. L'affinité des composés de l'invention pour le récepteur 5-HT_{1A} de rat a été mesurée de façon classique à partir d'expériences de compétition avec un agoniste 5-HT_{1A} radiomarqué. L'activité anti-dépressive des composés de l'invention et de la Buspirone a été évaluée, après administration orale chez le rat, dans le test à la nage forcée (Eur. J. Pharmacol. 1978, 47, 379). Ce test est largement utilisé car prédictif d'une activité anti-dépressive chez l'homme. L'activité analgésique a été déterminée, après administration intra-péritonéale chez le rat, à la fois dans un modèle de douleur physiologique et dans un modèle de douleur pathologique. Par douleur physiologique les inventeurs désignent des douleurs ayant pour origine une

lésion et/ou une dysfonction organique telle que, par exemple, les douleurs provoquées par excès de stimulations nociceptives. Au contraire, par douleur pathologique les inventeurs entendent des douleurs qui n'ont pas de cause pathologique apparente et n'ont donc pas un rôle physiologique (e.g., signal d'alarme); dans cette dernière

5 catégorie on trouve, par exemple, certaines douleurs d'origine neuropathiques.

Le modèle de douleur physiologique sélectionné par les inventeurs pour supporter l'activité analgésique des composés de l'invention utilise un excès de stimulation nociceptive (injection de formol) pour provoquer une sensation douloureuse chez l'animal (Eur. J. Pharmacol. 2001, 421, 109). Comme modèle de douleur dite

10 pathologique chez l'animal, les inventeurs ont choisi d'utiliser la douleur induite par l'injection d'un agent cytotoxique tel que l'oxaliplatine (Eur. J. Cancer 2007, 2658).

1- Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1A}

PROTOCOLE

15 L'affinité in vitro des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1A} a été déterminée par la mesure du déplacement de la (³H)8-OH-DPAT (agoniste des récepteurs 5HT_{1A} marqué au tritium, TRK 850; 160-240 Ci/mmele).

L'étude de la liaison au récepteur 5-HT_{1A} est réalisée comme décrit dans Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991, 343, 106. Pour ces expérimentations, des cortex

20 cérébraux de rat sont utilisés. Après décongélation du cerveau dans du tampon Tris-HCl 50 mmol, pH = 7.40 à 25°C, le cortex cérébral est prélevé et homogénéisé dans 20 volumes de tampon maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39000 g pendant 10 min, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans les mêmes conditions,

25 l'homogénat est incubé pendant 10 min à 37°C puis centrifugé à nouveau. Le culot final est mis en suspension dans du tampon de réaction froid Tris-HCl 50 mmol, pH = 7.40 à 25°C contenant 10 mmol de pargyline, 4 mmol de CaCl₂ et 0.10% d'acide ascorbique. La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est de 10mg/tube.

Les tubes de réaction contiennent 0.10mL de (³H)8-OH-DPAT (0.20 mmol en final), 0.10mL de produit à tester 6-7 concentrations et 0.80mL de tissu. La liaison non spécifique est définie en utilisant 10 mmol de 5-HT. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 30 min puis leur contenu est rapidement filtré sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rincés avec 2 fois 5mL de tampon Tris-HCl 50 mmol, pH = 7.4 à 25°C. La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4mL de liquide scintillant (Emulsifier Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple.

Les constantes d'inhibition (K_i) des produits de l'invention sont estimées à partir des expérimentations de déplacement en utilisant le programme de régression non-linéaire RADLIG version 4 de EBDA (Equilibrium Binding Data Analysis Biosoft, Cambridge, UK, Mc Pherson, 1985). La constante de dissociation du ligand radioactif utilisé dans les calculs est de 0.31 mmol pour (³H)8-OH-DPAT. Les valeurs de pK_i (-logK_i) sont données sous forme de moyenne ± SEM d'au moins 3 expérimentations.

2- Test de la nage forcée : activité anti-dépressive des composés de l'invention

PROTOCOLE

Les rats (Male Sprague Dawley rats (ICO: OFA SD [IOPS], Iffa Credo, France), sont placés dans un cylindre (45cm de hauteur et 20cm de diamètre) rempli d'eau à 25°C±0.5 jusqu'à 17 cm de hauteur. Cette hauteur permet aux rats de nager ou de flotter sans que leur queue ne touche le fond du cylindre.

24 h avant le jour test les rats sont placés dans le cylindre pendant 15 min, lapse de temps au bout duquel ils ne tentent plus de s'échapper et restent immobiles. Le jour du test, les animaux sont replacés dans le cylindre et la durée d'immobilité des animaux est mesurée par observation directe suivi d'une vérification à partir d'un enregistrement audiovisuel pendant 5 min. Les produits de l'invention sont administrés par voie orale 60 min avant le test. Un rat est considéré immobile quand il se laisse flotter et qu'il effectue uniquement des petits mouvements pour se maintenir à la surface. Deux rats sont observés en même temps.

3- Test au formol : activité analgésique contre les douleurs dites physiologiques PROTOCOLE

- Les rats (Male Sprague Dawley rats (ICO: OFA SD [IOPS], Iffa Credo, France)
- 5 sont placés dans des boîtes d'observation en plexiglas au dessus d'un miroir incliné de façon à faciliter l'observation de leurs pattes postérieures. Après trente minutes d'habituation, les animaux reçoivent une injection de formol dilué à 2.5% au niveau de la surface plantaire de la patte postérieure droite. L'injection du formol produit des réponses comportementales qui apparaissent en deux phases:
- 10 - une phase aiguë, de 0 à 5 min après l'injection de formol, correspondant à la stimulation des récepteurs spécialisés dans la transmission des messages douloureux jusqu'à la moelle épinière.
- une phase tardive qui survient entre 20 et 30 min après l'injection. Cette phase correspond à la stimulation de récepteurs par des médiateurs inflammatoires et/ou à
- 15 l'hyperexcitabilité de la corne dorsale induite lors de la première phase. Cette phase tardive met donc en jeu une sensibilisation centrale.

Pour l'étude des composés de l'invention nous avons sélectionné deux expressions de comportement douloureux et avons choisi deux périodes d'observation qui correspondent aux deux phases de douleur (i.e., 0-5 min et 22.5-27.5 min). Durant

20 ces deux périodes de 5 min les animaux sont observés toutes les 30 secondes et sont notés les comportements suivants : le léchage ou non de la patte injectée et la position levée ou non de la patte injectée. Dix observations, donnent un score maximum de 10 pour chaque paramètre et ceci durant les 2 phases. Les produits de l'invention sont administrés intra-péritonéale 15 min avant l'injection de formol.

25

4- Test à l'oxaliplatine : activité analgésique contre les douleurs dites pathologiques

PROTOCOLE

- Les rats (Male Sprague Dawley rats (ICO: OFA SD [IOPS], Iffa Credo, France)
- 30 sont testés une première fois le vendredi, afin de déterminer leur seuil de sensibilité mécanique (test de von Frey). Ils reçoivent ensuite une administration intra-péritonéale

(i.p.) d'oxaliplatine (traitement anticancéreux provoquant des douleurs neuropathiques chez les patients) à la dose de 8 mg/kg. Cette dose induit chez le rat, une neuropathie qui se traduit par une hypersensibilité mécanique (allodynie) qui se développe 3 jours après l'injection avec un pic au cinquième jour. Pour l'étude des composés de l'invention, les animaux sont re-testés le cinquième jour, 15 min après administration du composé par voie intra-péritonéale.

ANALYSES STATISTIQUES DES RESULTATS

La quantification de l'effet des composés de l'invention sur le test de la nage forcée ainsi que sur le test au formol est effectuée par une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie par un test de multiples comparaisons (test de Dunnett's) versus les animaux contrôles. La valeur ED₅₀ est calculée avec une analyse de Litchfield et Wilcoxon à partir du pourcentage d'animaux répondeurs.

FIGURES

La figure 1 représente les résultats obtenus lors du test de la nage forcée après administration par voie orale (p.o.) du composé de formule (1a1) ou de la buspirone, à savoir le temps observé d'immobilité de l'animal (en secondes) par rapport au logarithme de la dose du composé administré (en mg/kg).

La figure 2 représente les résultats observés (soit pour l'élévation de la patte, soit pour le léchage de la patte) dans le test au formol après administration par voie intra-péritonéale (i.p.) du composé de formule (1a1) ou de la buspirone. Pour ce test, les animaux sont observés toutes les 30 secondes durant deux périodes de 5 min. Sont alors notés les comportements suivants : le léchage ou non de la patte injectée et la position levée ou non de la patte injectée. Dix observations, donnent un score maximum de 10 pour chaque paramètre et ceci durant les 2 phases, en mesurant soit l'élévation de la patte, soit le léchage de la patte. Ce test a également été effectué en comparaison avec l'administration du véhicule (veh) seul.

La figure 3 représente les résultats obtenus dans le test de Von Frey à l'oxaliplatine. Pour chaque expérience, une pression est exercée sur la patte des animaux, soit non traités à l'oxaliplatine (basal), soit traités à l'oxaliplatine et après administration

par voie intra-péritonéale d'une solution saline ou du composé (1a1) (à une dose de 0,01, 0,04 ou 0,16 mg/kg) ou de la buspirone (à une dose de 0,63 ou 2,5 mg/kg). On mesure alors la force de pression (en g) à laquelle le retrait de la patte des animaux est observé.

5 RESULTATS

1) Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1A}

Le tableau 1 donne, à titre d'exemple, les pKi pour certains dérivés de l'invention par rapport à la Buspirone, choisie comme produits de référence.

10 Tableau 1

Composé	Affinité 5-HT _{1A} (pKi)
1a1	8.99
1b	9.20
1c	8.91
1d	8.64
1e	8.82
1f	9.19
1g	9.10
1h	9.13
buspirone	7.65

Les résultats des essais montrent que les composés de formule (1) possèdent une affinité élevée pour les récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5-HT_{1A}. L'affinité 5-HT_{1A} des composés de l'invention est, de plus, très supérieure à celle de la buspirone.

15

2) Test de la nage forcée : activité antidépressive des composés de l'invention

Le test à la nage forcée (Figure 1), pratiqué par voie orale chez le rat, montre que le composé de formule (1a1), représentatif de la série, exerce une activité centrale. Ainsi, le composé de formule (1a1) est capable de réduire le temps d'immobilité de l'animal de façon dose dépendante [$F(7,50) = 43.67$; $P < 0.001$]. Ce composé est à la fois très
 20 puissant ($ED_{50} = 0.08$ mg/Kg) et très efficace puisque aucun des animaux ne reste

immobile dès la dose de 10 mg/Kg. En comparaison, la buspirone, même à la dose de 40 mg/Kg est sans effet sur l'immobilité des animaux [$F(5,61) = 0.51$; $P > 0.05$]. En résumé, le composé (1a1), et les composés appartenant à cette série chimique en général, démontrent des propriétés antidépressives tout à fait remarquables après administration par voie orale.

3) Test au formol : activité analgésique contre les douleurs dites physiologiques

Le test au formol (Figure 2), pratiqué par voie intra-péritonéale, montre que le composé de formule (1a1), représentatif de cette série chimique, exerce une activité analgésique remarquable contre les douleurs d'origine physiologique. Le composé de formule (1a1) inhibe de façon doses dépendantes les 2 paramètres mesurés (élévation de la patte et patte léchée) et ceci durant les 2 phases : [$F(5,36) = 323.80$; $P < 0.001$], [$F(5,36) = 41.13$; $P < 0.001$], [$F(5,36) = 50.19$; $P < 0.001$] et [$F(5,36) = 39.67$; $P < 0.001$], respectivement.

L'efficacité du composé de formule (1a1), et des composés de l'invention en général, apparaît très clairement au niveau du paramètre - élévation de la patte -. En effet, le composé (1a1) s'avère non seulement très puissant ($ED_{50} = 0.05$ mg/Kg) sur l'inhibition de ce paramètre mais aussi très efficace dans la mesure où il prévient l'élévation de la patte chez tous les rats injectés avec du formol dès la dose de 0.63 mg/Kg. L'analgésie complète obtenue est, de plus, indépendante de la phase de douleur considérée (aiguë ou tardive) et s'exprime également sur le paramètre - léchage de la patte -. En comparaison, la buspirone n'affecte le paramètre - élévation de la patte - dans la phase aiguë et dans la phase tardive qu'à partir de la dose de 2.5 mg/kg ([$F(3,24) = 8.20$; $P < 0.001$] et [$F(3,24) = 4.57$; $P = 0.01$]). La buspirone inhibe le léchage de la patte à partir de la dose de 0.63 mg/kg pour la phase aiguë et 2.5 mg/kg pour la phase tardive ([$F(3,24) = 47.04$; $P < 0.001$] et [$F(3,24) = 40.50$; $P < 0.001$]). En résumé, le composé (1a1), et les composés appartenant à cette série chimique en général, démontrent des propriétés analgésiques contre les douleurs physiologiques tout à fait remarquables après administration par voie i.p..

4-)Test à l'oxaliplatine : activité analgésique contre les douleurs dites pathologiques

Le test de douleur induite par l'oxaliplatine (Figure 3), pratiqué par voie intra-péritonéale, montre que le composé de formule (1a1), représentatif de cette série chimique, exerce une activité analgésique puissante contre les douleurs dites pathologiques. Ainsi, le composé de formule (1a1) inhibe de façon doses dépendantes l'allodynie développée par les animaux traités à l'oxaliplatine. L'analgésie est complète dès la dose de 0.04 mg/kg du composé 1a1. En comparaison la buspirone ne produit pas d'analgésie significative même à la dose de 2.5 mg/kg.

En résumé, le composé (1a1), et les composés appartenant à cette série chimique en général, démontrent des propriétés analgésiques contre les douleurs pathologiques tout à fait remarquables après administration par voie i.p.

Il ressort donc de ces études, que les composés de l'invention présentent :

- une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du sous-type 5-HT_{1A} supérieures à celle de la buspirone
- une activité anti-dépressive supérieures à celle de la buspirone
- une activité analgésique large puisqu'elle adresse aussi bien les douleurs d'origine physiologique que pathologique. Cette activité analgésique s'avère supérieure à celle de la buspirone, agoniste 5-HT_{1A} utilisé en clinique humaine.

A ce titre, les composés de l'invention sont donc potentiellement utiles dans le traitement des pathologies impliquant des dysfonctionnements sérotoninergiques, en particulier dans le traitement de la dépression et de la douleur pour lesquelles les besoins thérapeutiques sont considérables.

L'administration des composés de l'invention peut être réalisée par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale. A titre d'exemples de formulation non limitatifs, nous donnons ci-après, une préparation des composés de l'invention. Les ingrédients ainsi que d'autres, thérapeutiquement acceptables, peuvent être introduits en d'autres proportions sans modifier la portée de l'invention. Les termes 'ingrédient actif' utilisés dans l'exemple de formulation ci-après font références à un composé de formule (1) ou un sel d'addition ou éventuellement un hydrate d'un sel d'addition du composé de

formule (1) avec un acide minéral ou un acide organique pharmaceutiquement acceptable ou l'un des énantiomères du composé de formule (1).

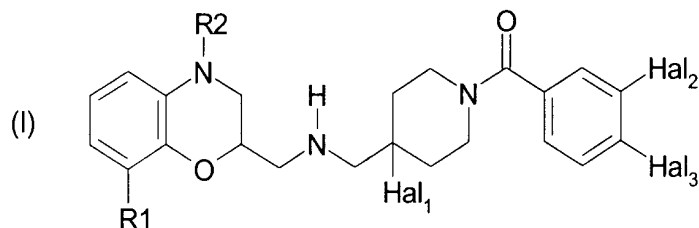
Exemple de composition pharmaceutique

- 5 Formule de préparation pour 1000 comprimés contenant chacun 10 mg de l'ingrédient actif :

	Ingrédient actif	10 g
	Lactose	100 g
10	Amidon de blé	10 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

Revendications

1- Composés de formule générale (1)



5 dans laquelle

R1 représente :

- un atome d'hydrogène, ou un halogène,
- un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié ou un groupe fluoroalkyle en C1-C3,
- un groupe alkoxy en C1-C6 linéaire ou ramifié,
- 10 - un groupe carbamyl N-substitué ou non par un ou deux groupe(s) alkyle(s) en C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s), ou
- un groupe cyano (CN)

R2 représente :

- un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié

15 Hal₁, Hal₂ et Hal₃ représentent :

- un halogène

leurs sels d'addition et les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs formes énantiomères.

20 2- Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que Hal₁ et Hal₃ représentent un atome de fluor et Hal₂ représente un atome de chlore.

3- Composé selon l'une des revendications 1 à 2 caractérisé en ce que R1 est sélectionné parmi le groupe constitué par : un atome d'hydrogène et un groupe carbamyl N-substitué
25 ou non par un ou deux groupe(s) alkyle(s) C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s).

4 - Composé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que R2 représente un atome d'hydrogène.

5 -Composé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que R1 et R2 représentent un atome d'hydrogène.

5 6 -Composé selon l'une des revendications 1 à 2 caractérisé en ce qu'il est sélectionné parmi le groupe constitué par :

- (-)-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone
- (+)-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.
- 10 - (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.
- (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-fluoro-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.
- 15 - (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-méthyl-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.
- (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-chloro-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.
- (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-méthoxy-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.
- 20 - (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-cyano-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.
- (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-4-méthyl-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.
- 25 - (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-8-carbamoyl-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone.

7- Composé de formule (1) tel que défini selon l'une des revendications 1 à 6 pour son utilisation comme médicament.

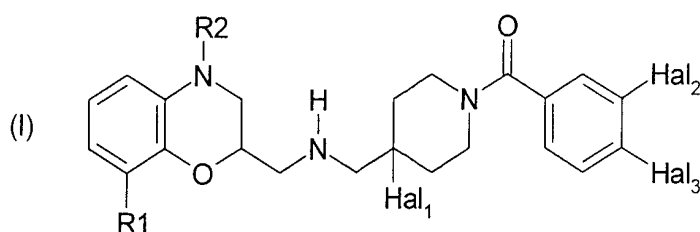
8- Composé selon la revendication 7 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement de la douleur.

9- Composé selon la revendication 7 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement de la douleur pathologique et/ou de la douleur physiologique.

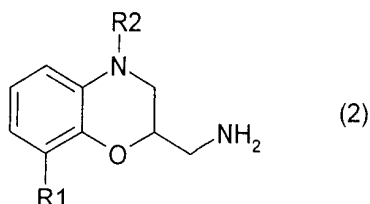
10- Composé selon la revendication 7 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement de la dépression.

11- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (1) tel que défini selon l'une des revendications 1 à 6 en combinaison avec un ou plusieurs excipients, adjuvants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables appropriés.

12- Procédé de préparation des composés de formule générale (1)

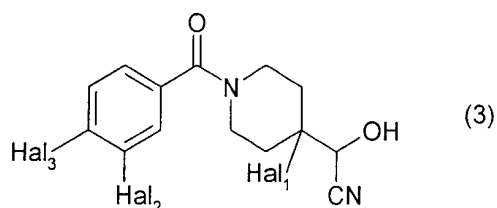


dans laquelle les radicaux R_1 , R_2 , Hal_1 , Hal_2 et Hal_3 ont les significations données à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il met en œuvre la condensation entre un intermédiaire du type 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamine de formule (2)



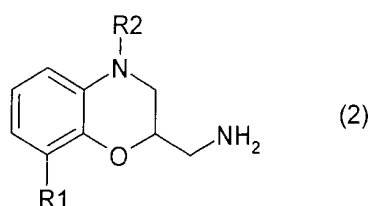
dans lesquels R_1 et R_2 ont les significations données précédemment à propos de la formule I,

et la cyanohydrine de formule (3)



dans laquelle Hal₁, Hal₂ et Hal₃ ont les significations données précédemment à propos de la formule (1), en présence d'un agent réducteur et éventuellement d'une base.

13- Intermédiaires de synthèse de formule (2)



dans lesquels R1 est :

- un atome de chlore ou de fluor ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié ou un groupe fluorométhyle ou difluorométhyle ou trifluorométhyle,
- un groupe alkoxy en C1-C6 linéaire ou ramifié, ou
- un groupe carbamyl N-substitué ou non par un ou deux groupe(s) alkyle(s) C1-C3 linéaire(s) ou ramifié(s)

R2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié utilisés pour la préparation des composés de formule générale (1).

14- A titre d'intermédiaire de synthèse la (+)-3,4-dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-méthanamine (2a1) utilisée pour la préparation du composé (+)-(3-Chloro-4-fluorophényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a2).

15- A titre d'intermédiaire de synthèse la (-)-3,4-dihydro-2H-1,4-Benzoxazine-2-méthanamine (2a2) utilisée pour la préparation du composé (-)-(3-Chloro-4-fluorophényl)-{4-fluoro-4-[(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-méthanamino)-méthyl]-pipéridin-1-yl}-méthanone (1a1).

1 / 3

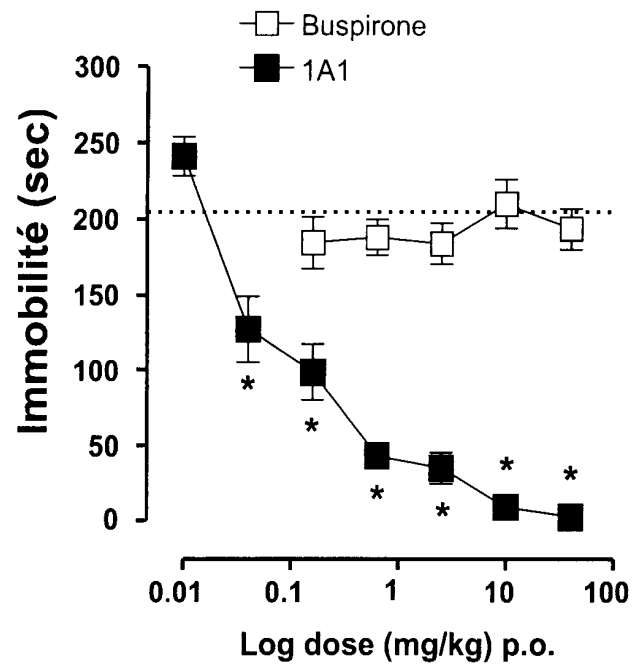


Figure 1

2 / 3

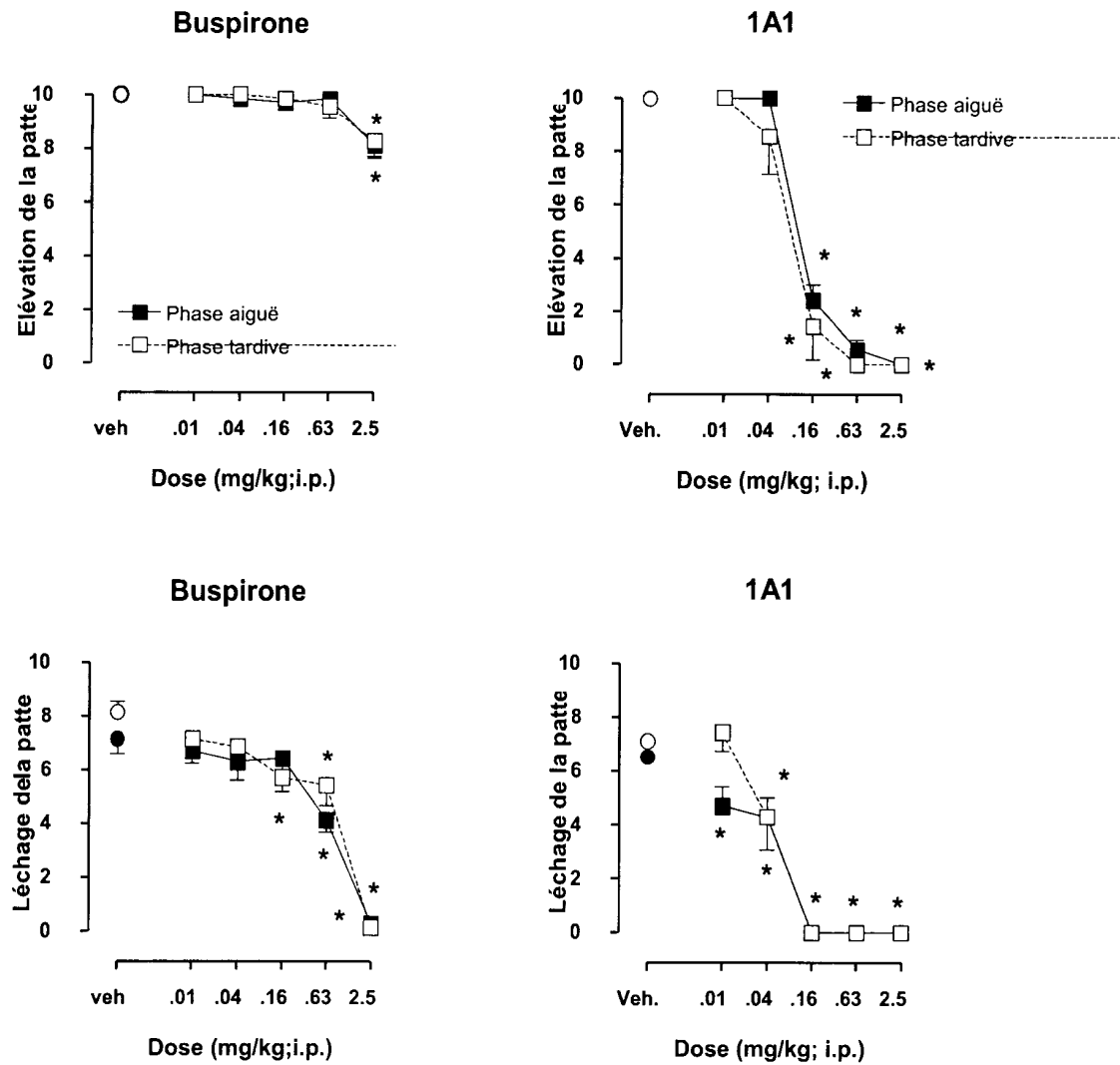


Figure 2

3 / 3

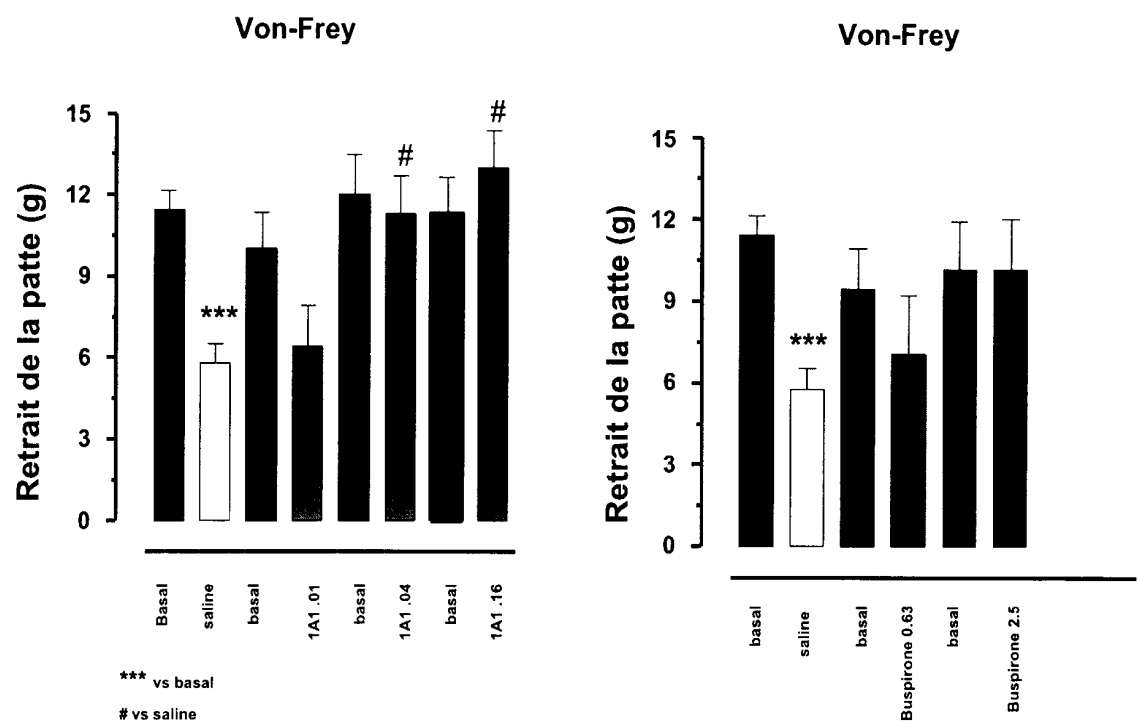


Figure 3



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 725130
FR 0953725

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	FR 2 681 325 A1 (PF MEDICAMENT [FR]) 19 mars 1993 (1993-03-19) * abrégé * * page 8 - page 9 * * revendication 1 * * page 7; tableau 1; composé 27 * -----	1-15	C07D413/10 C07D265/36 C07D211/38 A61K31/538 A61P25/24 A61P25/02 A61P25/04
A,D	A-S BOURLLOT ET AL: "New substituted 1,4-benzoxazine derivatives with potential intracellular calcium activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, no. 17, 1 janvier 1998 (1998-01-01), pages 3142-3158, XP002136635 ISSN: 0022-2623 * page 3145; composé 9g * -----	1-15	
X	ZHOU D ET AL: "Studies toward the discovery of the next generation of antidepressants. Part 5: 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine derivatives with dual 5-HT1A receptor and serotonin transporter affinity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 5, 1 mars 2006 (2006-03-01), pages 1338-1341, XP025106349 ISSN: 0960-894X [extrait le 2006-03-01] * page 1340; tableaux 1,2 * * page 1341, colonne de gauche, ligne 21 * * page 1339; composés 3, 4, 36 * * page 1340; tableau 1; composé 3a * ----- -/--	13-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D
A		1-12	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 décembre 2009		Beligny, Samuel	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 725130
FR 0953725

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	FR 2 840 900 A1 (PF MEDICAMENT [FR]) 19 décembre 2003 (2003-12-19) * revendications 1, 6, 7 * * page 9 - page 18; exemples 1-14 * * page 21, ligne 11 - ligne 16 * -----	1-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 décembre 2009		Beligny, Samuel	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0953725 FA 725130**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **08-12-2009**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2681325	A1	19-03-1993	EP	0538080 A1	21-04-1993
			JP	5221982 A	31-08-1993
			US	5286735 A	15-02-1994

FR 2840900	A1	19-12-2003	AT	424396 T	15-03-2009
			AU	2003258816 A1	31-12-2003
			BR	0311976 A	29-03-2005
			CA	2489723 A1	24-12-2003
			CN	1675194 A	28-09-2005
			EP	1539738 A1	15-06-2005
			ES	2321927 T3	15-06-2009
			WO	03106449 A1	24-12-2003
			HK	1075452 A1	11-09-2009
			JP	2005534668 T	17-11-2005
			MX	PA05000024 A	08-04-2005
			US	2006100244 A1	11-05-2006
			ZA	200500467 A	17-10-2005
