



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2006/05/12

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2006/11/12

(30) Priorité/Priority: 2005/05/12 (FR05/04757)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 401/14* (2006.01),  
*A61P 25/00* (2006.01), *A61K 31/496* (2006.01),  
*C07D 401/04* (2006.01), *C07D 413/14* (2006.01)

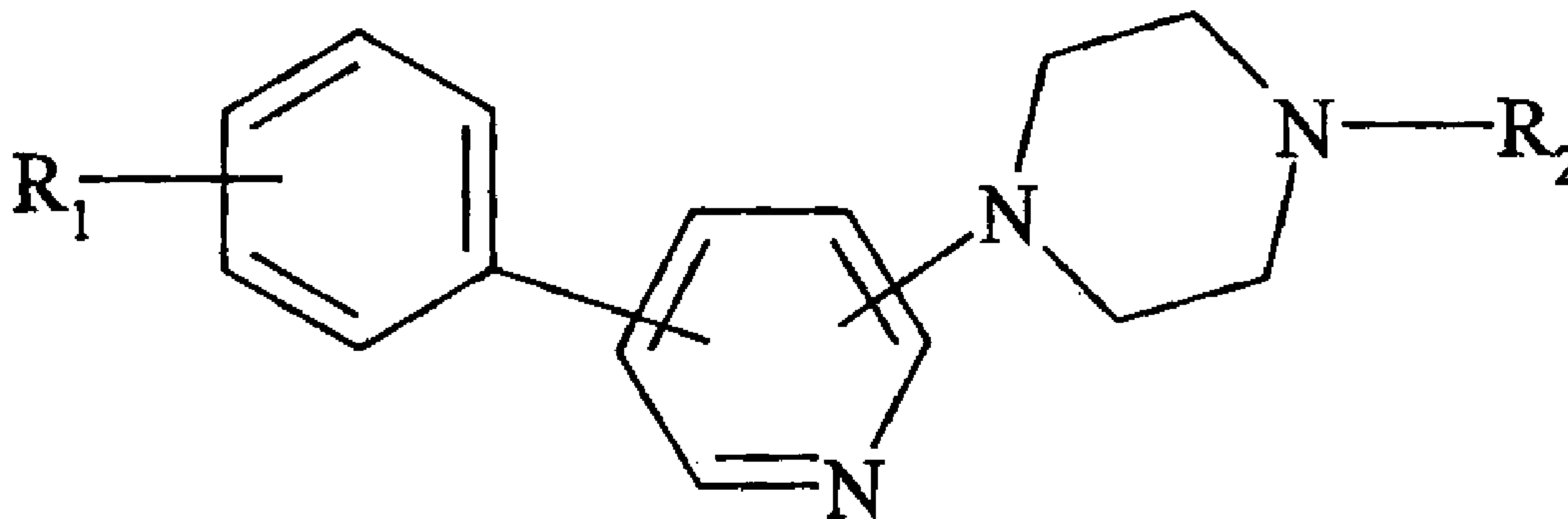
(71) Demandeur/Applicant:  
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:  
DESOS, PATRICE, FR;  
CORDI, ALEXIS, FR;  
LESTAGE, PIERRE, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE PHENYLPYRIDINYLPIPERAZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW PHENYLPYRIDINYLPIPERAZINE DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM



(I)

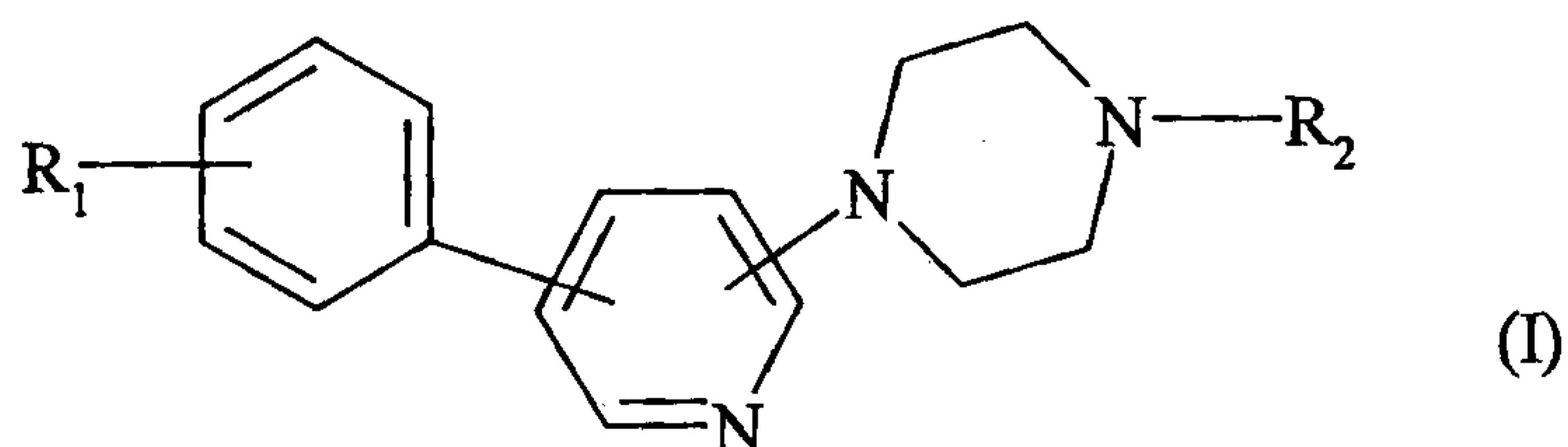
(57) Abrégé/Abstract:

Composés de formule (I): (voir formule 1) dans laquelle: R<sub>1</sub> représente un groupement NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> dans lequel: R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle R<sub>4</sub> représente un groupement alkyle, un groupement aryle ou un groupement NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, Médicaments.

**ABREGE**

**NOUVEAUX DERIVES DE PHENYLPYRIDINYLPIPERAZINE,  
LEUR PROCEDE DE PREPARATION  
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

5 Composés de formule (I) :



dans laquelle :

$R_1$  représente un groupement  $NR_3SO_2R_4$  dans lequel :

$R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle

10  $R_4$  représente un groupement alkyle, un groupement aryle ou un groupement  $NR_5R_6$

$R_2$  représente un groupement alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

Médicaments.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de phénylpyridinylpipérazine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue pharmacologique pour leur interaction spécifique avec les récepteurs histaminergiques centraux de type H<sub>3</sub>, trouvant leur application dans le traitement des neuropathologies associées au vieillissement cérébral, des troubles de l'humeur, du comportement alimentaire et du rythme veille-sommeil, ainsi que du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels.

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

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

Parmi les 3 sous-types de récepteurs (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>) à l'histamine, il a été initialement montré que le récepteur de type H<sub>3</sub> était un autorécepteur pré-synaptique qui contrôlait la libération de l'histamine (Nature, 1987, 327, 117-123). Son activation inhibe la libération et la synthèse d'histamine par un mécanisme de feedback négatif (Neuroscience, 1987, 23, 149-157). Par la suite, il a été montré l'existence d'hétérorécepteurs pré-synaptiques, capables de moduler la libération de quelques neuropeptides et de nombreux neurotransmetteurs tels que noradrénaline, sérotonine, dopamine, GABA, acétylcholine et glutamate (TiPS, 1998, 19, 177-183). Des études, réalisées chez l'animal, ont montré que l'augmentation des taux

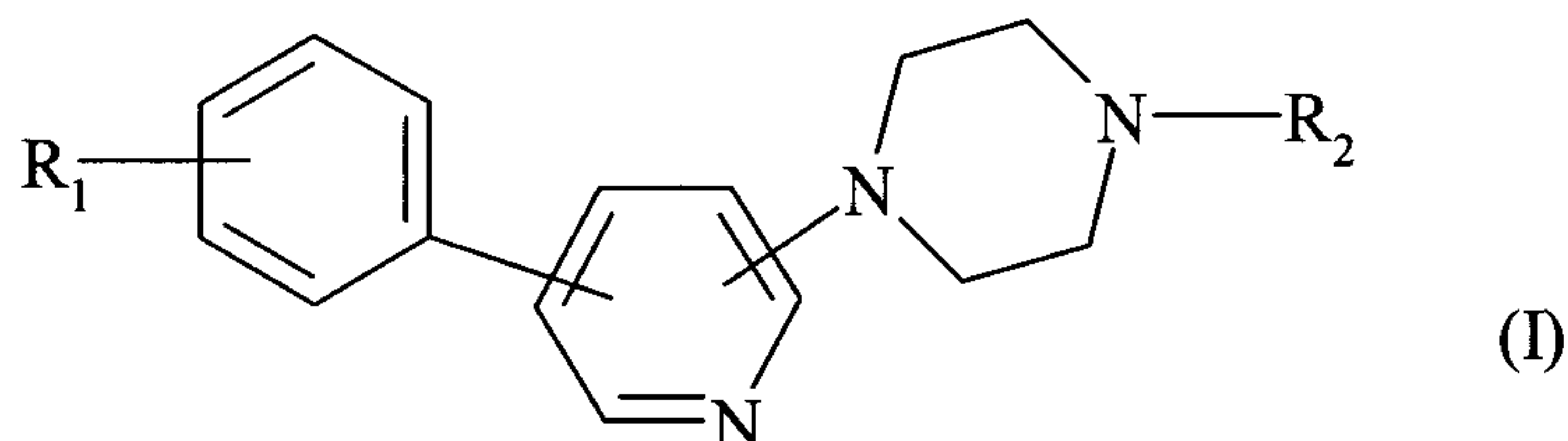
endogènes extra-synaptiques d'histamine *via* le blocage des récepteurs de type H<sub>3</sub> par des antagonistes H<sub>3</sub> permettait de promouvoir les états de vigilance, les processus d'apprentissage et de mémoire, de réguler la prise alimentaire, et de s'opposer à des crises convulsives (Prog. Neurobiol., 2000, 63, 637-672; Neurosci. Biobehav. Rev., 2000, 24, 107-113). En

5 conséquence, les indications thérapeutiques potentielles pour des antagonistes H<sub>3</sub> sont le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales ou sous-corticales d'origine vasculaires ou autres, ainsi que le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome

10 d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité, de la douleur et des états narcoleptiques.

Les composés de la présente invention, outre leur originalité structurale, présentent des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes et intéressantes dans ce domaine.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



15 dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un groupement NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> dans lequel :

- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- R<sub>4</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupement aryle ou un groupement NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> dans lequel :

20 R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ou cycloalkyl (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle comportant de 5 à 8 chaînons dont un des atomes de carbone peut être remplacé

25 par un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, ou par un groupement SO ou SO<sub>2</sub>,

le cycle ainsi défini pouvant être ponté par une chaîne alkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifiée et/ou pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, carboxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié),

R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou un groupement cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) dans lequel la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée,

10 étant entendu que :

par groupement aryle, on comprend les groupements phényle, naphtyle et biphényle, ces groupements étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, carboxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié),

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

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

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

25 Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>4</sub> représente un groupement alkyle, comme le groupement méthyle par exemple.

Le groupement R<sub>3</sub> préféré est l'atome d'hydrogène.

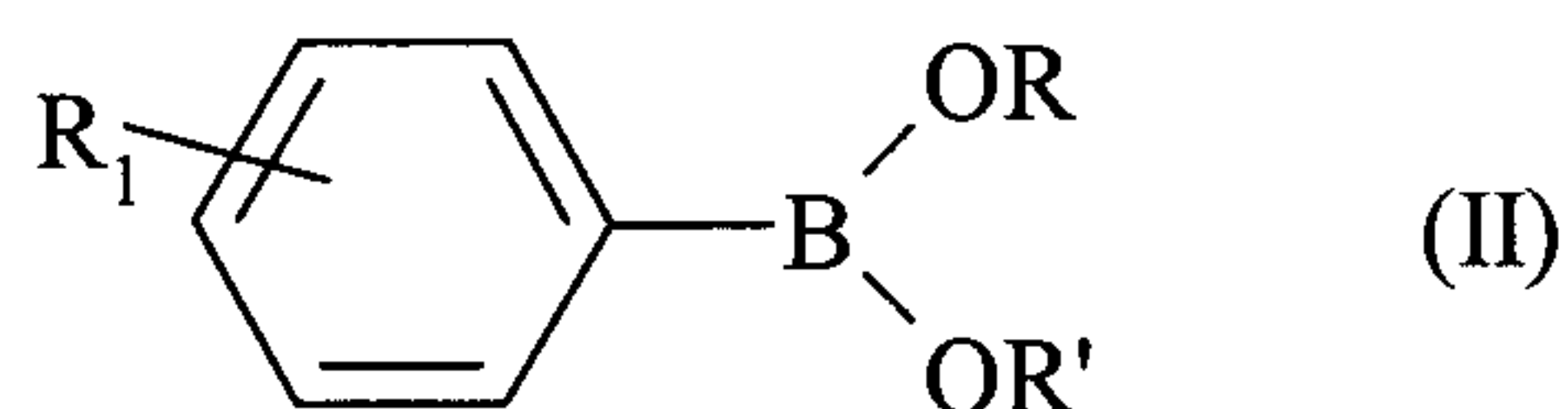
Avantageusement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle comportant de 5 à 8 chaînons dont un des atomes de carbone peut être remplacé par un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ou par un groupement SO ou SO<sub>2</sub> comme le groupement morpholine par exemple.

Les groupements R<sub>2</sub> préférés sont les groupements isopropyle, cyclopropyle et cyclopentyle.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

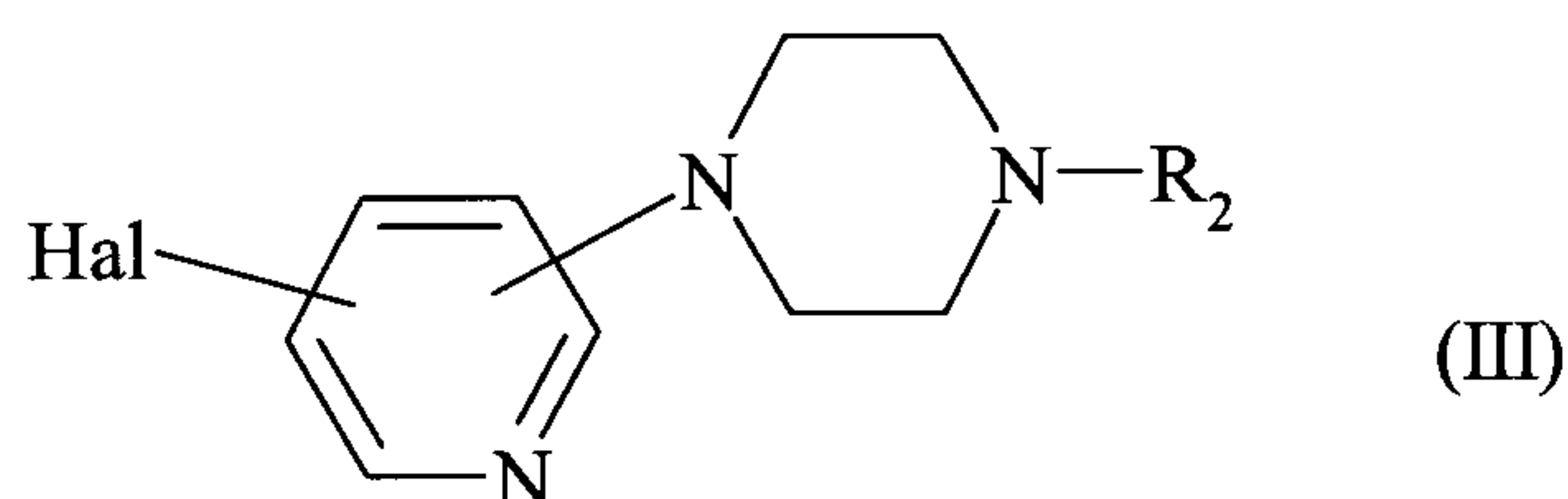
- le *N*-{4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}benzènesulfonamide dichlorhydrate,
- le *N*-{4-[6-(4-cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}benzènesulfonamide dichlorhydrate,
- 10 • le *N*-[4-[6-(4-cyclopentyl-1-pipérazinyl)-3-pyridinyl]phényl]-méthanesulfonamide, dichlorhydrate,
- le *N*-{4-[6-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}méthanesulfonamide dihydrochloride,
- le *N*-{4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}morpholine-4-sulfonamide dichlorhydrate,
- *N*-{4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}méthanesulfonamide dichlorhydrate,
- *N*-{4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}propane-2-sulfonamide dichlorhydrate,
- 15 • *N*-{4-[6-(4-cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}-4-fluorobenzène sulfonamide dichlorhydrate,
- *N*-{4-[6-(4-cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}-3-fluorobenzène sulfonamide dichlorhydrate,
- *N*-{4-[6-(4-cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}-2-fluorobenzène sulfonamide
- 20 dichlorhydrate.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule (I) et R et R', identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée,

sur lequel on condense en présence de palladium (0) un composé de formule (III) :



dans laquelle  $R_2$  est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (I),

composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition, à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II) et (III), tels que définis précédemment, sont commerciaux ou obtenus par des réactions classiques de la chimie organique.

Les composés de la présente invention, de par leurs propriétés pharmacologiques de ligands histaminiques du récepteur  $H_3$ , sont utiles dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales ou sous-corticales d'origine vasculaires ou autres, ainsi que le traitement des

troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité, de la douleur et des états narcoleptiques.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), un de ses isomères, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire, ou sous-cutanée), per ou trans-cutanée, intravaginale, rectale, nasale, perlinguale, buccale, oculaire ou respiratoire.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention pour les injections parentérales comprennent notamment les solutions stériles aqueuses et non aqueuses, les dispersions, les suspensions ou émulsions ainsi que les poudres stériles pour la reconstitution des solutions ou des dispersions injectables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, pour les administrations orales solides, comprennent notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les granules, et pour les administrations liquides orales, nasales, buccales ou oculaires, comprennent notamment les émulsions, les solutions, les suspensions, les gouttes, les sirops et les aérosols.

Les compositions pharmaceutiques pour l'administration rectale ou vaginale sont préférentiellement des suppositoires, et celles pour l'administration per ou trans-cutanée comprennent notamment les poudres, les aérosols, les crèmes, les pommades, les gels et les patches.

Les compositions pharmaceutiques citées précédemment illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.



Parmi les excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre indicatif et non limitatif les diluants, les solvants, les conservateurs, les agents mouillants, les émulsifiants, les agents dispersants, les liants, les agents gonflants, les agents désintégrants, les retardants, les lubrifiants, les absorbants, les agents de suspension, les  
5 colorants, les aromatisants, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la composition pharmaceutique utilisée, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements associés éventuels. La posologie s'échelonne de 10 mg à 1 g en une ou plusieurs prises par jour.

10 Les préparations et exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les structures des composés, décrits dans les exemple, ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse...).

15 **Préparation 1 : 1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-isopropylpipérazine**

Une solution contenant 12,1 g de 2,5-dibromopyridine (51,1 mmol), 8,8 ml de 1-isopropylpipérazine (61,5 mmol) et 9,2 ml de DBU (61,5 mmol) est agitée une nuit à 100 °C. La réaction est ramenée à température ambiante et la solution diluée dans de l'eau et extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de la saumure,  
20 séchées (MgSO<sub>4</sub>) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de SiO<sub>2</sub> en éluant par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 puis 96/4 pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 76-78 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Br</i>
<i>% théorique</i>	50,72	6,38	14,79	28,12
<i>% expérimental</i>	50,96	6,47	14,53	28,33

**Préparation 2 : 1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-cyclopentylpipérazine**

Mode opératoire identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant la 1-isopropylpipérazine par la 1-cyclopentylpipérazine.

*Point de fusion : 127-128 °C*

**5 Préparation 3 : 1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-cyclopropylpipérazine**

Mode opératoire identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant la 1-isopropylpipérazine par la 1-cyclopropylpipérazine.

*Point de fusion : 110-115 °C*

**10 Exemple 1 : N-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}benzènesulfonamide  
dichlorhydrate****Stade A : N-(4-Iodophényl)benzènesulfonamide**

15 A une solution de 2,0 g de 4-iodoaniline (9,13 mmol) dans 40 ml d'acétonitrile sont rajoutés 1,48 ml de pyridine (18,26 mmol) puis, goutte à goutte, une solution de 1,28 ml de chlorure de benzènesulfonyle (10 mmol) dans 20 ml d'acétonitrile. La réaction est agitée une nuit à température ambiante et l'acétonitrile est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans HCl 1N et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par de la saumure, séchée (MgSO<sub>4</sub>), évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est trituré dans de l'éther isopropylique jusqu'à cristallisation du produit du titre.

*Point de fusion : 141-143 °C*

**20 Stade B : N-[4-(4,4,5,5-Tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]benzène  
sulfonamide**

Dans un bicol de 25 ml sont introduits 500 mg du composé obtenu au Stade A (1,39 mmol), 389 mg de bis-pinacolatodiborane (1,53 mmol), 410 mg d'acétate de potassium (4,18 mmol)

et 5 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est dégazé en barbotant un courant d'azote pendant 30 min, puis 16 mg d'acétate de palladium (0,07 mmol) sont ajoutés. La réaction est agitée sous léger courant d'azote pendant 7 heures à 85 °C. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans de l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure, séchées, évaporées sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est trituré dans l'heptane pour conduire, après filtration, au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 157-160 °C

**Stade C : N-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}benzène  
sulfonamide dichlorhydrate**

Dans un bicol de 25 ml sont introduits 226mg du composé obtenu dans la Préparation 1 (0,79 mmol), 300 mg du composé obtenu au Stade B (0,83 mmol), 3 ml de dioxanne et 3 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,4 M aqueux. Le milieu réactionnel est dégazé en faisant buller de l'azote pendant 30 min. Le Pd(0)tétrakis(triphényl)phosphine (45 mg, 0,04 mmol) est introduit et la réaction est agitée à 90 °C sous léger courant d'azote pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases d'extractions sont jointes, lavées par de la saumure, séchée (MgSO<sub>4</sub>) et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,4) pour conduire au produit du titre sous forme de base. Celle-ci est dissoute dans de l'éther chlorhydrique, puis la solution est concentrée et filtrée pour conduire au produit du titre sous forme de chlorhydrate.

Point de fusion : 160-163 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
<i>% théorique</i>	56,58	5,93	11,00	6,29	13,92
<i>% expérimental</i>	55,36	6,3	10,62	6,32	13,67

**Exemple 2 : *N*-{4-[6-(4-Cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}benzène  
sulfonamide dichlorhydrate**

Le produit obtenu dans le Stade B de l'Exemple 1 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 2 selon les conditions décrites au Stade C de l'Exemple 1.

5 Point de fusion : 162-167 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
% théorique	58,31	6,02	10,46	5,99	13,24
% expérimental	58,71	6,05	10,53	6,03	12,66

**Exemple 3 : *N*-[4-[6-(4-Cyclopentyl-1-pipérazinyl)-3-pyridinyl]phényl]méthane  
sulfonamide, dichlorhydrate**

**Stade A : *N*-(4-Iodophényl)méthanesulfonamide**

10 Mode opératoire identique au stade A de l'Exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de benzènesulfonyle par l'anhydride méthanesulfonique.

Point de fusion : 118-120 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>I</i>
% théorique	28,30	2,71	4,71	10,79	42,71
% expérimental	28,67	2,83	4,70	11,22	43,44

**Stade B : *N*-[4-(4,4,5,5-Tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]méthane  
sulfonamide**

15

Mode opératoire identique au stade B de l'Exemple 1 mais à partir du produit obtenu dans le Stade A précédent.

Point de fusion : 180-182 °C

**Stade C : N-[4-[6-(4-Cyclopentyl-1-pipérazinyl)-3-pyridinyl]phényl]méthane  
sulfonamide, dichlorhydrate**

5 Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B et en remplaçant le composé obtenu dans la Préparation 1 par le composé obtenu dans la Préparation 2.

*Point de fusion* : 227-229 °C

*Microanalyse élémentaire* :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
<i>% théorique</i>	53,27	6,39	11,83	6,77	14,98
<i>% expérimental</i>	53,22	6,41	11,43	6,85	14,89

**Exemple 4 : N-{4-[6-(4-Cyclopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}méthane  
sulfonamide dichlorhydrate**

10 Le produit obtenu dans le Stade B de l'Exemple 3 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 3 selon les conditions décrites au Stade C de l'Exemple 1.

*Point de fusion* : 197°C

*Microanalyse élémentaire* :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
<i>% théorique</i>	51,24	5,88	12,58	7,20	15,92
<i>% expérimental</i>	51,70	5,78	12,21	6,81	15,93

**Exemple 5 : N-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}morpholine-4-  
sulfonamide dichlorhydrate**

15

**Stade A : N-(4-Iodophényl)morpholine-4-sulfonamide**

A une solution de 10 g de 4-iodoaniline (45,6 mmol) dans 200 ml d'acétonitrile sont rajoutés 6,41 ml de Et<sub>3</sub>N (45,6 mmol) et 8,47g de chlorure de morpholine-4-sulfonyle (45,6 mmol). La réaction est agitée 16 heures à température ambiante. L'acétonitrile est évaporé sous vide et le

résidu repris dans HCl 1N et extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure, séchée (MgSO<sub>4</sub>) et traitées au noir animal pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 91 °C

**Stade B** : *N*-[4-(4,4,5,5-Tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl] morpholine-  
5 4-sulfonamide

Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu dans le Stade A.

Point de fusion : 158-161 °C

**Stade C** : *N*-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}morpholine -4-  
sulfonamide dichlorhydrate

10 Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu dans le Stade B.

Point de fusion : 194-198 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
% théorique	50,96	6,41	13,51	6,18	13,67
% expérimental	50,90	6,79	13,23	6,09	13,46

**Exemple 6** : *N*-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}méthane  
sulfonamide dichlorhydrate

15 Le produit du stade B de l'Exemple 3 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 1 selon les conditions décrites au Stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 191 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
% théorique	50,19	6,25	12,32	7,05	17,15
% expérimental	50,14	6,10	11,49	6,58	17,25

**Exemple 7 : N-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}propane-2-sulfonamide dichlorhydrate**

**Stade A : N-(4-Iodophényl)propane-2-sulfonamide**

5 Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 5 en remplaçant le chlorure de morpholine-4-sulfonyle par le chlorure de propane-2-sulfonyle.

Point de fusion : 96 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>I</i>
<i>% théorique</i>	33,24	3,72	4,31	9,86	39,03
<i>% expérimental</i>	33,21	3,38	4,17	9,74	38,37

**Stade B : N-[4-(4,4,5,5-Tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]propane-2-sulfonamide**

10 Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1, à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : 192 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
<i>% théorique</i>	55,40	7,44	4,31	9,86
<i>% expérimental</i>	55,46	7,33	4,54	10,11

**Stade C : N-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}propane-2-sulfonamide dichlorhydrate**

15 Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1, à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 165 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
<i>% théorique</i>	53,05	6,78	11,78	6,74	14,91
<i>% expérimental</i>	53,05	7,07	11,58	6,47	14,62

**Exemple 8 : *N*-{4-[6-(4-Cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}-4-fluorobenzènesulfonamide dichlorhydrate**

**Stade A : {4-[6-(4-Cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}amine**

- 5 Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 en utilisant la [4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]amine.

Point de fusion : 160-162 °C

**Stade B : *N*-{4-[6-(4-Cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}-4-fluorobenzènesulfonamide dichlorhydrate**

- 10 Une suspension contenant 200 mg (0,620 mmol) du produit obtenu au Stade A et 302 mg (1,55 mmol) du chlorure de l'acide 4-fluorophényl sulfonique dans 2 ml de pyridine est agitée 3h à 80°C. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est précipité par addition d'eau. Le précipité est récupéré par filtration, dissous dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, absorbé sur environ 1 g de silice et chromatographié sur colonne de silice en
- 15 éluant avec un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> 98/2/0,2. Le dichlorhydrate est formé par reprise de la base dans l'éthanol et addition d'éther chlorhydrique.

Point de fusion : 256-262 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
<i>% théorique</i>	56,42	5,64	10,12	5,79	12,81
<i>% expérimental</i>	56,03	5,73	9,77	5,45	12,74



**Exemple 9 : *N*-{4-[6-(4-Cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}-3-fluorobenzènesulfonamide dichlorhydrate**

Mode opératoire identique à l'Exemple 8 mais en utilisant au Stade B le chlorure de l'acide 3-fluorophényl sulfonique.

5 Point de fusion : 167-170 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
% théorique	56,42	5,64	10,12	5,79	12,81
% expérimental	56,72	5,60	9,96	5,67	12,86

**Exemple 10 : *N*-{4-[6-(4-Cyclopentylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}-2-fluorobenzènesulfonamide dichlorhydrate**

10 Mode opératoire identique à l'Exemple 8 mais en utilisant au Stade B le chlorure de l'acide 2-fluorophényl sulfonique.

Point de fusion : 248-253 °C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
% théorique	56,42	5,64	10,12	5,79	12,81
% expérimental	56,46	5,63	9,87	5,47	12,80

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION****EXEMPLE A : Dosages cérébraux de la N<sup>t</sup>-Méthyhlhistamine chez la souris NMRI**

Cette étude réalisée selon la méthode de Taylor et Coll. (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267), a pour objectif d'évaluer l'activité *ex vivo* des composés de la présente invention en tant qu'antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H<sub>3</sub>. Cette activité est révélée par la mesure, après traitement par voie intrapéritonéale des composés sous étude, des taux centraux de N<sup>t</sup>- Méthyhlhistamine, métabolite principal de l'histamine. Une augmentation des concentrations cérébrales de N<sup>t</sup>- Méthyhlhistamine signe une augmentation du turn-over de l'histamine par blocage des récepteurs histaminergiques centraux de type H<sub>3</sub>.

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

La détermination des taux cérébraux de N<sup>t</sup>- Méthyhlhistamine est réalisée par dosage radio-immunologique (RIA) à l'aide d'un kit de dosage. Les taux tissulaires de N<sup>t</sup>-Méthyhlhistamine sont exprimés en µg/g de cerveau frais. La comparaison des taux cérébraux de N<sup>t</sup>- Méthyhlhistamine entre les animaux traités par le véhicule (témoins) et les animaux traités par  
20 les composés de la présente invention est effectuée par une analyse de variance à un facteur suivie si nécessaire par une analyse complémentaire (test de Dunnett).

Les résultats montrent que les composés de la présente invention sont capables, pour des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg PO, d'augmenter de 100% les concentrations cérébrales endogènes de N<sup>t</sup>-Méthyhlhistamine.

25 A titre d'exemple, les composés des Exemples 4 et 7 administrés respectivement à 10 et 3 mg/kg PO permettent d'obtenir une augmentation de 162 % et 138 % respectivement des concentrations cérébrales endogènes de N<sup>t</sup>-Méthyhlhistamine.

Ces résultats indiquent que les composés de la présente invention sont de puissants antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H<sub>3</sub>.

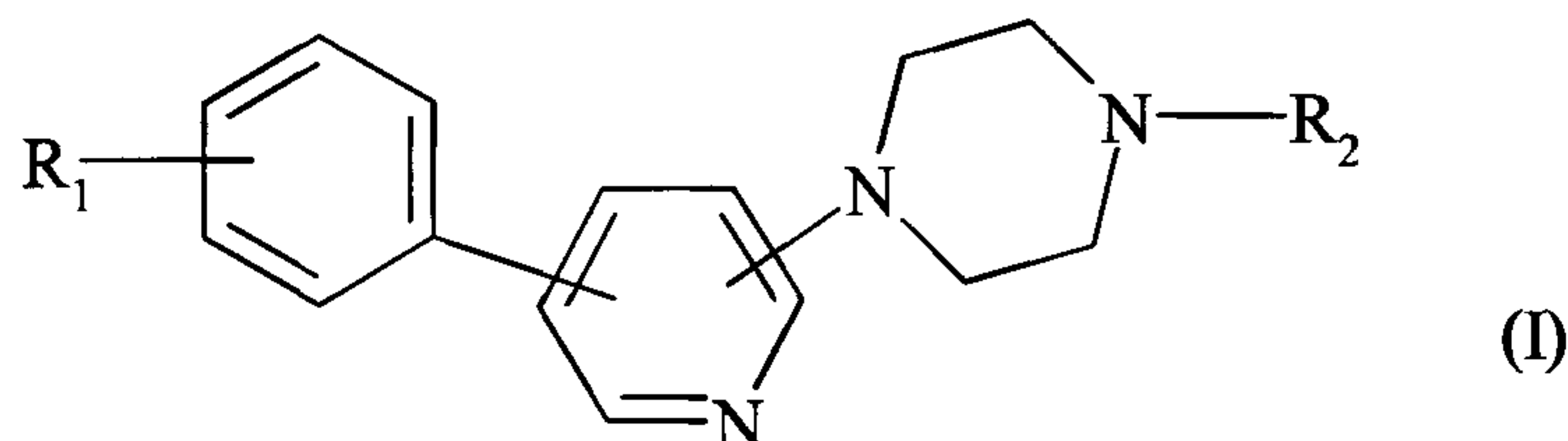
**EXEMPLE B : Enregistrements de l'électroencephalogramme chez le rat vigile**

Des rats Wistar mâles adultes sont implantés de manière chronique par des électrodes placées  
 5 à la surface du cortex frontal et pariétal. Des enregistrements de l'électroencephalogramme  
 (EEG) cortical sont effectués chez les rats placés dans des cages dans une pièce isolée  
 phoniquement. Les composés et solvant sont administrés de manière randomisée à 10 h les  
 mêmes jours avec un minimum de 3 jours entre chaque administration, permettant d'utiliser  
 10 chaque rat comme son propre témoin. La puissance absolue des activités lentes delta (1-4 Hz),  
 qui prédominent pendant le sommeil lent et disparaissent pendant l'éveil et le sommeil  
 paradoxal, est moyennée sur des périodes successives de 30 min. Sur 30 min, des valeurs  
 élevées et basses de la puissance des activités lentes delta sont des signes d'éveil et de  
 sommeil, respectivement.

Les résultats montrent que les composés de la présente invention augmentent l'éveil  
 15 (diminution des ondes delta) pour des doses comprises entre 0,3 et 3 mg/kg IP.

**EXEMPLE C : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg de *N*-[4-[6-(4-cyclopentyl-1-  
 pipérazinyl)-3-pyridinyl]phényl]méthane sulfonamide, dichlorhydrate (exemple 3).....100 g  
 Hydroxypropylcellulose.....2 g  
 20 Amidon de blé.....10 g  
 Lactose.....100 g  
 Stéarate de magnésium.....3 g  
 Talc.....3 g

**REVENDICATIONS****1. Composés de formule (I) :**

dans laquelle :

5  $R_1$  représente un groupement  $NR_3SO_2R_4$  dans lequel :

- $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- $R_4$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, un groupement aryle ou un groupement  $NR_5R_6$  dans lequel :

10  $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ) ou cycloalkyl ( $C_3-C_8$ ) alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

ou  $R_5$  et  $R_6$  forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle comportant de 5 à 8 chaînons dont un des atomes de carbone peut être remplacé par un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, ou par un groupement SO ou  $SO_2$  le

15 cycle ainsi défini pouvant être ponté par une chaîne alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée et/ou pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, carboxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement

20 substitué par un ou plusieurs groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),

$R_2$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ), ou un groupement cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ) alkyle ( $C_1-C_6$ ) dans lequel la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée,

étant entendu que :

par groupement aryle, on comprend les groupements phényle, naphtyle et biphényle, ces groupements étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, carboxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié),

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 2. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R<sub>4</sub> représente un groupement alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 3. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

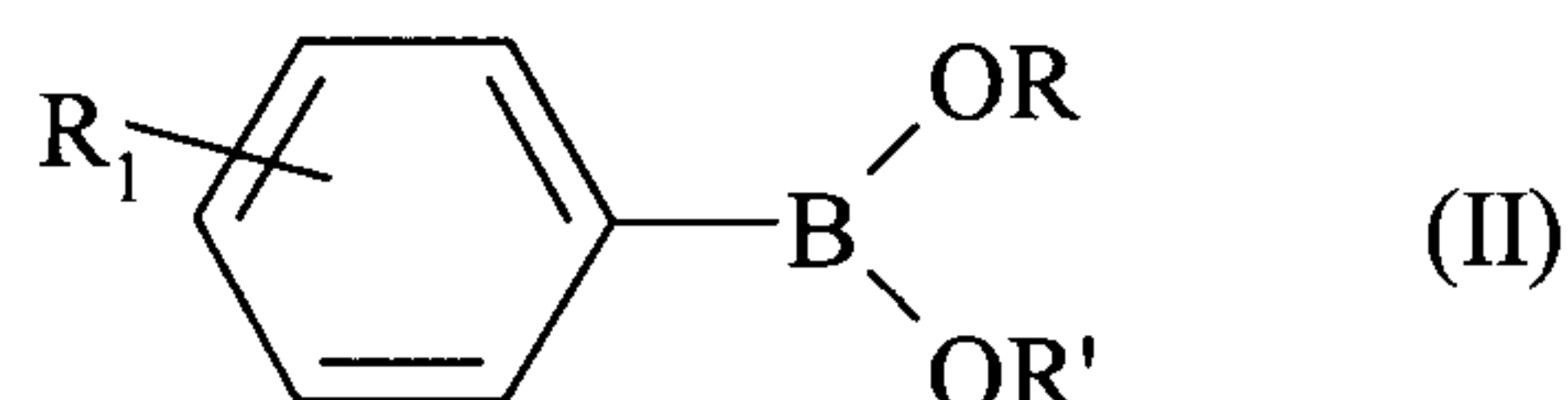
20 4. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle comportant de 5 à 8 chaînons dont un des atomes de carbone peut être remplacé par un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ou par un groupement SO ou SO<sub>2</sub>, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R<sub>2</sub> représente le groupement isopropyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25 6. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R<sub>2</sub> représente le groupement cyclopropyle ou cyclopentyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

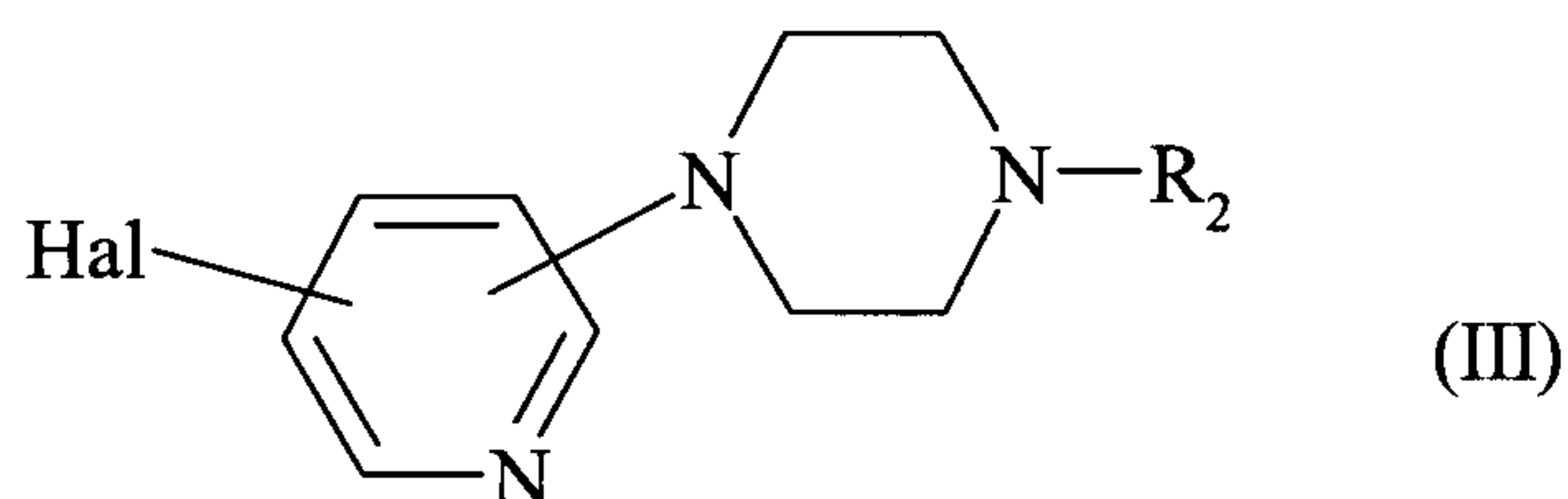
7. Composé de formule (I), selon la revendication 1, qui est le *N*-[4-[6-(4-cyclopentyl-1-pipérazinyl)-3-pyridinyl]phényl]méthane sulfonamide, dichlorhydrate ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule (I) et R et R', identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée,

10 sur lequel on condense en présence de palladium (0) un composé de formule (III) :

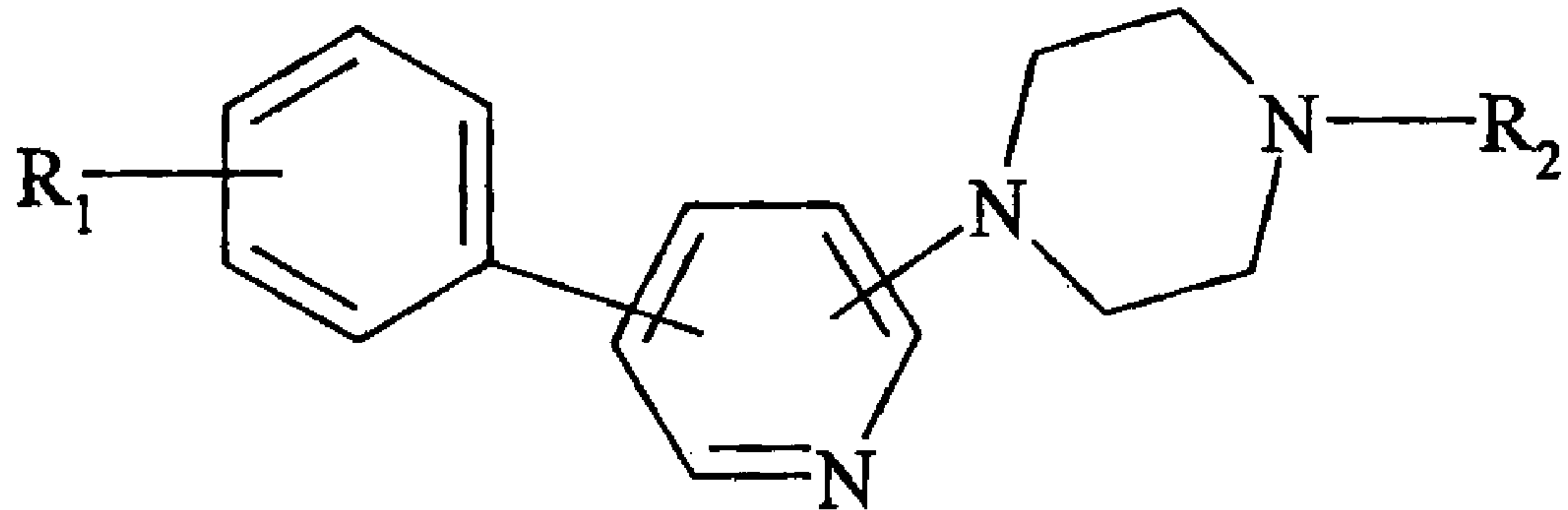


dans laquelle  $R_2$  est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (I),

15 composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition, à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 9. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 10.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utiles pour la synthèse d'un médicament en tant qu'antagoniste des récepteurs histaminergiques centraux de type H<sub>3</sub>.
- 11.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que dans le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité, de la douleur et des états narcoleptiques.
- 10 12.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, et les démences frontales et sous-corticales d'origines vasculaires ou autres.



(I)