

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11) N° de publication : **2 919 289**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national : **07 05498**

51) Int Cl<sup>8</sup> : **C 07 D 487/04 (2006.01)**, C 07 D 243/08, 207/36,  
A 61 K 31/551, A 61 P 25/00

12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

22) Date de dépôt : 27.07.07.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 30.01.09 Bulletin 09/05.

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) : *SANOFI AVENTIS Société anonyme*  
— FR.

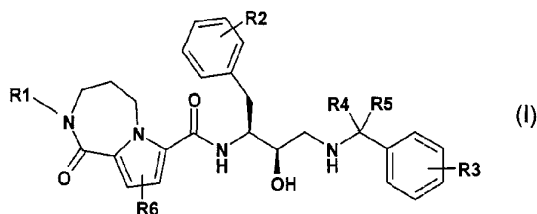
72) Inventeur(s) : BAUDOIN BERNARD, EVERS  
MICHEL, GÉNEVOIS BORELLA ARIELLE, KARLS-  
SON ANDREAS et MALLERON JEAN LUC.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) **DÉRIVÉS DE 2,3,4,5-TETRAHYDOPYRROLO[1,2-A][1,4]-DIAZEPINE-7-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE.**

57) L'invention concerne les dérivés de 2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a][1,4]-diazépine-7-carboxamides, de formule générale (I) :



dans laquelle

R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-Z-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel Z représente un hétéroatome choisi parmi O, N et S(O)<sub>m</sub>, ou bien R1 représente un groupe COOR, S(O)<sub>m</sub>R, un aryle ou un aralkyle; R2 représente un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-Z-(C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel Z représente un hétéroatome choisi parmi O, N et S(O)<sub>m</sub>, ou bien R2 représente un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, nitro, cyano, amino, un groupe NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, un groupe aryle; R3 représente un groupe trifluorométhyle; R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, ou bien R4 et R5 forment avec l'atome de carbone qui les porte un cycle saturé contenant de 3 à 6 atomes de carbone et contenant éventuellement de 0 à 1 hétéroatome choisi parmi O, N ou S; R6 représente un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, nitro, amino, un groupe NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR, un groupe aryle, un groupe NR<sub>7</sub>(SO<sub>2</sub>)R<sub>8</sub> ou CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; m représente un nombre entier compris entre 0 et 2 et n représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

Procédé de préparation et application en thérapeutique.

FR 2 919 289 - A1



DÉRIVÉS DE 2,3,4,5-TETRAHYDROPYRROLO[1,2-a][1,4]-DIAZEPINE-7-CARBOXAMIDES,  
LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés de 2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a][1,4]-  
5 diazépine-7-carboxamides, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

La présence de multiples plaques séniles dans le tissu cérébral est l'une des principales  
altérations histo-pathologiques observées dans la maladie d'Alzheimer; ces plaques se forment  
par dépôt d'agrégats fibrillaires d'un peptide de 4 kDa (40-42 amino-acides), appelé peptide  
amyloïde  $\beta$  (A $\beta$ ). La production et l'accumulation progressive de ce peptide pourraient jouer un  
10 rôle crucial dans le déclenchement et la progression de la pathologie d'Alzheimer, selon  
l'hypothèse d'une cascade amyloïde (D. Selko et al. *Nature* **399A** (1999) 23 ; S. Roggo et al.  
*Top. Med. Chem* **2** (2002) 359; A. Ghosh et al. *Curr. Med. Chem.* **9** (2002) 1135).

Le peptide A $\beta$  provient de la protéine APP (Amyloid Precursor Protein), qui peut être  
clivée par au moins trois activités protéolytiques différentes : 1) clivage dans la région A $\beta$  par  
15 une activité  $\alpha$ -secrétase (empêchant ainsi la formation de A $\beta$ ) ; 2) clivage à l'extrémité N-  
terminale de A $\beta$  par une activité  $\beta$ -secrétase ; 3) clivage à l'extrémité C-terminale de A $\beta$  par une  
activité  $\gamma$ -secrétase. Le clivage consécutif de la protéine APP aux sites  $\beta$  et  $\gamma$  conduit à la  
formation du peptide A $\beta$  (M. Citron *Nat. Rev. Neurosci.* **5** (2004) 677-685 ; D. Beher et al.  
*Expert Opin. Invest. Drugs* **14** (2005) 1385-1409).

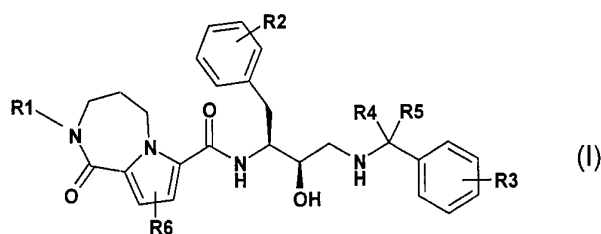
20 Il existe donc un réel intérêt à trouver des composés inhibiteurs de la production du  
peptide A $\beta$  (T. B. Durham et al. *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **9** (2006) 776-791).

Il a maintenant été trouvé que des composés, dérivés de 2,3,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-  
a][1,4]-diazépine-7-carboxamides possèdent une forte activité inhibitrice vis-à-vis de l'activité  $\beta$ -  
secrétase.

25

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I)

30



dans laquelle :

R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle,  
35 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-Z-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel Z  
représente un hétéroatome choisi parmi O, N et S(O)<sub>m</sub>, ou bien R1 représente un groupe

COOR, S(O)<sub>m</sub>R, un aryle ou un aralkyle ; les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-Z-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, aryle ou aralkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy,

5 NR7R8, nitro, cyano, OR, COOR, CONR7R8, S(O)<sub>m</sub>NR7R8,

R2 représente un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-Z-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel Z représente un hétéroatome choisi parmi O, N et S(O)<sub>m</sub>, ou bien R2 représente un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy,

10 nitro, cyano, amino, un groupe NR7R8, COOR, CONR7R8, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, S(O)<sub>m</sub>-NR7R8, un groupe aryle, le groupe aryle pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, NR7R8, OR, nitro, cyano, COOR, CONR7R8, S(O)<sub>m</sub>NR7R8,

15 R3 représente un groupe trifluorométhyle,

R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, ou bien R4 et R5 forment avec l'atome de carbone qui les porte un cycle saturé contenant de 3 à 6 atomes de carbone et contenant éventuellement de 0 à 1 hétéroatome choisi parmi O, N ou S,

R6 représente un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un

20 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, nitro, amino, un groupe NR7R8, COOR, un groupe aryle, un groupe NR7(SO<sub>2</sub>)R8 ou CONR7R8,

R, R7 et R8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe aryle, aryle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylène, ou bien R7 et R8 peuvent

25 former avec l'atome qui les porte un cycle saturé, partiellement insaturé ou insaturé, contenant de 5 à 7 atomes de carbone et contenant éventuellement en plus un hétéroatome choisi parmi O, N ou S(O)<sub>m</sub>,

m représente un nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1 ou 2 et n représente un nombre entier pouvant prendre les valeurs 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,

30 le carbone portant le groupe benzyle substitué par R2 est de configuration absolue S, le carbone portant le groupe hydroxyle est de configuration absolue R.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères.

35 Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des

acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

- 5 Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvates, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvates font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- 10 -  $C_tC_z$ , où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 10, une chaîne ou un cycle carboné pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple  $C_1C_3$  peut caractériser une chaîne carbonée ayant de 1 à 3 atomes de carbone;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
  - un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples,
- 15 on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, méthylcyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
  - un groupe alkylène : un groupe aliphatique divalent saturé, linéaire ou ramifié. A titre
- 20 d'exemple un groupe  $C_{1-3}$ -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, telle que un méthylène ( $-CH_2-$ ), un éthylène ( $-CH_2CH_2-$ ), un 1-méthyléthylène ( $-CH(CH_3)CH_2-$ ), un propylène ( $-CH_2CH_2CH_2-$ );
- un groupe haloalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène. A titre d'exemples, on peut citer les groupes  $CF_3$ ,
- 25  $CH_2CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$  ;
- un groupe haloalcoxy : un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène. A titre d'exemples, on peut citer les groupes  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCCl_3$  ;
  - un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou
- 30 ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques;
- un groupe alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations acétyléniques;
  - un groupe alcoxy : un radical  $-O$ -alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 35 - un groupe aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 6 et 14 atomes de carbone. A titre d'exemple de groupe aryle, on peut citer phényle ou naphthyle;
- les atomes de soufre et d'azote peuvent être présents à l'état oxydé (N-oxide,

sulfoxide, sulfone).

Dans les différents groupes tels que définis ci-dessous, les groupes R1 à R6, lorsqu'ils ne sont pas définis, ont les mêmes définitions que celles mentionnées ci-dessus.

5

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

R1 représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle.

10

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un second groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

R1 représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

15

R2, R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène.

La combinaison des groupes un et deux tels que définis ci dessus fait également partie de l'invention.

20 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer le composé suivant :

- N-[(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépine-7-carboxamide et son chlorhydrate (1 :1).

25

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Pg un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2<sup>nd</sup> Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 1991.

30

On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur

35

préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

Dans les schémas qui suivent, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de  
5 préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

Les abréviations et symboles utilisés pour la description des procédés de synthèse et pour la description des composés sont les suivants:

- 10 - BOC pour *tert*-butoxycarboxylate,
- DCC pour dicyclohexylcarbodiimide,
- DMF pour diméthylformamide,
- EDAC pour (1-éthyl-3,3-diméthylaminopropyl)carbodiimide,
- NMP pour N-méthyl-2-pyrrolidone,
- 15 - PyBOP pour hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium,
- THF pour tétrahydrofurane.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

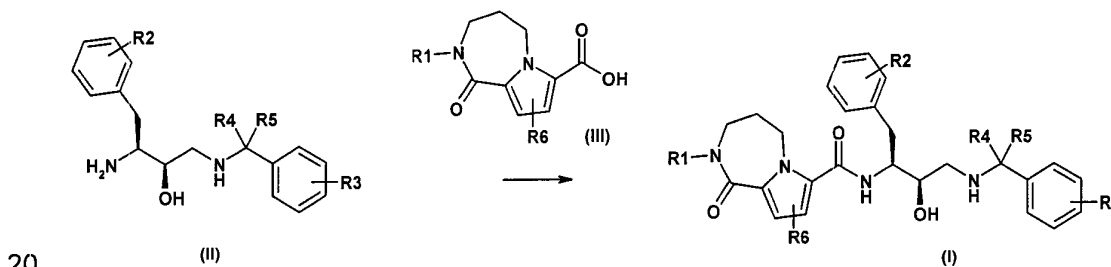
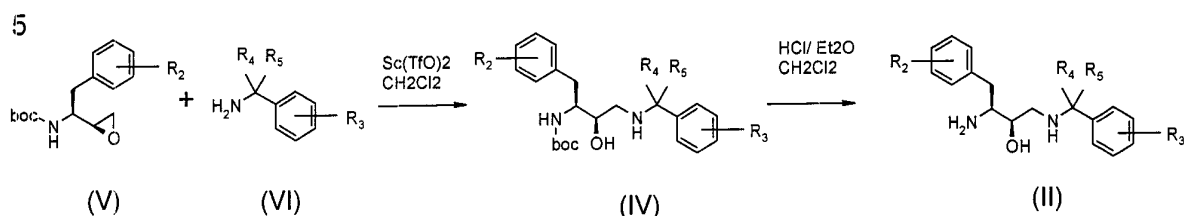


Schéma 1

Le composé de formule générale (I) peut être préparé par condensation de la fonction amine du composé de formule générale (II), dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis dans la  
25 formule générale (I), sur la fonction acide carboxylique du composé de formule générale (III), dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que définis dans la formule générale (I). Cette réaction est opérée en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon par exemple) et en utilisant des agents classiques de couplage d'une fonction acide avec une fonction amine tels que la DCC, le PyBOP, l'EDAC, dans des solvants tels que le dichlorométhane, le THF, l'éther ou le  
30 chloroforme à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Le composé de formule générale (II), dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis dans la formule générale (I), peut être préparé à partir du composé de formule générale (IV), dans

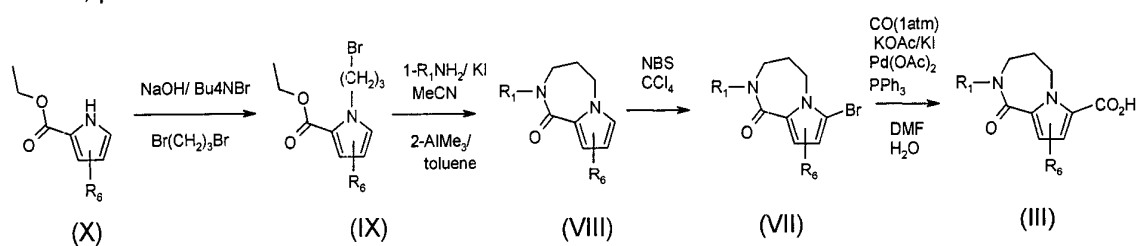
laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis dans la formule générale (I), par déprotection de l'amine primaire par action d'un acide (acide chlorhydrique par exemple) en solution dans un solvant ou un mélange de solvant étheré (diéthyléther par exemple) et/ou chloré (dichlorométhane par exemple), selon le procédé illustré par le schéma 2 qui suit.



## 10 Schéma 2

Le composé de formule générale (IV), dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que précédemment décrits, peut être préparé par mise en réaction d'un dérivé de benzylamine de formule générale (VI), dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis dans la formule générale (I) avec un oxirane de formule générale (V), dans laquelle R<sub>2</sub> est tel que défini dans la formule générale (I) en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon par exemple), dans un solvant chloré (dichlorométhane par exemple) et en présence d'un acide de Lewis comme par exemple le triflate de scandium.

20 Les composés de formule générale (III), dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que précédemment décrits, peuvent être obtenus selon le procédé du schéma 3 qui suit.



## Schéma 3

25

Les composés de formule générale (III) peuvent être préparés par mise en réaction du composé de formule générale (VII) avec du monoxyde de carbone, avec ou sans ions acétate (de potassium ou de sodium), avec ou sans iodure alcalin (iodure de sodium ou de potassium par exemple), en présence d'un catalyseur au palladium (acétate de palladium par exemple), d'une phosphine (triphénylphosphine par exemple) en solution dans un solvant organique (diméthylformamide par exemple) et en présence d'eau. La réaction a lieu à une température comprise entre 20°C et celle du reflux du solvant.

Le dérivé halogéné de formule générale (VII), dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que

précédemment décrits, peut être préparé à partir du dérivé de formule générale (VIII), par réaction avec un agent d'halogénéation telle la *N*-bromosuccinimide dans un solvant chloré (tétrachlorure de carbone par exemple).

Le dérivé bicyclique de formule générale (VIII) peut être préparé par aminolyse du composé de  
5 formule générale de formule (IX) avec une amine de formule générale  $R_1-NH_2$ . Cette réaction est réalisée en présence ou non d'ions iodures (iodure de potassium ou de sodium par exemple) et en solution dans un solvant organique (acétonitrile, diméthylformamide, éthanol, NMP, éther, THF, dioxane, toluène par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. Le dérivé aminé obtenu intermédiairement est ensuite cyclisé  
10 en présence d'un agent de cyclisation (le triméthylaluminium par exemple) en solution dans un solvant organique (toluène par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Le composé de formule générale (IX) peut être préparé à partir du dérivé du pyrrole-2-carboxylate d'éthyle de formule générale (X), par une réaction de monoalkylation, par action du  
15 1,3-dibromopropane. Cette alkylation est réalisée avec une base telle que le carbonate de césium, le carbonate de potassium, le phosphate de potassium, le *t*-butylate de potassium, la soude, l'hydruure de sodium et dans des solvants tels que l'éthanol, le DMF, la NMP, l'éther, le THF, le dioxane, l'acétonitrile, le toluène ou par transfert de phase en présence d'un agent tel que le chlorure de tétrabutylammonium dans le dichlorométhane ou le dichloroéthane en  
20 présence d'eau, ou encore dans le benzène.

Les produits de formule (I), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, pour obtenir des produits de formule (I) ou être transformés en d'autres produits de formule (I), à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- 25 a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
- b) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- d) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, cétone ou acide,
- e) une réaction de réduction de fonction acide, aldéhyde ou cétone en fonction alcool,
- 30 f) une réaction d'amination réductrice d'une fonction aldéhyde ou cétone,
- g) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
- h) une réaction d'oxydation d'un thioéther en sulfone ou sulfoxyde,
- i) une réaction d'alkylation d'un sulfonamide,
- j) une réaction de déshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle,
- 35 k) une réaction de déshydrohalogénéation d'un dérivé halogéné,
- l) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe alcényle ou alkyle,



- m) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé halogéné et d'un dérivé organométallique tel que stannique ou boronique pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyle ou aryle,
- n) une réaction de protection des fonctions réactives,
- 5 o) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- p) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- q) une réaction de dédoublement des formes racémiques en énantiomères, lesdits produits de  
10 formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères,
- r) une réaction de réduction de dérivés nitro en dérivés nitroso ou amino,
- s) une réaction de mono- ou de di-alkylation d'une fonction amine,
- t) une réaction de sulfonylation d'une amine primaire ou secondaire,
- 15 u) une réaction d'acylation d'une fonction amine.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (III). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

- 20 Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues de l'homme du métier, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

L'exemple suivant décrit la préparation d'un composé selon l'invention. Cet exemple n'est pas limitatif et ne fait qu'illustrer la présente invention.

25

La nomenclature des composés ci-après exemplifiés a été établie à l'aide du logiciel ACDLabs® version 10.0.

- 30 Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) ont été effectués à 250 MHz, 300 MHz, 400 MHz ou 500 MHz sur des appareils Brüker (déplacements chimiques ( $\delta$  en ppm) - dans le solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) référencé à 2,50 ppm à la température de 303K). Les abréviations utilisées pour caractériser les signaux sont les suivantes: s = singulet, m = multiplet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet.

35

**Exemple 1 :**

**1.1 : Base** *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépine-7-carboxamide

5 **1.1.1 : 1-(3-bromopropyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle**

5,15 g d'éthyle pyrrole-2-carboxylate, 18 cm<sup>3</sup> de 1,3-dibromopropane, 22 cm<sup>3</sup> de soude concentrée et 11,93 g de bromure de tétrabutylammonium sont agités sous atmosphère inerte pendant 48 h à une température proche de 20°C. 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 80 cm<sup>3</sup> d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec 50 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (5 kPa). Les 50 g d'huile obtenus sont purifiés par chromatographie flash sur silice (colonne : 400 g ; granulométrie : 15-40 µm ; éluant : dichlorométhane 100%). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 9,8 g de 1-(3-bromopropyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle.

• SM-EI: 259<sup>(+)</sup> 79Br = M<sup>(+)</sup>

**1.1.2 : 1-{3-[(1-propylbutyl)amino]propyl}-1*H*-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle**

7 g de 1-(3-bromopropyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle, 9,3 g de 4-aminoheptane, 4,46 g d'iodure de potassium et 140 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile sont agités sous atmosphère inerte pendant 20 h à 70 °C puis refroidis à une température proche de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (5 kPa). 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 100 cm<sup>3</sup> d'eau sont alors ajoutés au résidu de concentration. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 40 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (5 kPa). Le produit obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (colonne : 400 g ; granulométrie : 15-40 µm ; éluant : gradient heptane 75%-acétate d'éthyle 25% à 100% acétate d'éthyle). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 5,87 g de 1-{3-[(1-propylbutyl)amino]propyl}-1*H*-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle.

• SM-EI: 294<sup>(+)</sup> = M<sup>(+)</sup>; 251<sup>(+)</sup> = M<sup>(+)</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

**1.1.3: 2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépin-1-one**

A une température proche de 20°C, 5,85 g de 1-{3-[(1-propylbutyl)amino]propyl}-1*H*-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle sont dissous sous atmosphère inerte, dans 150 cm<sup>3</sup> de toluène. 29,8 cm<sup>3</sup> de solution toluénique 2M de triméthylaluminium sont coulés sur le mélange réactionnel en 5 min. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation pendant 20 h à 100°C puis est refroidi à

une température proche de 20°C. Il est ensuite versé sur 200 g de glace et 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La suspension obtenue est filtrée sur culot de Célite 545. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec 40 cm<sup>3</sup> d'eau, 40 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (5 kPa). Les 4,71 g de produit brut obtenus sont purifiés par chromatographie flash sur silice (colonne : 200 g ; granulométrie : 15-40 µm ; éluant : gradient de dichlorométhane 100% à dichlorométhane 80%-acétate d'éthyle 20%). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,97 g de 2-(1-propyl-butyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépin-1-one.

10 •SM-EI: 248<sup>(+)</sup> = M<sup>(+)</sup>; 249<sup>(+)</sup> = (M+H)<sup>(+)</sup>

#### 1.1.4: 7-bromo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépin-1-one

A une température proche de 20°C, 1,5 g de 2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépin-1-one sont dissous dans 120 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone. 1,075 g de N-bromosuccinimide est ajouté à la solution. L'agitation est maintenue 3 h. Le mélange réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (5 kPa). Le résidu solide obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (colonne : 200 g ; granulométrie : 15-40 µm ; éluant : dichlorométhane 90%-acétate d'éthyle 10%). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,92 g de 7-bromo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépin-1-one.

20 •SM-EI: 326<sup>(+)</sup> <sup>79</sup>Br = M<sup>(+)</sup>

#### 1.1.5 : Acide 1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépine-7-carboxylique

25 Dans un tricol agité et purgé au monoxyde de carbone, 1 g de 7-bromo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazépin-1-one, 25 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 2,5 cm<sup>3</sup> d'eau, 1,14 g d'acétate de potassium, 102 mg d'iodure de potassium, 275 mg d'acétate de palladium et 640 mg de triphénylphosphine sont introduits successivement à une température proche de 20°C. Le mélange réactionnel est soumis à un bullage de monoxyde de carbone puis est chauffé à 100°C pendant 7 h. Il est refroidi à 20°C pour être filtré sur culot de Célite 545. Le filtrat est évaporé à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (5 kPa). Le résidu huileux obtenu est repris dans 40 g de glace et 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Le pH est amené à 10 avec de la soude 5 M. Après décantation, la phase aqueuse est lavée avec 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis filtré sur un culot de Célite 545. Le filtrat est acidifié sous agitation avec une solution d'acide chlorhydrique 5 M (pH=1) puis extrait par 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec 30 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en

chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (5 kPa). Le produit obtenu (1 g) est purifié par chromatographie flash sur silice (colonne : 90 g ; granulométrie : 15-40  $\mu\text{m}$  ; éluant : dichlorométhane 95%- méthanol 5%). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,74 g d'acide 1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépine-7-carboxylique.

• SM-EI: 292<sup>(+)</sup> = M<sup>(+)</sup>

**1.1.6 :** *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépine-7-carboxamide

10 A une suspension de 200 mg d'acide 1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépine-7-carboxylique, 281 mg de chlorhydrate (1 :1) de (2*R*,3*S*)-3-amino-4-phényl-1-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]butan-2-ol, 14 mg d'hydroxybenzo-triazole, 164 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est coulé 0,468 cm<sup>3</sup> de *N,N*-diisopropyléthylamine à une température proche  
15 de 20°C. La solution obtenue est maintenue sous agitation pendant 3 h 30 à 20°C sous atmosphère inerte. 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 15 cm<sup>3</sup> d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel. La phase organique est lavée avec 20 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (5 kPa). Le produit obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice (colonne : 15  
20 g ; granulométrie : 20-40  $\mu\text{m}$  sphérique; éluant : gradient dichlorométhane 95%- méthanol 5% à dichlorométhane 90%- méthanol 10%). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 206 mg de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépine-7-carboxamide.

25 •LC-MS-DAD-ELSD: 611<sup>(+)</sup> = (M-H)<sup>(+)</sup>; 657<sup>(+)</sup> = (M+Ac Formique-H)<sup>(+)</sup>; 613<sup>(+)</sup> = (M+H)<sup>(+)</sup>

## 1.2: Sel

Chlorhydrate (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépine-7-

30 carboxamide

A une température proche de 20°C, 200 mg de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépine-7-carboxamide sont dissous dans 2,5 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. 0,6 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique 4 M dans le dioxane est ajouté en agitant sous argon, à une  
35 température de 5°C. Le mélange réactionnel précipite partiellement. La suspension est alors concentrée sous pression réduite (5 kPa). 3 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique sont ajoutés. La suspension est agitée pendant 15 min puis l'agitation est arrêtée et on ôte le surnageant. Cette opération

est effectuée 2 fois. La dernière suspension est alors concentrée sous pression réduite (5 kPa). On obtient 183 mg de chlorhydrate (1:1) de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-oxo-2-(1-propylbutyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazépine-7-carboxamide sous forme de solide blanc.

- 5 • RMN : 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; de 1,15 à 1,30 (m, 4H) ; 1,44 (m, 4H) ; 1,88 (m, 2H) ; 2,77 (dd, J = 11,0 et 14,0 Hz, 1H) ; 2,87 (m, 1H) ; de 2,96 à 3,17 (m, 4H) ; 3,87 (m, 1H) ; 3,97 (m, 1H) ; 4,17 (m, 1H) ; 4,31 (m, 2H) ; de 4,41 à 4,53 (m, 2H) ; 5,92 (m étalé, 1H) ; 6,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 6,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 7,14 (m, 1H) ; 7,24 (m, 4H) ; 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,96 (s, 1H) ; 8,18 (d, J = 9,0
- 10 Hz, 1H) ; 8,97 (m étalé, 1H) ; 9,32 (m étalé, 1H).
- LC-MS-DAD-ELSD: 611<sup>(-)</sup> = (M-H)<sup>(-)</sup>; 657<sup>(-)</sup> = (M+Ac Formique-H)<sup>(-)</sup>; 613<sup>(+)</sup> = (M+H)<sup>(+)</sup>

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur vis-à-vis de l'activité  $\beta$ -secrétase.

15

Des essais ont consisté à mesurer l'inhibition *in vitro* de l'activité  $\beta$ -secrétase par les composés de l'invention.

L'activité  $\beta$  secrétase mesurée correspond à celle d'une forme recombinante purifiée de l'aspartyl-protéase BACE1 humaine (cette dernière comportant un tag hexa-histidine en C-

20 terminal) produite par expression en cellules de *Drosophila*. L'enzyme purifiée est conditionnée dans du tampon TRIS (18 mM) à pH 7,5 contenant NaCl (0,45 M), MnCl<sub>2</sub> (0,9 mM), CaCl<sub>2</sub> (0,9 mM), alpha D methylmannoside, 10% glycérol, et conservée à -80°C jusqu'à utilisation.

L'activité BACE1 est mesurée d'après le clivage d'un substrat peptidique fluorogénique, appelé FS1, décrit à l'origine par Ermolieff et Coll. (2000, *Biochemistry*, 39, 12450-12456), et basé sur

25 le principe du transfert d'énergie de fluorescence par résonance (FRET); le clivage du peptide FS1 est mesuré d'après l'augmentation du signal fluorescent émis par le groupe EDANS (ou 5-[(2-aminoethyl)amino]-naphthalene-1-sulfonic acid).

L'essai est pratiqué en microplaque 96 puits pour déterminer l'inhibition de l'activité enzymatique par les produits de l'invention. Le substrat FS1 est solubilisé à une concentration

30 de 1 mM dans 100% diméthylsulfoxyde (DMSO) et stocké à -20°C jusqu'à utilisation. Les dilutions des produits à tester sont préparées en DMSO à partir de solution stock à 10 mM. Les produits de l'invention, aux concentrations finales de 0,003 à 10  $\mu$ M, sont incubés à 37°C avec le substrat FS1 (concentration finale de 5  $\mu$ M) et l'enzyme purifiée (concentration finale de 10 nM), dans du tampon acétate de sodium (0,1 M) pH 4.5 contenant 0,02% de détergent CHAPS

35 et 200 mM NaCl pendant 45 minutes. Le pourcentage final de DMSO n'excède pas 7%. Lorsque l'incubation est terminée, la fluorescence est mesurée dans un spectrofluorimètre, aux

longueurs d'onde d'excitation de 355 nM et d'émission de 509 nM. Pour chaque concentration de produit testée, le signal fluorescent est comparé au signal maximal obtenu lorsque le substrat FS1 est uniquement incubé avec l'enzyme.

- 5 L'activité inhibitrice des produits de l'invention est alors évaluée par la mesure de  $CI_{50}$  (concentration de produit donnant 50% d'inhibition de l'activité enzymatique) à l'aide d'une analyse par régression non-linéaire (applicatif informatique Xlfit, IDBS™).

Les  $CI_{50}$  sont comprises entre 0,1 et 5  $\mu$ M.

- 10 Par exemple, le composé n° 1 a montré une  $CI_{50}$  de 1,40  $\mu$ M.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice vis-à-vis de l'activité de la  $\beta$ -secrétase.

- 15 Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs de la production d'A $\beta$ .

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).

20

- Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies associées à la production de peptide A $\beta$ , parmi lesquelles on peut citer les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, la maladie de Creutzfeld-Jacob, le syndrome de Down, la démence à  
25 corps de Lewy, la démence sénile, la démence fronto-temporale, l'amyloïdose cérébrale et systémique, le « mild cognitive impairment », l'angiopathie cérébrale amyloïde, les troubles primaires et secondaires de la mémoire, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, les neuropathies périphériques, les neuropathies diabétiques, la migraine, les troubles de l'humeur, la dépression, l'anxiété, les désordres vasculaires tels que l'athérosclérose,  
30 l'ischémie cérébro-vasculaire, les tumeurs et les troubles de la prolifération cellulaire.

- Ces médicaments trouvent en particulier leur emploi dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le syndrome de Down, la démence à corps de Lewy, la démence sénile, la démence fronto-  
35 temporale, l'amyloïdose cérébrale et systémique, le « mild cognitive impairment », l'angiopathie cérébrale amyloïde, les troubles primaires et secondaires de la mémoire, l'ischémie cérébro-vasculaire.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

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

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

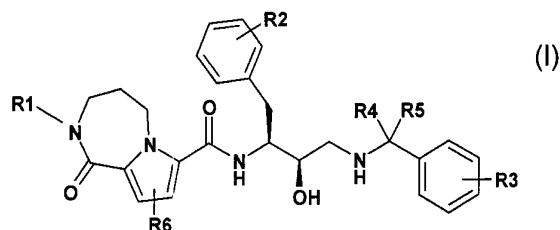
A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvates.

**REVENDEICATIONS****1. Composé répondant à la formule (I)**

5



10 dans laquelle :

R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-Z-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel Z représente un hétéroatome choisi parmi O, N et S(O)<sub>m</sub>, ou bien R1 représente un groupe COOR, S(O)<sub>m</sub>R, un aryle ou un aralkyle ; les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-Z-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, aryle ou aralkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, nitro, cyano, OR, COOR, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, S(O)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,

R2 représente un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-Z-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans lequel Z représente un hétéroatome choisi parmi O, N et S(O)<sub>m</sub>, ou bien R2 représente un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, nitro, cyano, amino, un groupe NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, un groupe aryle, le groupe aryle pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, OR, nitro, cyano, COOR, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, S(O)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,

R3 représente un groupe trifluorométhyle,

R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, ou bien R4 et R5 forment avec l'atome de carbone qui les porte un cycle saturé contenant de 3 à 6 atomes de carbone et contenant éventuellement de 0 à 1 hétéroatome choisi parmi O, N ou S,

R6 représente un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, nitro, amino, un groupe NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR, un groupe aryle, un groupe NR<sub>7</sub>(SO<sub>2</sub>)R<sub>8</sub> ou CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,

R, R7 et R8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe aryle, aryle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylène, un groupe COR, ou bien R7



et R8 peuvent former avec l'atome qui les porte un cycle saturé, partiellement insaturé ou insaturé, contenant de 5 à 7 atomes de carbone et contenant éventuellement en plus un hétéroatome choisi parmi O, N ou S(O)<sub>m</sub>,

m représente un nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1 ou 2 et n représente un  
5 nombre entier pouvant prendre les valeurs 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,

le carbone portant le groupe benzyle substitué par R2 est de configuration absolue S,

le carbone portant le groupe hydroxyle est de configuration absolue R, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

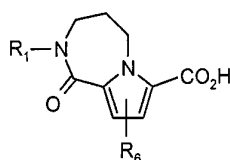
10 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R1 représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

15 3. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que R1 représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

R2, R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

20 4. Composé de formule (III)



(III)

dans laquelle R1 et R6 sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

25 5. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).

30 6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvate de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de toute maladie dans laquelle l'activité beta-sécrétase est impliquée.

5           8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, la maladie de Creutzfeld-Jacob, le syndrome de Down, la démence à corps de Lewy, la démence sénile, la démence fronto-temporale, l'amyloïdose cérébrale et systémique, le « mild cognitive impairment », l'angiopathie  
10 cérébrale amyloïde, les troubles primaires et secondaires de la mémoire, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, les neuropathies périphériques, les neuropathies diabétiques, la migraine, les troubles de l'humeur, la dépression, l'anxiété, les désordres vasculaires tels que l'athérosclérose, l'ischémie cérébro-vasculaire, les tumeurs et les troubles de la prolifération cellulaire.

15

9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le syndrome de Down, la démence à corps de Lewy, la démence sénile, la démence fronto-temporale, l'amyloïdose cérébrale et systémique, le « mild  
20 cognitive impairment », l'angiopathie cérébrale amyloïde, les troubles primaires et secondaires de la mémoire, l'ischémie cérébro-vasculaire.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

FA 698379  
FR 0705498

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	WO 2004/094430 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; DEMONT EMMANUEL HUBERT [GB]; REDSHAW SALLY [GB];) 4 novembre 2004 (2004-11-04) * revendications 1-8; exemples 2,6,11,12,27,28,43,48,50-52,56,95 * -----	1,5-9	C07D487/04 C07D243/08 C07D207/36 A61K31/551 A61P25/00  DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)  C07D
A	WO 2006/103088 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; DEMONT EMMANUEL HUBERT [GB]; REDSHAW SALLY [GB];) 5 octobre 2006 (2006-10-05) * revendications 1-16; exemple 2 * -----	1,5-9	
A	WO 2005/058915 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; REDSHAW SALLY [GB]; DEMONT EMMANUEL HUBERT [GB];) 30 juin 2005 (2005-06-30) * abrégé; revendications 1-8 * -----	1,5-9	
A	EP 1 477 490 A (TEIJIN LTD [JP]) 17 novembre 2004 (2004-11-17) * page 113, alinéa 140; revendications 1,47 * -----	1,4-9	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
29 février 2008		Rufet, Jacques	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>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</p>		<p>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 ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0705498 FA 698379**

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 29-02-2008

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
WO 2004094430 A	04-11-2004	AU 2004232475 A1	04-11-2004
		BR PI0409622 A	18-04-2006
		CA 2523291 A1	04-11-2004
		CN 1809573 A	26-07-2006
		EP 1620438 A1	01-02-2006
		IS 8135 A	21-11-2005
		JP 2006524206 T	26-10-2006
		KR 20050111797 A	28-11-2005
		MA 27674 A1	01-12-2005
		MX PA05011365 A	28-11-2005
US 2006229302 A1	12-10-2006		
-----			
WO 2006103088 A	05-10-2006	AUCUN	
-----			
WO 2005058915 A	30-06-2005	AU 2004299231 A1	30-06-2005
		BR PI0417476 A	08-05-2007
		CA 2549072 A1	30-06-2005
		CN 1914214 A	14-02-2007
		EP 1692143 A1	23-08-2006
		JP 2007513913 T	31-05-2007
		KR 20060121164 A	28-11-2006
		US 2007073060 A1	29-03-2007
-----			
EP 1477490 A	17-11-2004	AU 2003211428 A1	09-09-2003
		BR 0307588 A	01-02-2005
		CA 2477117 A1	28-08-2003
		CN 1646535 A	27-07-2005
		WO 03070730 A1	28-08-2003
		MX PA04007961 A	26-11-2004
		US 2005171094 A1	04-08-2005
-----			