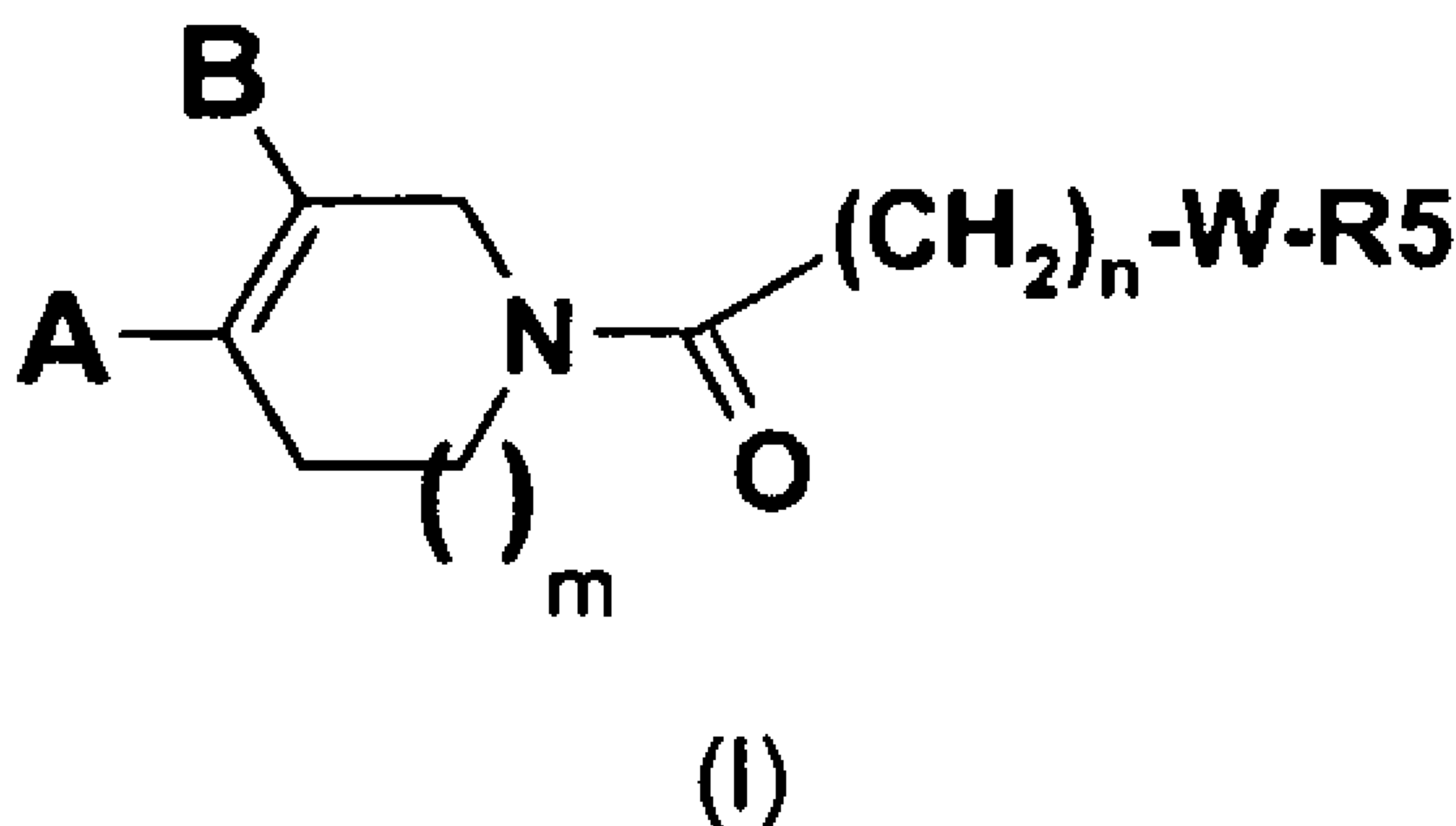




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2009/06/12
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2009/12/17
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2016/08/23
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2010/12/10
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2009/051118
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2009/150388
(30) Priorité/Priority: 2008/06/13 (FR0803299)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 471/08* (2006.01),
A61K 31/529 (2006.01), *A61P 25/00* (2006.01),
A61P 29/00 (2006.01), *A61P 35/00* (2006.01),
C07D 487/08 (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
BARONI, MARCO, FR;
BONO, FRANCOISE, FR;
DELBARY-GOSSART, SANDRINE, FR
(73) Propriétaire/Owner:
SANOFI-AVENTIS, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE (PIPERAZINYL PONTE)-1-ALCANONE ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE P75
(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF (BRIDGED PIPERAZINYL)-1-ALCANONE AND USE THEREOF AS P75 INHIBITORS



(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne les dérivés de ((phényl)-3,6-dihydropyridin-1 yl)-(pipérazinyl ponté)-1 -alcanone et ((phényl)-2,5-dihydro-pyrrol-1 yl)-(pipérazinyl ponté)-1 - alcanone, de formule générale (I) dans laquelle A, B, m, W, n, et R5 sont tels que définis dans la revendication 1, ainsi que leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/150388 A1

(43) Date de la publication internationale
17 décembre 2009 (17.12.2009)

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/08 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051118

(22) Date de dépôt international :
12 juin 2009 (12.06.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0803299 13 juin 2008 (13.06.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BARONI, Marco** [IT/FR]; C/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BONO, Françoise** [FR/FR]; C/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). **DELBARY-GOSSART, Sandrine** [FR/FR]; C/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : **MERLIER, Josiane**; C/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

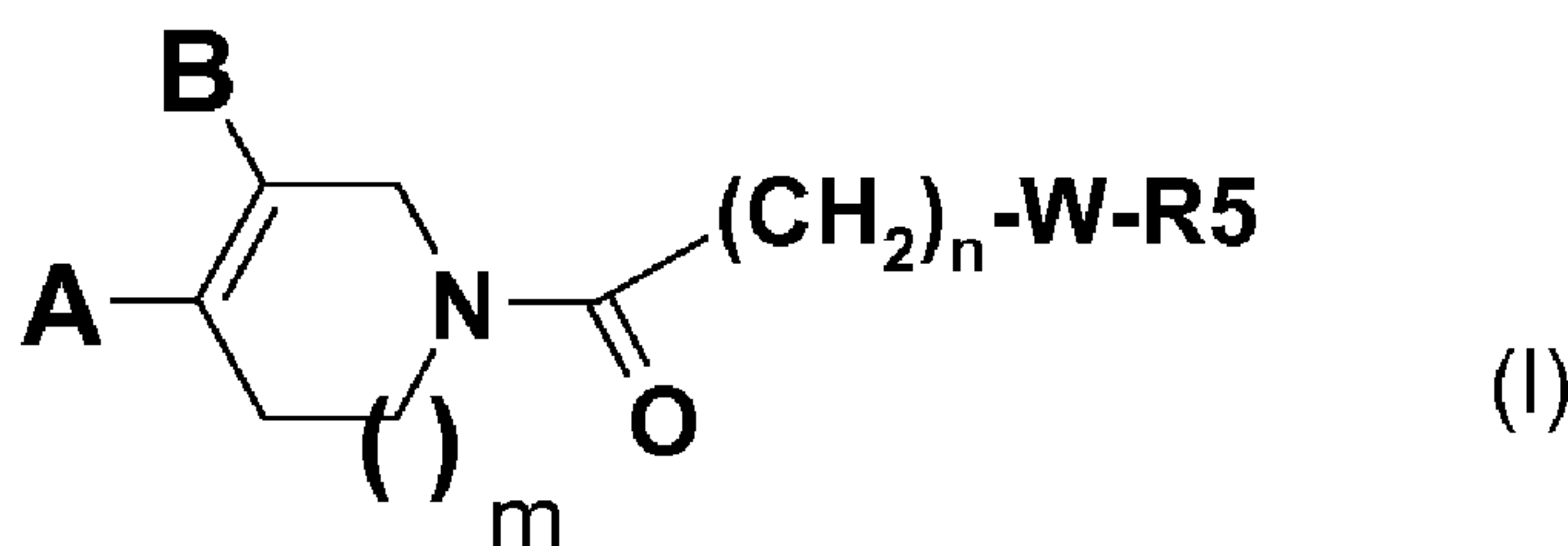
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(54) Title : NOVEL DERIVATIVES OF (BRIDGED PIPERAZINYL)-1-ALCANONE AND USE THEREOF AS P75 INHIBITORS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE (PIPERAZINYL PONTE)-1-ALCANONE ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE p75



(57) Abstract : The invention relates to derivatives of ((phenyl)-3,6-dihydropyridin-1 yl)- (bridged piperazinyl)-1 -alkanone and ((phenyl)-2,5-dihydro-pyrrol-1 yl)-(bridged piperazinyl)-1 - alkanone derivatives of the general formula (I) where A, B, m, W, n, and R5 are such as defined in Claim 1, to a method for preparing the same, and to the therapeutic application thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne les dérivés de dérivés de ((phényl)-3,6-dihydropyridin-1 yl)- (pipérazinyl ponté)-1 -alcanone et ((phényl)-2,5-dihydro-pyrrol-1 yl)-(pipérazinyl ponté)-1 - alcanone, de formule générale (I) dans laquelle A, B, m, W, n, et R5 sont tels que définis dans la revendication 1, ainsi que leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

WO 2009/150388 A1

NOUVEAUX DERIVES DE (PIPERAZINYL PONTE)-1-ALCANONE ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE p75

La présente invention a pour objet des dérivés de dérivés ((phényl)-3,6-
5 dihydropyridin-1yl)-(pipérazinyl ponté)-1-alcanone et ((phényl)-2,5-dihydro-pyrrol-1yl)-
(pipérazinyl ponté)-1-alcanone, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés selon la présente invention présentent une affinité pour le
récepteur p75^{NTR} des neurotrophines.

Les neurotrophines appartiennent à une famille de protéines ayant notamment
10 pour effet biologique la survie et la différenciation cellulaires.

Le récepteur p75^{NTR}, récepteur de toutes les neurotrophines, est une
glycoprotéine transmembranaire de la famille du récepteur du facteur de nécrose
tumorale (TNF, de l'anglais Tumor Necrosis Factor) (W. J. Friedman et L. A. Greene,
Exp. Cell. Res., 1999,253, 131-142). Le récepteur p75^{NTR} est exprimé dans plusieurs
15 types cellulaires, et plusieurs fonctions biologiques lui sont attribuées : d'une part, la
modulation de l'affinité des neurotrophines pour les récepteurs tyrosine kinase (trk) ;
d'autre part, en l'absence de trk, une induction d'un signal de mort cellulaire par
apoptose. Par ailleurs, les précurseurs des neurotrophines, les proneurotrophines
sont capables de se fixer sur p75^{NTR} avec une haute affinité, et sont considérés
20 comme de puissants inducteurs de l'apoptose dépendant de p75^{NTR} dans les
neurones et certaines lignées cellulaires.

Au niveau du système nerveux central, de nombreux travaux montrent que
l'apoptose intervient dans plusieurs pathologies comme la sclérose latérale
amyotrophique, la sclérose en plaques, les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et
25 d'Huntington et les maladies à prion. P75^{NTR} est également connu pour être
surexprimé dans différents types de maladies neurodégénératives comme la maladie
d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique (ALS) (Longo F. M. et al., Curr.
Alzheimer Res. 2007;4: 503-506; Lowry K.S. et al., Amyotroph. Lateral. Scler. Other.
Motor. Neuron. Disord. 2001; 2:127-34).

30 Des résultats suggèrent que p75^{NTR} peut jouer un rôle prépondérant dans les
mécanismes conduisant à la mort neuronale par apoptose post-ischémie (P. P. Roux
et al., J. Neurosci., 1999, 19, 6887- 6896).

Des résultats (V. Della-Bianca et al., J. Biol. Chem., 2001, 276 : 38929-33),
(S. Rabizadeh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994,91, 10703-10706) supportent

l'hypothèse selon laquelle $p75^{NTR}$ jouerait un rôle important dans la mort neuronale induite par la protéine prion infectieuse (encéphalopathie spongiforme transmissible) ou par la protéine beta Amyloïde (maladie d'Alzheimer).

Le récepteur $p75^{NTR}$ est également associé au récepteur Nogo et impliqué dans la signalisation des effets inhibiteurs de ces protéines de la myéline vis-à-vis de la croissance axonale. De ce fait, le récepteur $p75^{NTR}$ joue un rôle majeur dans la régulation de la plasticité neuronale et dans les interactions neurones-glie et représente ainsi une cible thérapeutique de choix pour promouvoir la régénération nerveuse.

10

Au-delà du système nerveux et des maladies neurodégénératives, il a été suggéré que $p75^{NTR}$ pouvait jouer un rôle dans des maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose et l'ischémie du myocarde (M. L. Bochaton-Pialat et al., Am. J. Pathol., 1995,146, 1-6 ; H. Perlman, Circulation, 1997,95, 981-987). Des travaux récents montrent une augmentation de l'expression de $p75^{NTR}$ et des neurotrophines, et une apoptose massive dans des lésions d'athérosclérose.

Plusieurs études suggèrent également que $p75^{NTR}$ est un médiateur de l'inflammation (Rihl M. et al., Ann. Rheum. Dis. 2005; 64(11):1542-9 ; Raychaudhuri S.P. et al., Prog. Brain. Res. 2004;146: 433-7, Tokuoka S. et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 134: 1580–1586).

$P75^{NTR}$ joue également un rôle critique dans la biologie tumorale.

De nombreux composés sont connus pour interagir avec le système $trkA/NGF/p75^{NTR}$ ou pour posséder une activité de type NGF (facteur de croissance neuronale, de l'anglais nerve growth factor). Ainsi la demande de brevet WO 00/59893 décrit des dérivés de pyrimidines substituées qui présentent une activité de type NGF et/ou qui augmentent l'activité du NGF sur les cellules PC12.

La demande de brevet WO03/104225 décrit des composés qui présentent une affinité pour les récepteurs $P75^{NTR}$. Ces composés sont fortement métabolisés et présentent de forts pourcentages d'inhibition du gène hERG (the human Ether à go-go Related Gene).

Le gène hERG code pour la protéine $K_v11.1$. d'un canal ionique à potassium.

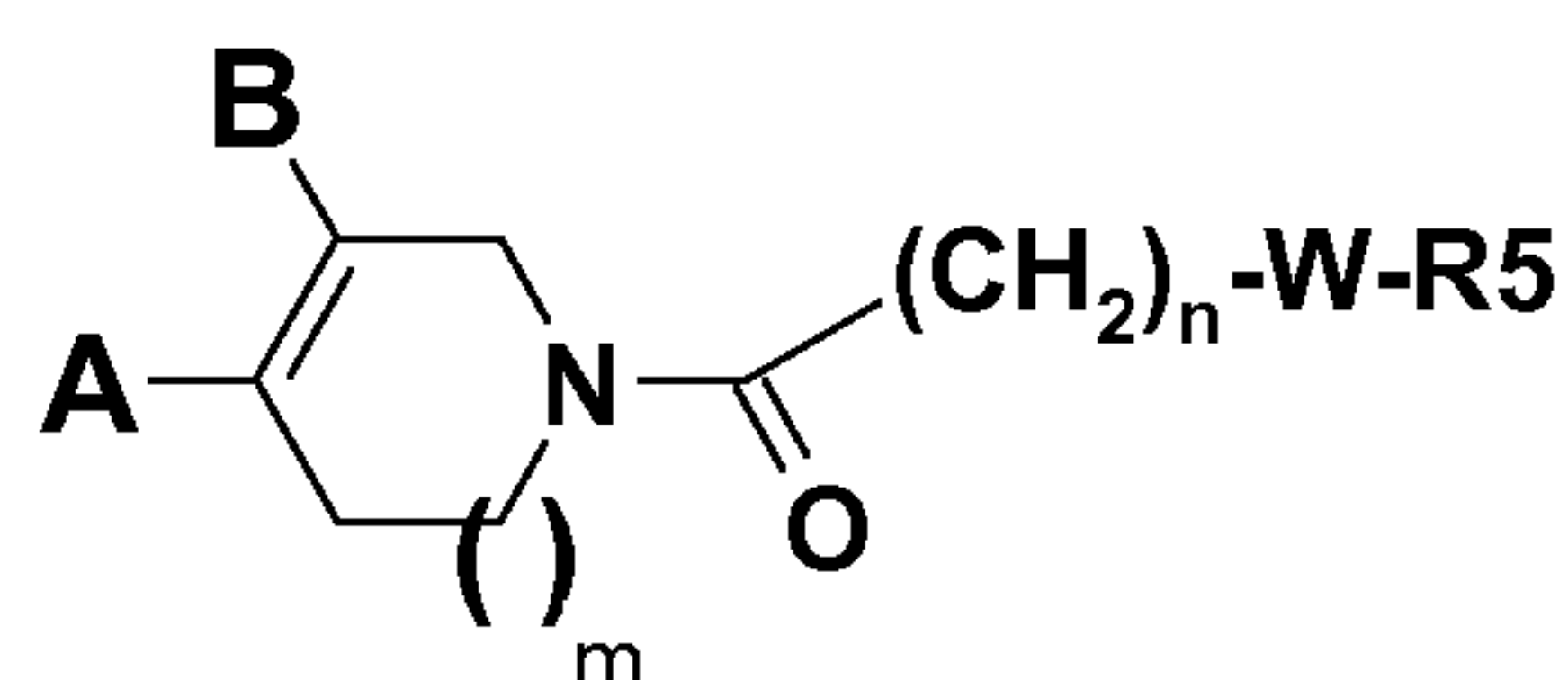
Cette protéine est connue du fait de sa contribution à l'activité électrique du cœur. Quand la capacité du canal à conduire le courant électrique à travers la membrane cellulaire est inhibée par l'action de médicaments, il peut aboutir à un trouble potentiellement fatal appelé le QT syndrome. Un certain nombre de médicaments ont inhibé cette protéine, créant un risque concomitant de mort subite comme un effet secondaire indésirable. Ceci a fait de l'inhibition hERG une question centrale tant dans la régulation des médicaments que dans leur développement (Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (March 2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". *Nature* 440 (7083): 463–9).

10

La présente invention a pour objet des nouveaux composés qui présentent une affinité pour les récepteurs P75^{NTR} et qui ne présentent pas les inconvénients de forte métabolisation et de forte inhibition hERG des composés de l'art antérieur. Elle présente donc un avantage pour le développement de nouveaux médicaments.

15

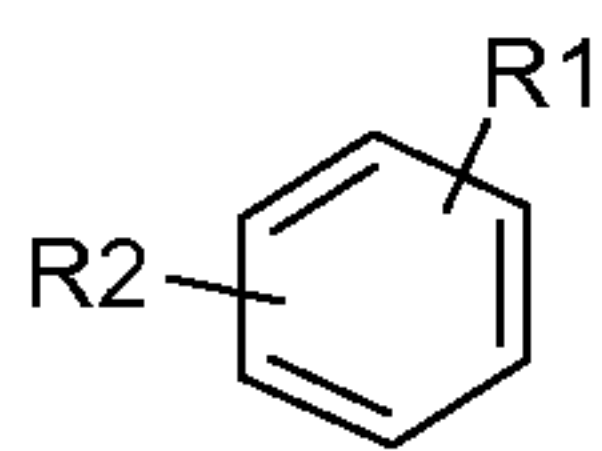
La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- m représente 0 ou 1 ;

- A représente :

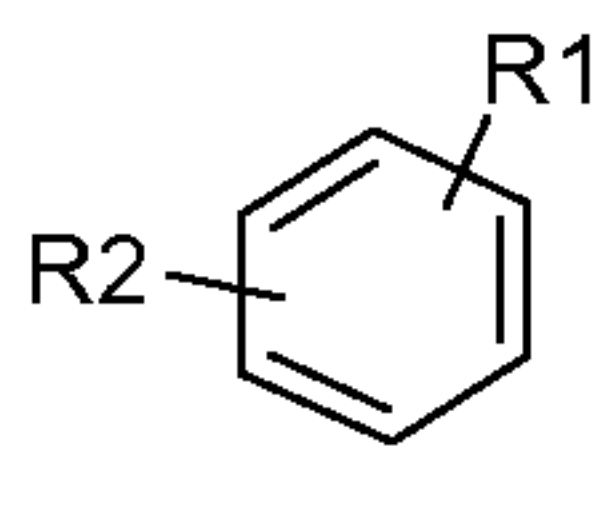


20

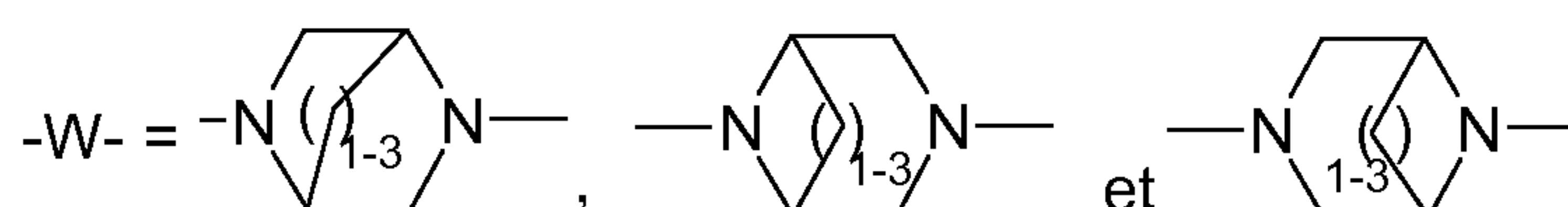
et B représente un atome d'hydrogène

ou

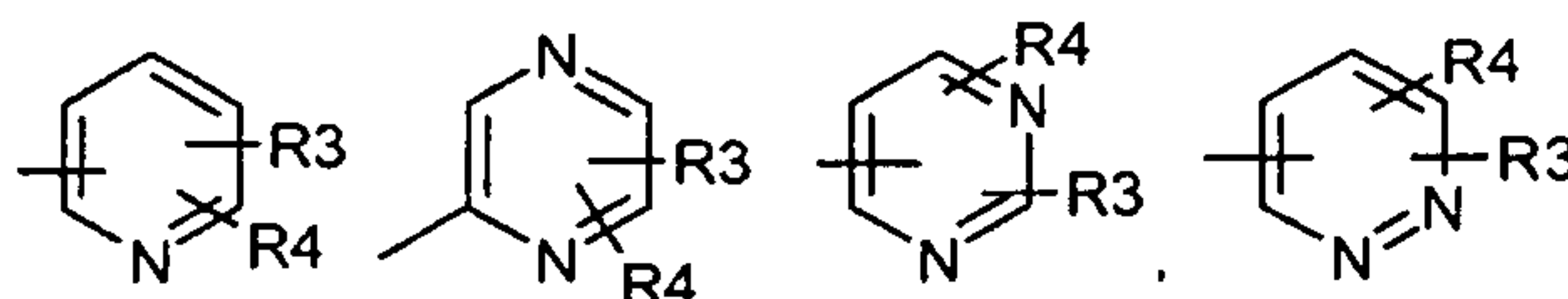
A représente un atome d'hydrogène et B représente :



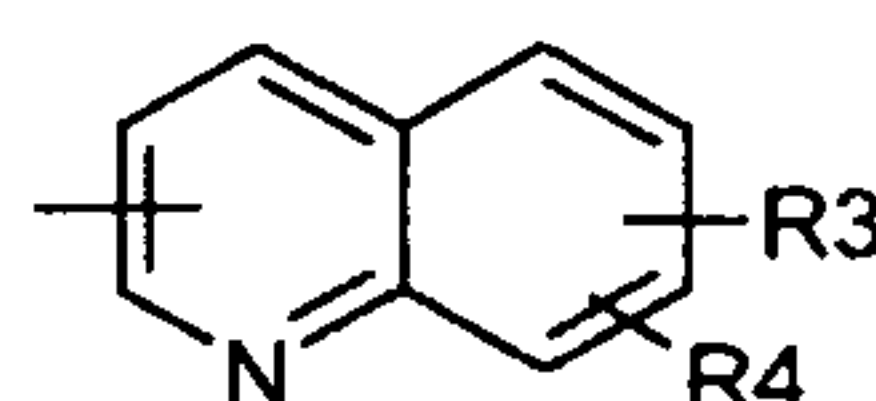
25 - W- est un hétérocycle azoté choisi parmi :



- 1-3 représente 1, 2 ou 3 ;
 - n représente 1 ou 2 ;
 - R1 représente un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe (C1-C4)alkoxy ou un radical trifluorométhoxy ;
- 5 - R2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe (C1-C4)alkoxy, un radical trifluorométhoxy, un groupe COOR ou un groupe CONH₂ ;
- R5 représente un groupe de formule :



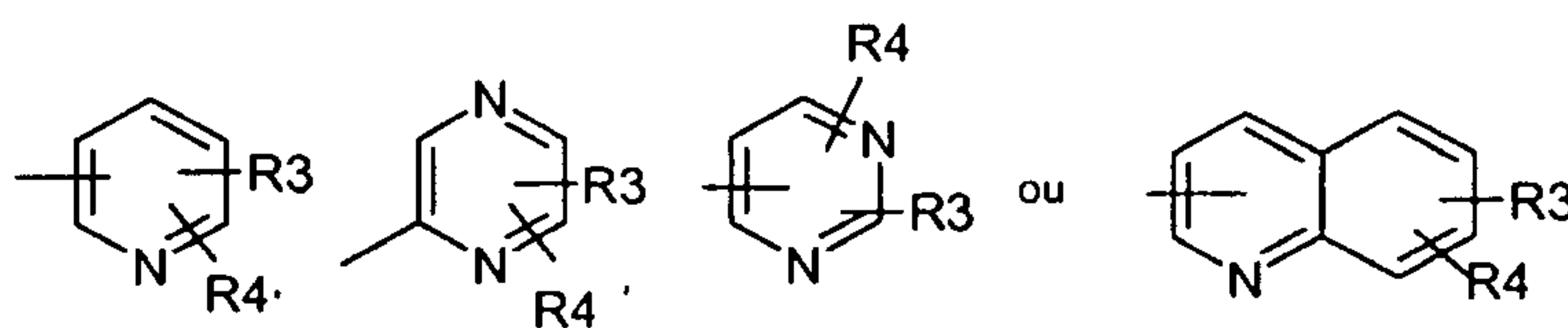
ou



- 10 dans lesquels R3 et R4 situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe cyano, un groupe COOH, COOalkyle, CONH₂, CONR₆R₇ ou NHCOR ;
- R, R6 et R7 représentent indépendamment un groupe C1-C6 alkyle.

- 15 Par exemple, R2 est un atome d'hydrogène, un radical trifluorométhyle, un groupe COOR ou un groupe CONH₂; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Selon un autre exemple, R5 représente un groupe de formule :



- 20 où R3 et R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un radical trifluorométhyle, CONH₂, COOH ou NHCOCH₃; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4a

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

5 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.

10

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

- 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, on peut citer un groupe C1-4 alkyle pouvant représenter un méthyle,

15

5

éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle ;

- un groupe fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;

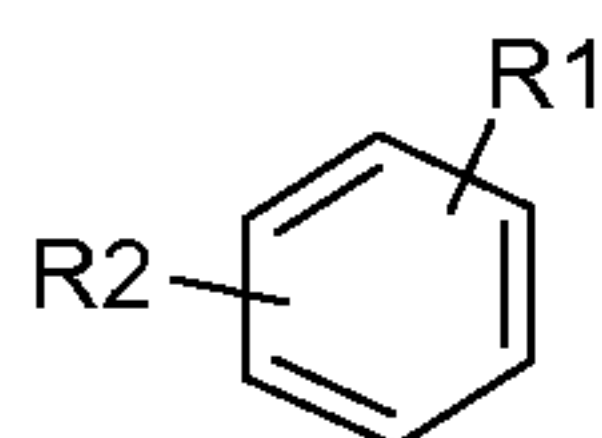
- un groupe perfluoroalkyle : un groupe alkyle dont tous les atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor, par exemple trifluoroalkyle ;

- un groupe alcoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un autre groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle :

- m représente 0 ou 1 ;

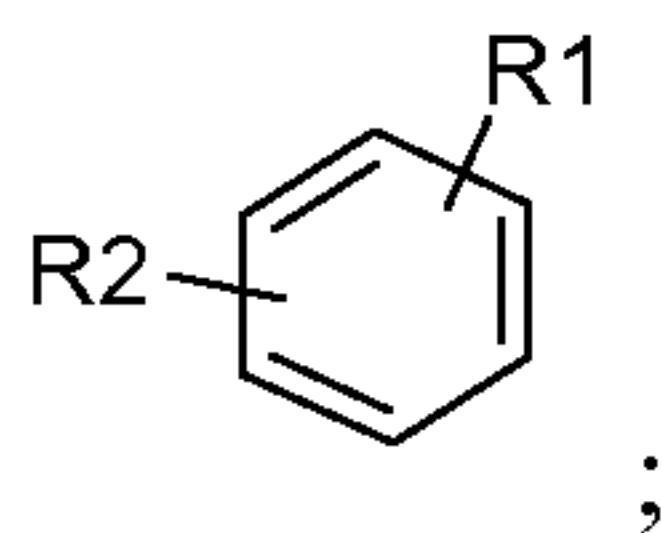
- A représente :



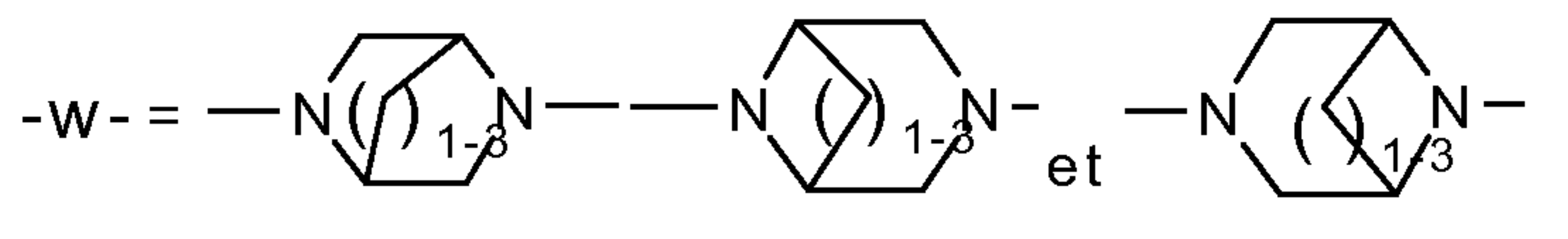
et B représente un atome d'hydrogène

15 ou

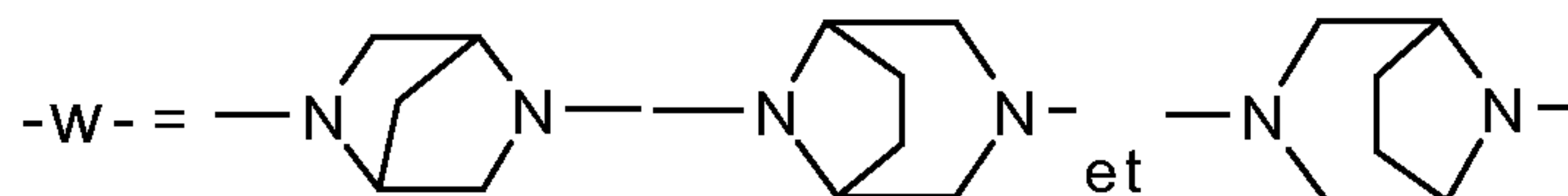
A représente un atome d'hydrogène et B représente :



20 - W est un groupe de formule :



ou bien



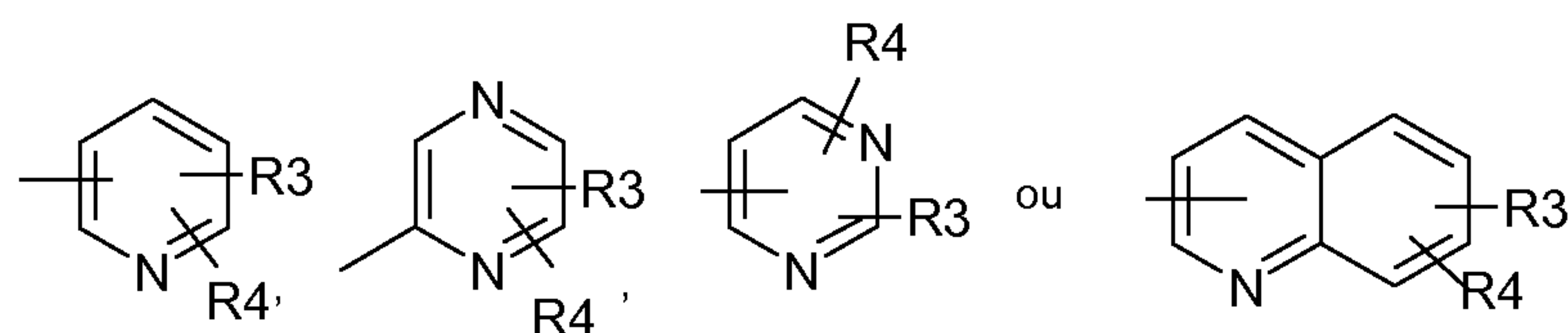
- n = 1 ou 2; ou bien n = 1 ;

25 - R1 est un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle;

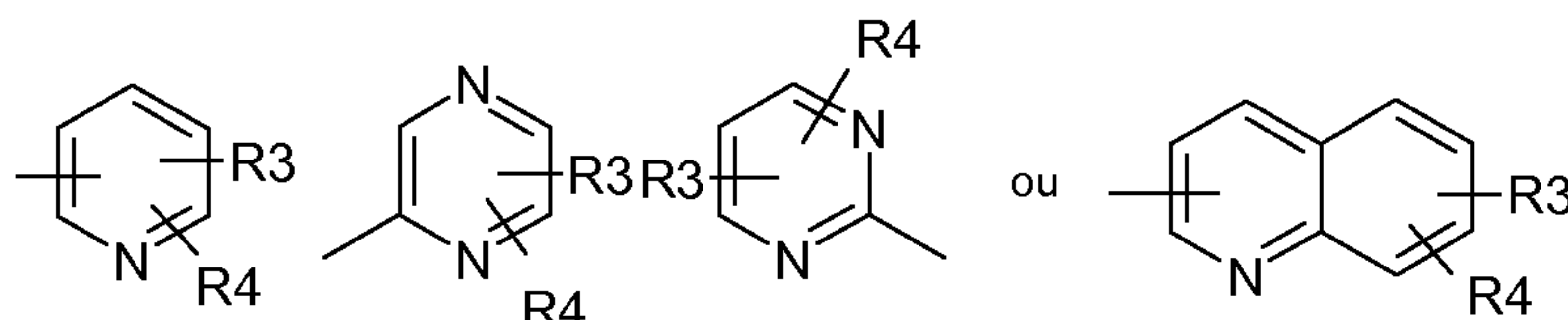
- R2 est un atome d'hydrogène, un radical trifluorométhyle, un groupe COOR ou un groupe CONH2;

- R5 représente un groupe de formule :

6



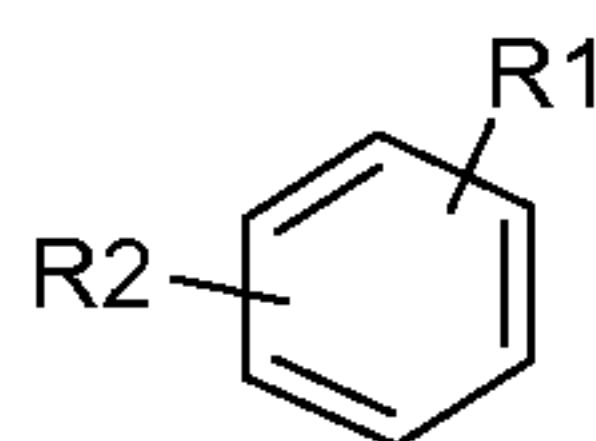
- R3 ou R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un radical trifluorométhyle, CONH₂, COOH ou NHCOCH₃; ou bien



5 - R3 représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical trifluorométhyle, CONH₂, COOH ou NHCOCH₃ et R4 un atome d'hydrogène; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

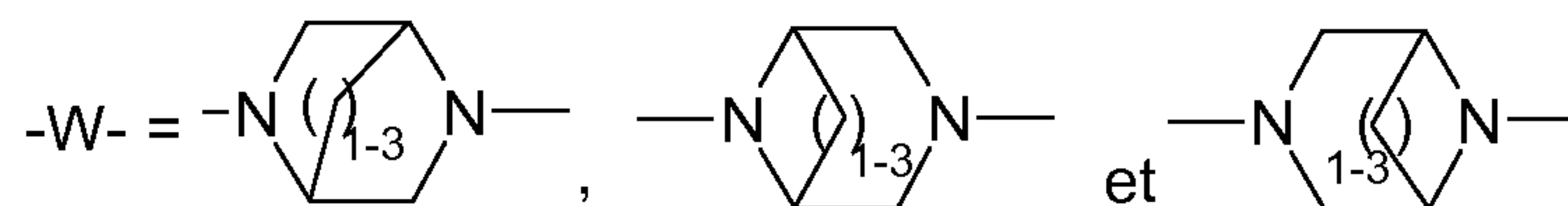
Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un autre groupe de
10 composés est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle :

- m représente 1 ;
- A représente :



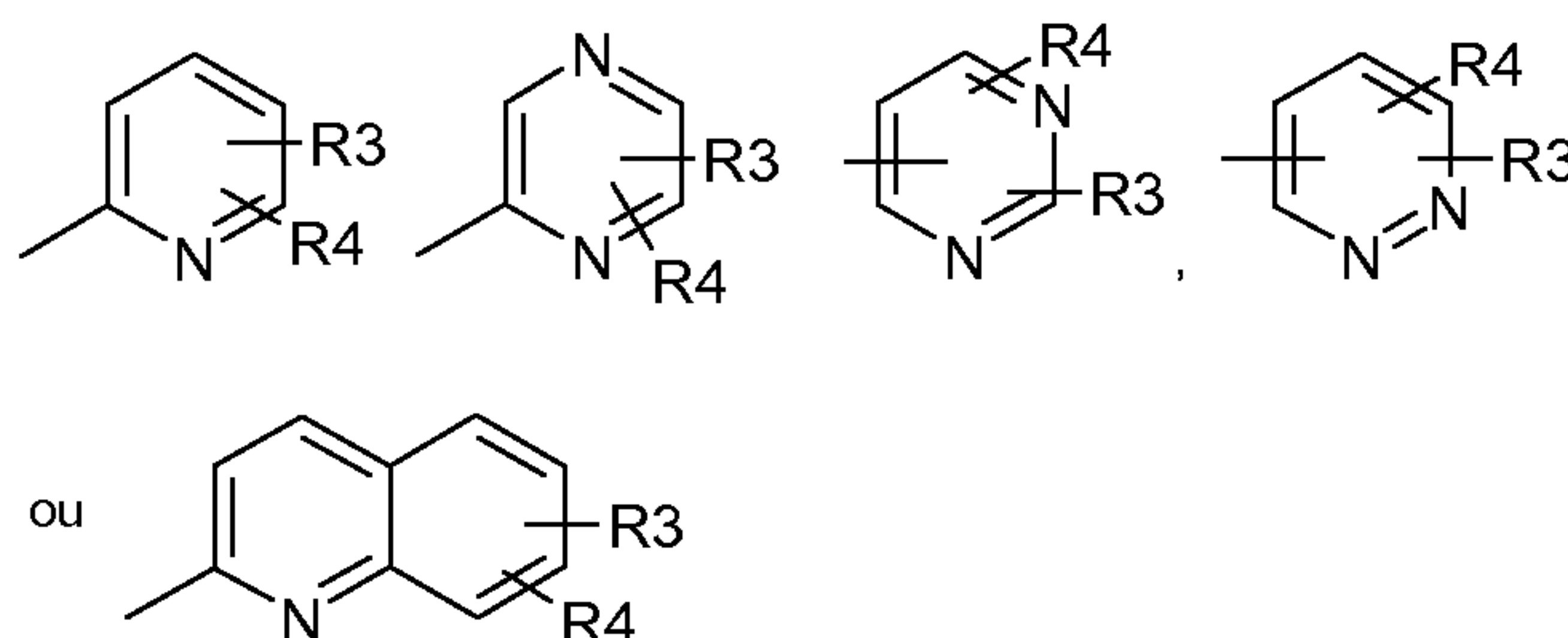
15 et B représente un atome d'hydrogène ;

- W- est un hétérocycle azoté choisi parmi :



- 1-3 représente 1, 2 ou 3 ;
- 20 - n représente 1 ou 2 ;
- R1 représente un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe (C1-C4)alkoxy ou un radical trifluorométhoxy ;
- R2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe (C1-C4)alkoxy ou un radical
- 25 trifluorométhoxy ;
- R5 représente un groupe de formule :

7

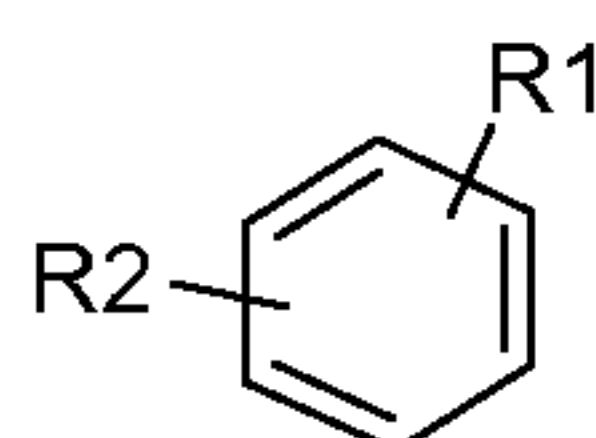


dans lesquels R3 et R4 situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un
 5 groupe (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, un radical trifluorométhyle, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH ou COOalkyle.

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

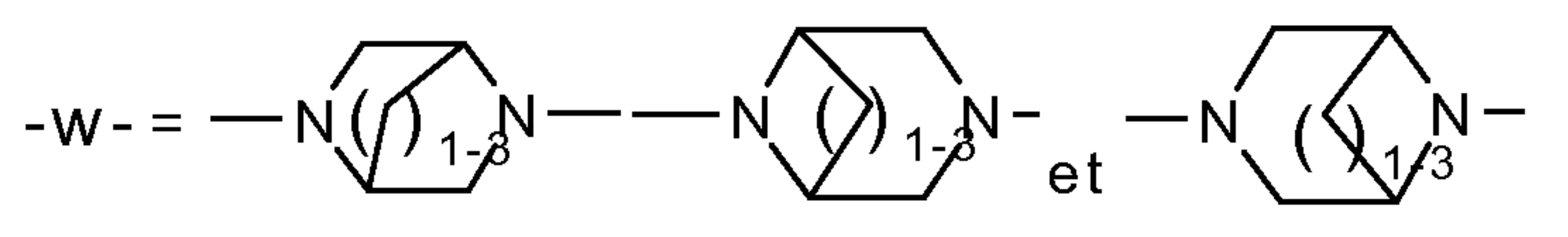
Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un autre groupe de
 10 composés est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle :

- m représente 1 ;
- A représente :

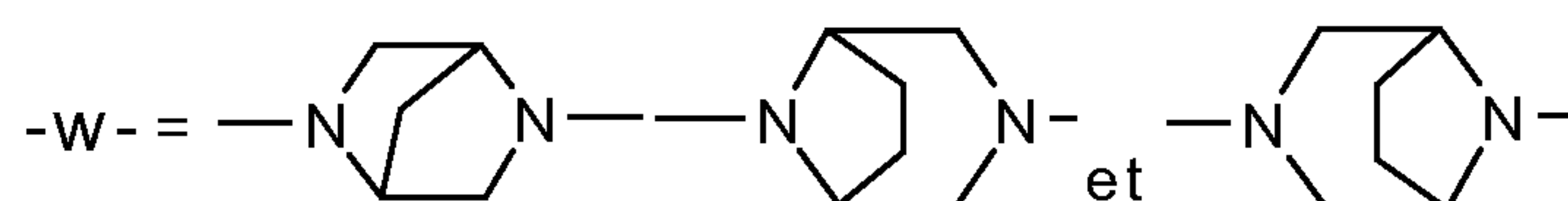


et B représente un atome d'hydrogène ;

15 - W est un groupe de formule :

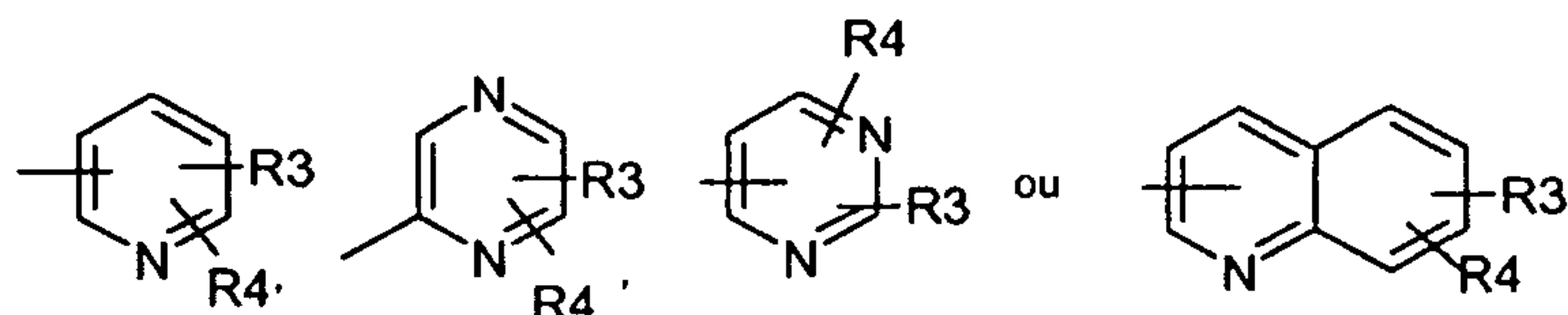


ou bien

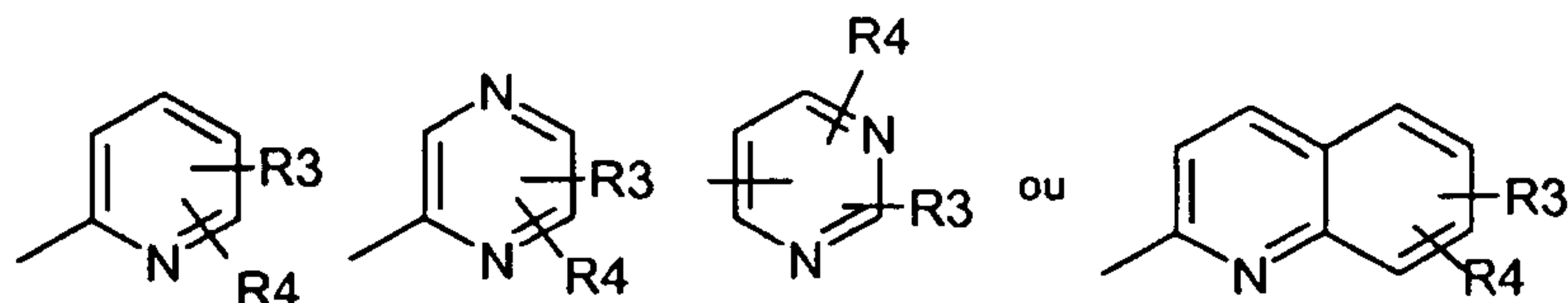


20

- n = 1 ou 2; ou bien n = 1 ;
- R1 est un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle;
- R2 est un atome d'hydrogène ou radical trifluorométhyle ;
- 25 - R5 représente un groupe de formule :

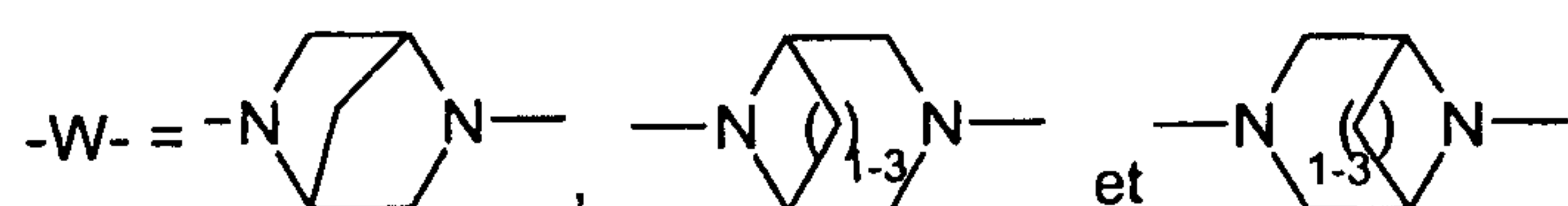


- R3 ou R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène ou un radical trifluorométhyle; ou bien



- 5 R3 représente un atome d'hydrogène, un halogène ou un radical trifluorométhyle et R4 un atome d'hydrogène;

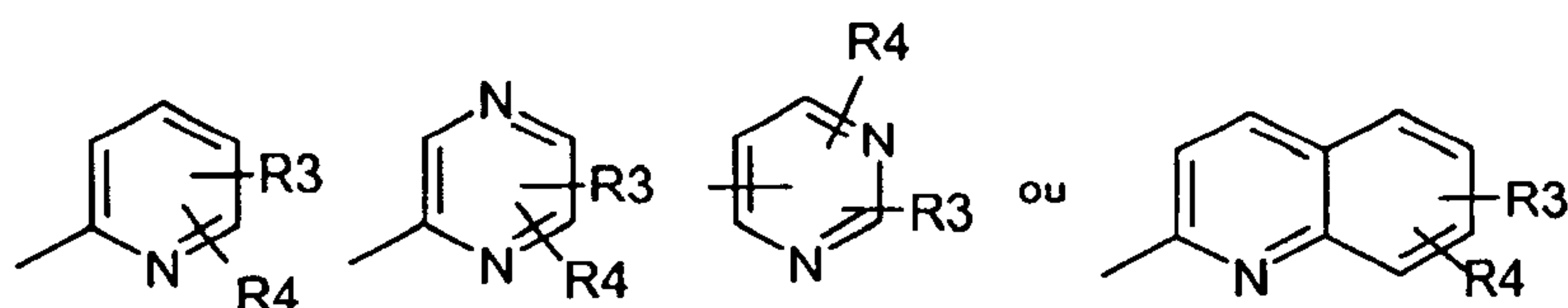
Des exemples de composés de formule (I) incluent ceux dans lesquels W est un groupe de formule choisi parmi :



- 10 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

D'autres exemples comprennent ceux où n est égal à 1, ou ceux où R1 est un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle, ou encore ceux où R2 est un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle.

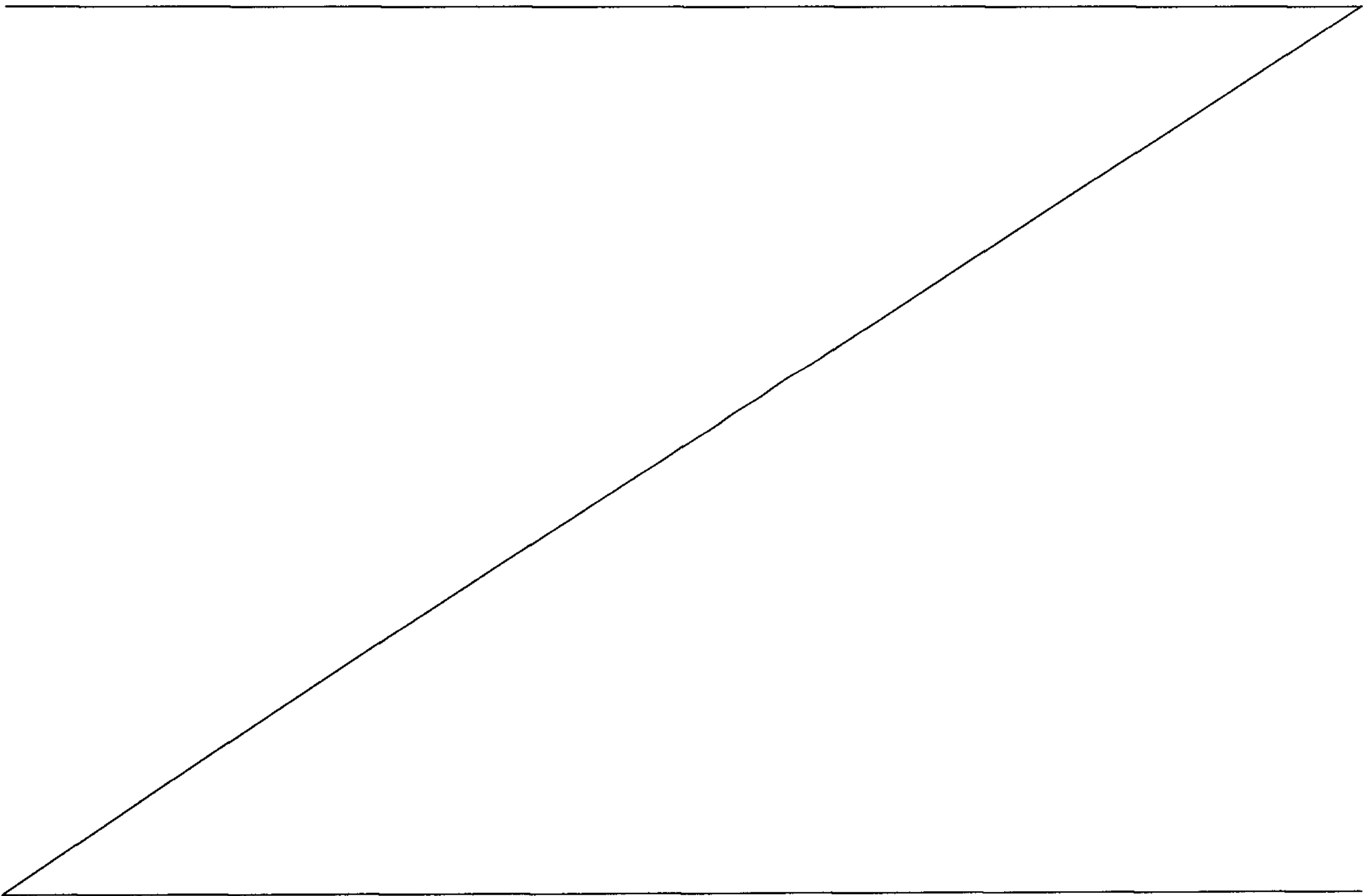
- 15 D'autres exemples incluent les composés de formule (I) où R5 représente un groupe de formule :



où R3 ou R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical trifluorométhyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

- 20 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- Composé n°1 : 1-[4-(3-Trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;

- Composé n°2 : 1-[4-(4-Chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
 - Composé n°3 : 2-(3-Pyrazin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
 - 5 - Composé n°4 : 2-(8-Pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
 - Composé n°5 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[3-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-éthanone ;
 - Composé n°6 : 2-(8-Pyridin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone;
 - 10 - Composé n°7 : 1-[4-(4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - Composé n°8 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6 dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - 15 - Composé n°9 : 2-(8-Quinolin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone;
 - Composé n°10 : 1-[4-(4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[3-(5-
- 

- trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-éthanone ;
- Composé n°11 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - Composé n°12 : 2-[8-(5-Bromo-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-
 - 5 [4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone;
 - Composé n°13 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6 dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
 - Composé n°14 : 1-[4-(4-Chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
 - 10 - Composé n°15 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
 - Composé n°16 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(5-pyridin-2-yl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthanone;
 - Composé n°17 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-
 - 15 yl]-2-[5-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone;
 - Composé n°18 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[9-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-éthanone;
 - Composé n°19 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(4-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
 - 20 - Composé n°20 : 1-[4-(3-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - Composé n°21 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone;
 - Composé n°22 : 1-[4-(4-chlorol-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-
 - 25 pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - Composé n°23 : 1-[4-(3,5-Bis-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone;
 - Composé n°24 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(4-m-tolyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone;
 - 30 - Composé n°25 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - Composé n°26 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[3-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-éthanone ;
 - Composé n°27 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-

- yl]-2-(8-pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone;
- Composé n°28 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
 - 5 - Composé n°29 : Acide 6-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
 - Composé n°30 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - Composé n°31 : 2-[8-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-
 - 10 (4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
 - Composé n°32 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-quinolin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
 - Composé n°33 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - 15 - Composé n°34 : 2-[8-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
 - Composé n°35 : 1-[4-(3-Trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(3-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
 - Composé n°36 : éthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-
 - 20 phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
 - Composé n°37 : 2-(8-Pyrazin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
 - Composé n°38 : 2-(8-Pyrimidin-4-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-
 - 25 trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
 - Composé n°39 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyrazin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
 - Composé n°40 : 2-(8-Pyrazin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-(4-m-tolyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone ;
 - 30 - Composé n°41 : méthyl ester de l'acide 2-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyrimidine-5-carboxylique ;
 - Composé n°42 : acide 2-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyrimidine-5-

carboxylique ;

- Composé n°43 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-3-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-propan-1-one ;
- Composé n°44 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-éthanone ;
- Composé n°45 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(3-méthoxy-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°46 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(6-trifluorométhyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
- Composé n°47 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°48 : 6-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinamide ;
- Composé n°49 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(2,3-dichloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°50 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°51 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[5-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°52 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°53 : Méthyl ester de l'acide 3-(1-{2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-acétyl}-1,2,5,6-tétrahydro-pyridin-3-yl)-benzoïque ;
- Composé n°54 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[5-(2-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°55 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyrimidin-5-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone.
- Composé n°56 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(3-trifluorométhoxyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°57 : 1-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(6-trifluorométhyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-éthanone ;
- Composé n°58 : N-[6-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-

pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyridin-3-yl]-acétamide ;

- Composé n°59 : 2-(8-Quinolin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-4-chloro -phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone;

-

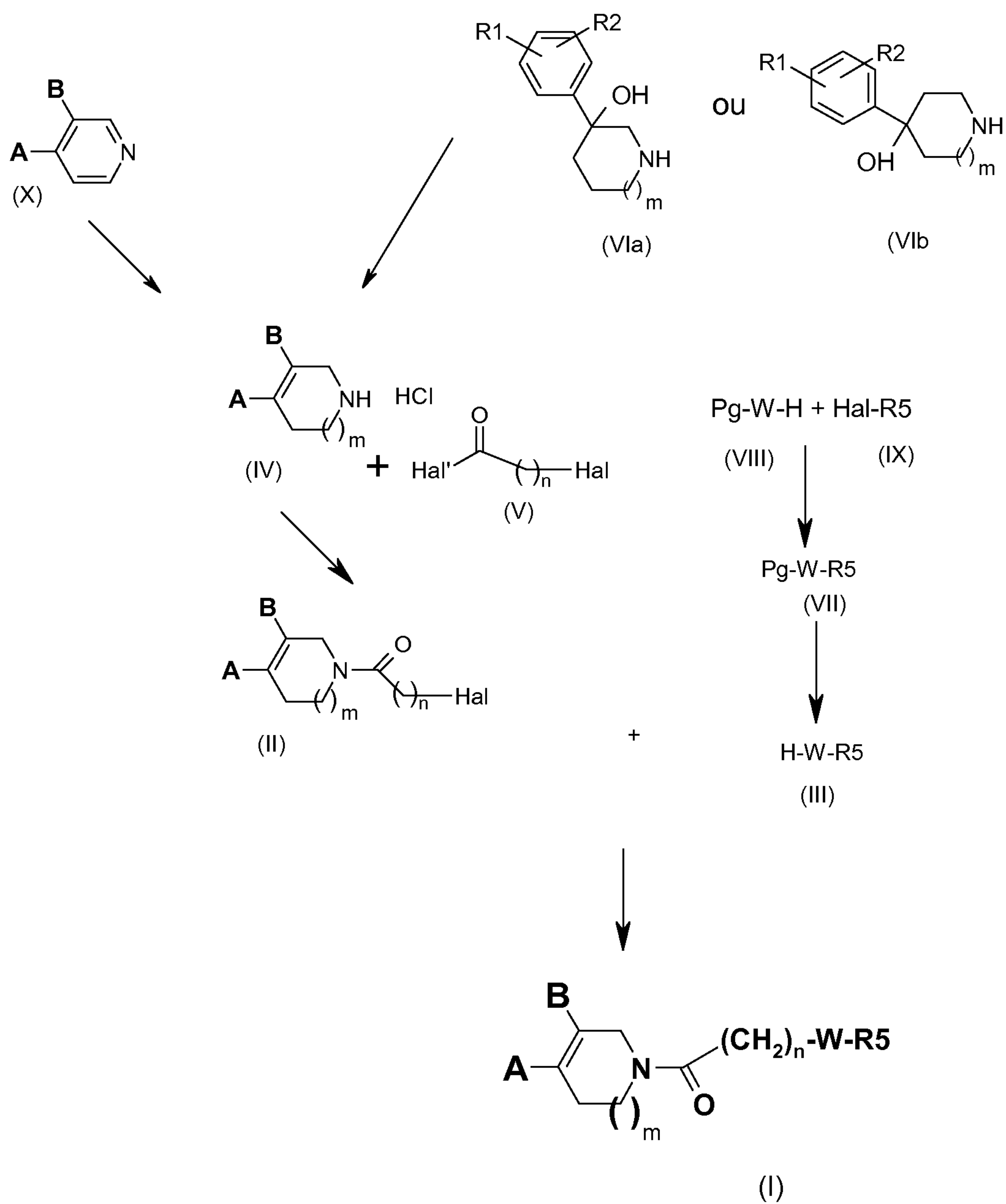
- 5 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

- 15 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé qui suit.

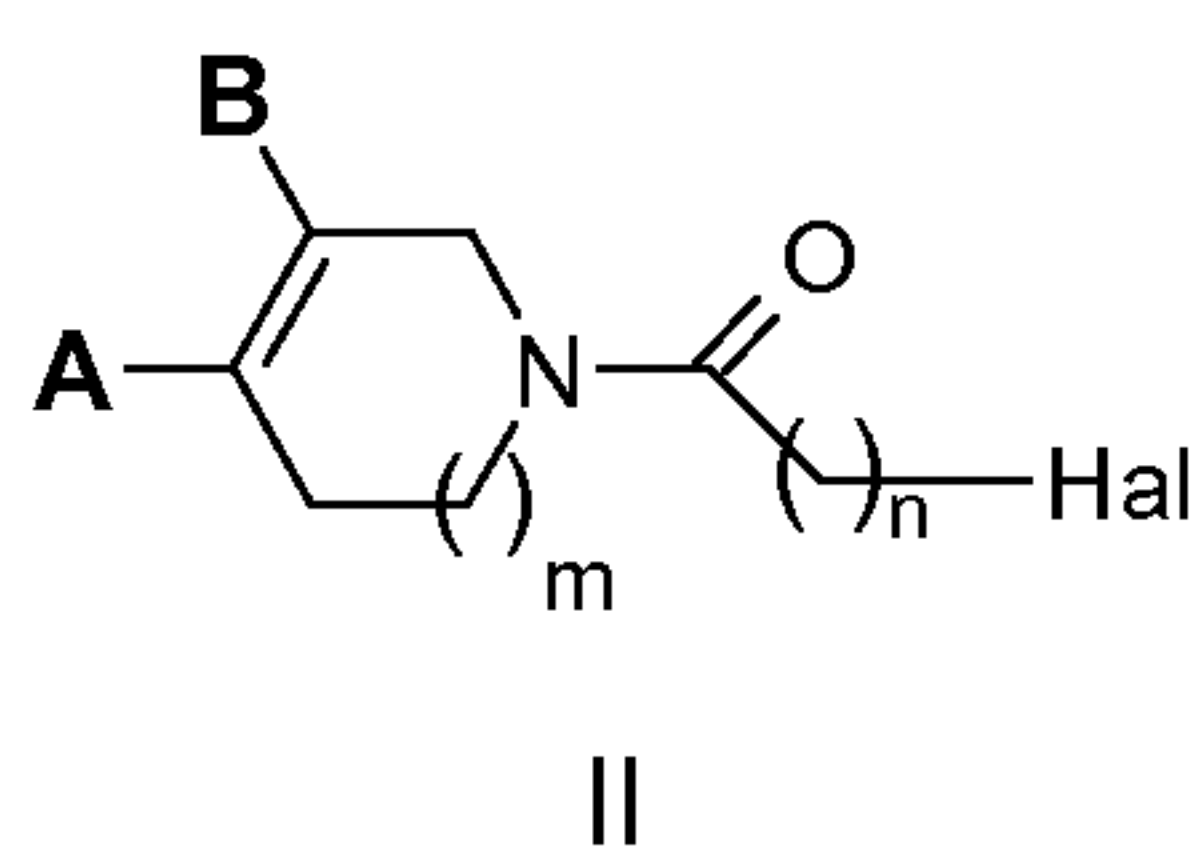
13

Schéma 1



5

Plus précisément, le procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle A, B, m, n, W, R5 sont tels que définis précédemment comprend la réaction d'un composé de formule (II) :



10

14

dans laquelle A, B, m, n sont définis comme en formule générale (I) et Hal représente un atome d'halogène, par exemple le chlore, et d'un composé de formule générale (III) :

5

H-W-R5

(III)

dans laquelle W et R5 sont définis comme en formule générale (I), selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple en présence d'une base, dans un solvant tel que décrit dans WO 03/104225. Ainsi, à titre de base, on peut citer les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropylamine, la Diisopropyl-éthylamine (DPEA) ou la N-méthyl-morpholine ou les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tel que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium et en l'absence ou en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. La réaction s'effectue dans un solvant tel que l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide (DMF), l'N-méthyl-pyrrolidinone le toluène ou le propan-2-ol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Par température ambiante, on entend une température comprise entre 5 et 25°C. A titre d'exemple la réaction peut s'effectuer en présence de bicarbonate de sodium, d'iodure de sodium dans un solvant tel que le DMF.

25

Dans les produits de formule générale (I) ainsi obtenus, R, R1, R2, R3 R4, R6, et R7 peuvent être modifiés par des traitements communément utilisés par l'homme du métier, comme par exemple par hydrolyse d'un groupe ester pour donner un groupe carboxylique.

30

Les composés de formule (III), éventuellement sous forme de sels peuvent être préparés à partir des composés correspondants de formule (VII) :

Pg-W-R5

(VII)

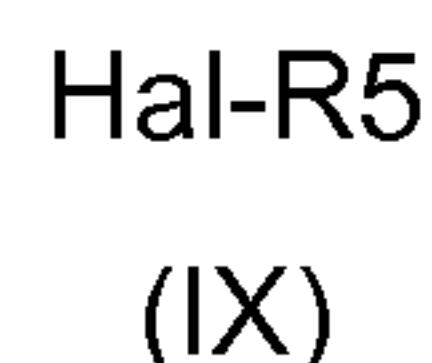
15

dans laquelle W et R5 sont tels que définis en formule (I) et Pg représente un groupe protecteur d'un atome d'azote de W. De préférence, Pg est un groupe benzyle et la déprotection s'effectue selon des méthodes classiques, bien connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation catalytique sur Pd/C ou par traitement avec
5 des chloroformiates puis hydrolyse en milieu acide.

Les composés de formule (VII) peuvent être préparés à partir des composés de formule (VIII) :



et (IX) :



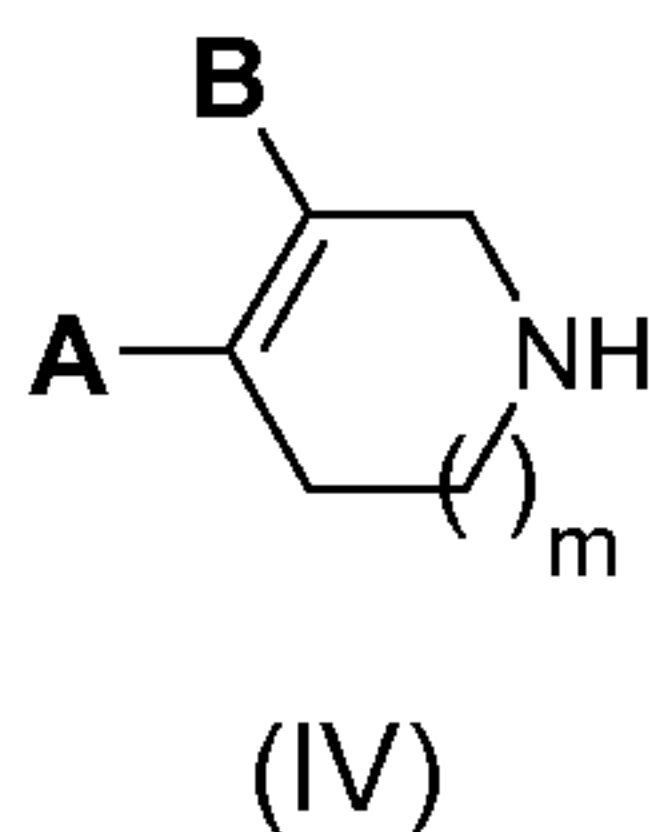
dans lesquelles Pg, W, R5 sont définis comme précédemment et Hal représente un
15 atome d'halogène, de préférence le chlore. Cette réaction s'effectue généralement dans les mêmes conditions que la réaction de préparation des composés de formule (I) à partir des composés de formule (II) et (III).

Alternativement, les composés de formule (III) peuvent être préparés par la
20 méthode de couplage de Buchwald en présence d'un catalyseur au Palladium et d'une phosphine opportunément choisis, en utilisant comme solvant des solvants inertes tels que le toluène ou le xylène, à une température comprise entre la température ambiante et 110°C.

Des exemples des telles réactions sont décrits dans la partie expérimentale.

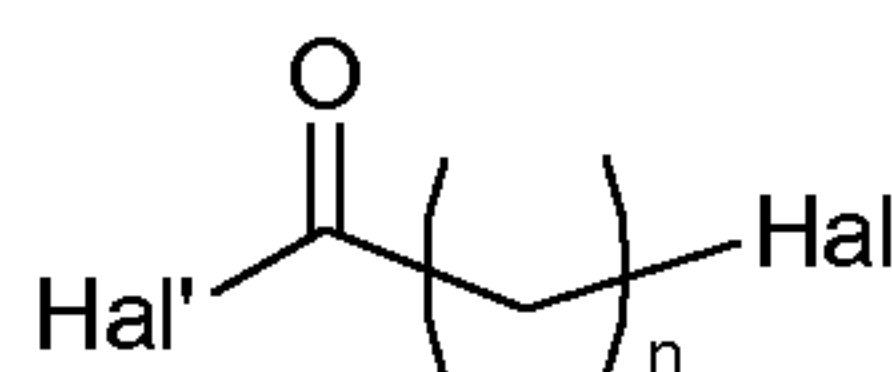
25

Les composés de formule (II) peuvent être obtenus par réaction d'un composé correspondant de formule (IV) :



30 Dans laquelle A, B, m sont définis comme en formule générale (I) ; éventuellement sous forme de sel d'addition acide, et d'un composé de formule (V) :

16



(V)

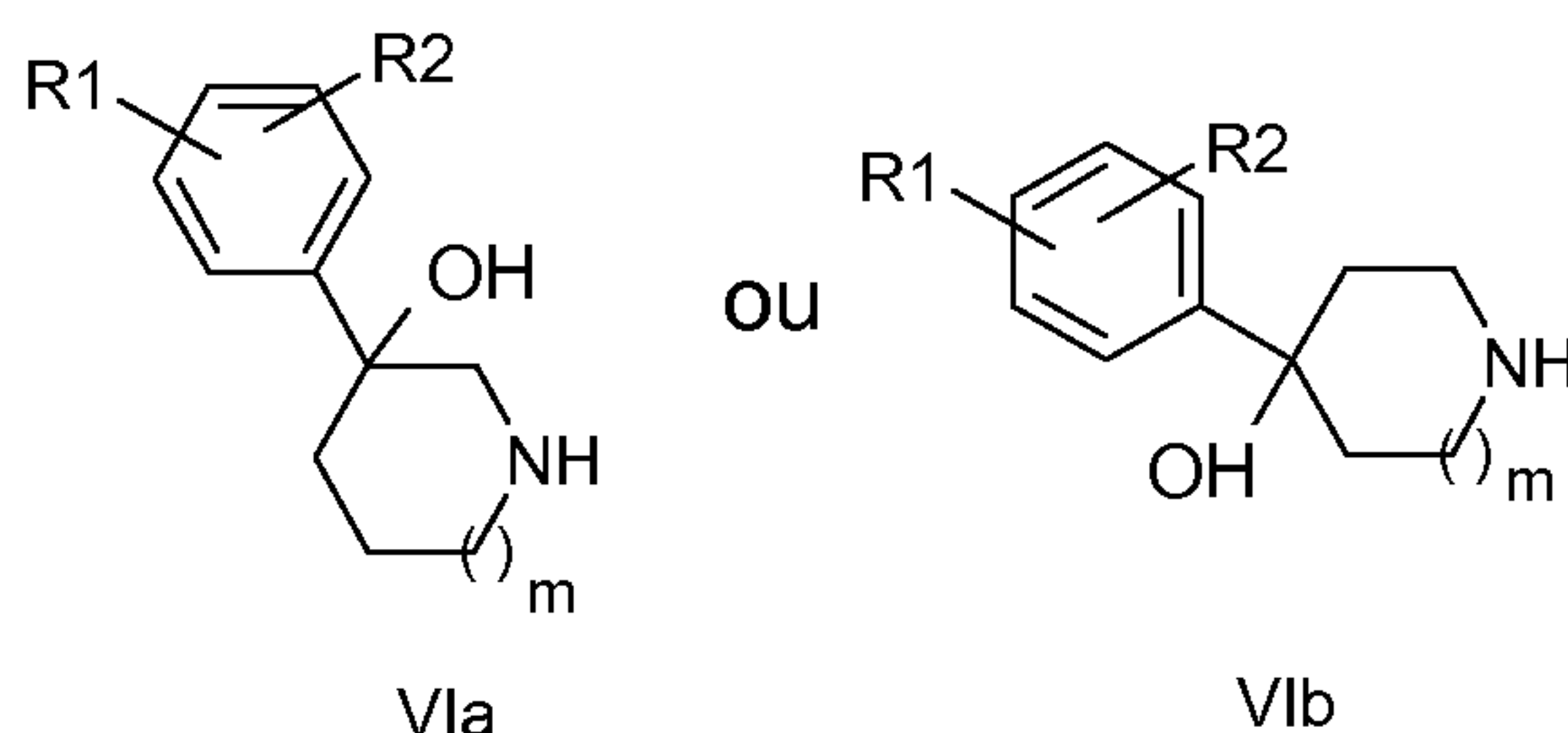
dans laquelle Hal et n sont tels que définis en formule (II) et Hal' représente un atome d'halogène, identique ou différent de Hal. De préférence, Hal' représente un atome de

5 chlore.

Cette réaction s'effectue généralement en présence d'une base, telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofurane, le dioxane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre 0°C et la température

10 ambiante. Les composés de formule (V) sont généralement disponibles commercialement.

Les composés de formule (IV) éventuellement sous forme de sel d'addition acide, peuvent être obtenus à partir des composés de formule (VI) (a) ou (b):



15

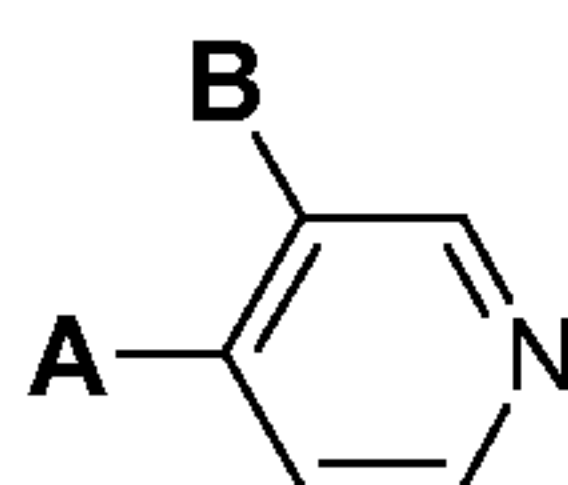
dans lesquelles R1, R2 et m sont tels que définis précédemment, par déshydratation.

La déshydratation s'effectue en milieu acide, en utilisant par exemple l'acide chlorhydrique concentré ou un mélange acide acétique-acide chlorhydrique ou un mélange acide acétique-acide sulfurique, à une température comprise entre la

20 température ambiante et 140°C. On peut également effectuer la réaction en utilisant l'acide p-toluène sulfonique dans un solvant tel que le toluène et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux.

Alternativement, les composés de formule (IV), quand m est = 1, peuvent être

25 préparés à partir d'un composé de formule (X)



dans laquelle A et B sont tels que définis précédemment, par formation du sel

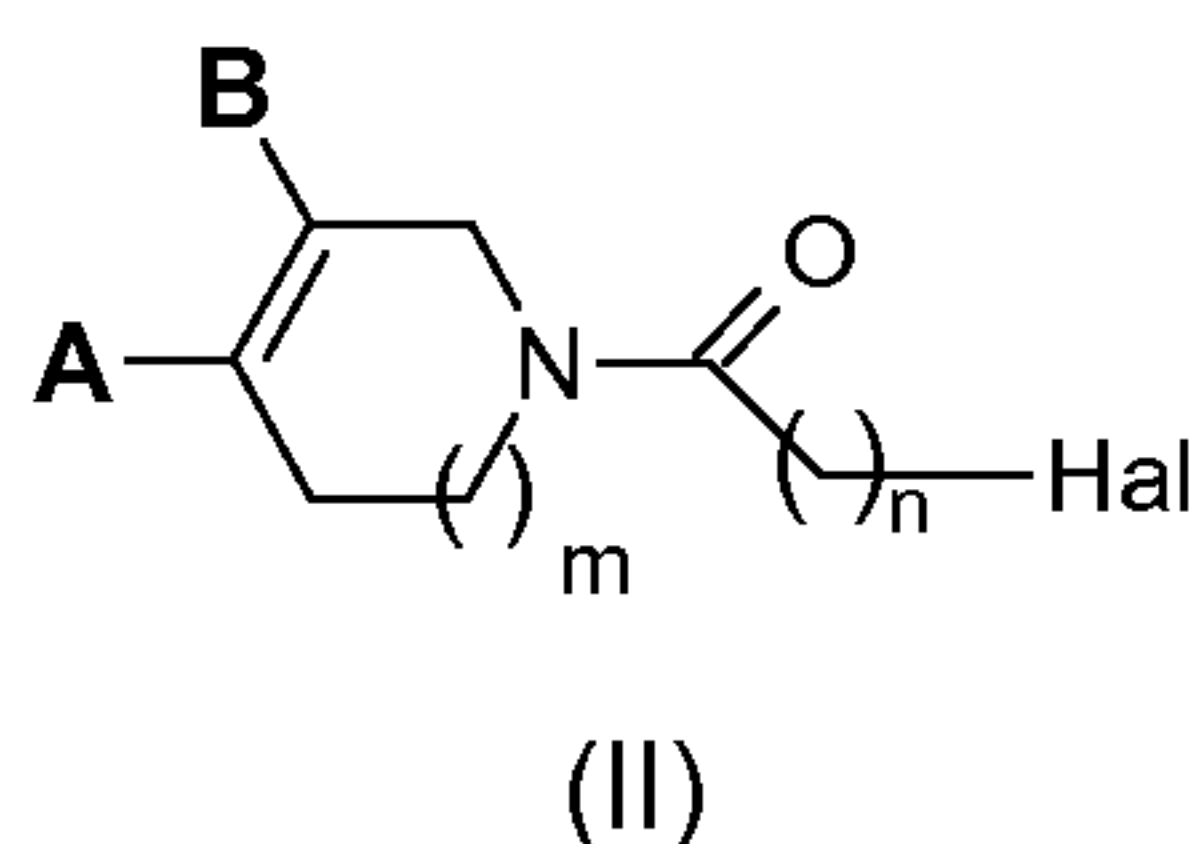
de benzyl ammonium quaternaire, suivi par une réduction avec du sodium borohydrure dans des solvants comme le méthanol ou le dioxane à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, et par une réaction de débenzylation effectuée selon des méthodes classiques, bien connues de l'homme du métier, par exemple par
 5 hydrogénation catalytique sur Pd/C ou par traitement avec des chloroformiates puis hydrolyse en milieu acide.

Des exemples des telles réactions sont décrits dans la partie expérimentale.

Eventuellement, le procédé selon l'invention comprend l'étape ultérieure
 10 consistant à isoler le produit désiré obtenu.

Les produits de formules (VI), (V), (VIII), (IX), (X) et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui sont décrites ou
 15 connues de l'homme du métier.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a également pour objet des composés de formule (II)



dans laquelle A, B, m, n et Hal sont définis comme précédemment ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

25 Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

30

Les mesures physico-chimiques ont été effectuées de la façon suivante :

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Buchi B540.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés dans les conditions suivantes :

- a) à 500 MHz sur un appareil Bruker équipé avec une console Avance^{MC} III;
- b) à 400MHz sur un appareil Bruker équipé avec une console Avance^{MC} I.

5 Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm par rapport à la fréquence TMS.

Tous les spectres ont été enregistrés à la température de 40 °C.

Les abréviations utilisées pour caractériser les signaux sont les suivantes : s = singulet, bs = singulet large, m = multiplet, bm = multiplet large, d = doublet, bd = doublet large, t = triplet, q = quadruplet.

* = non intégrable à cause de l'interférence avec un pic large dû à l'eau.

** = non intégrable à cause de l'interférence avec un pic dû au solvant RMN.

2Xm = deux multiplets partiellement superposés.

15 L'HPLC a été effectuée au moyen d'un système ThermoElectron LCQ Deca XP Max équipé avec un détecteur à spectrométrie de masse à trappe d'ions ainsi qu'un détecteur à barre de diodes.

Les conditions d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/UV/MS) sont les suivantes :

- système chromatographique A

20 - Éluant A = H₂O + 0,01% TFA

- Éluant B = CH₃CN

- Gradient de 98% de A à 95% de B en 10 minutes, puis élution par 95% de B pendant 5 minutes.

- Débit 0,5 ml/min; température 40°C

25 - Injection de 2 µL de solution à 0,1 mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 : 1

- système chromatographique B

- Éluant A = H₂O + 0,05% TFA

- Éluant B = CH₃CN + 0,035% TFA

- Gradient de 98% de A à 95% de B en 12 minutes, puis élution par 95% de B pendant 3 minutes

30

- Débit 0,7 ml/min ; température 40°C

- Injection de 2 µL de solution à 0,1 mg/ml dans un mélange CH₃CN :

H₂O = 9 :1

- système chromatographique C

- Eluant A = Tampon acétate d'ammonium 5mM pH 6,5

- Eluant B = CH₃CN

5 - Gradient de 98% de A à 95% de B en 10 minutes, puis élution par 95% de B pendant 5 minutes.

- Débit 0,5 ml/minute; température 40°C

- Injection de 2 µL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1

10 - système chromatographique D

- Eluant A = H₂O + 0,005% TFA

- Eluant B = CH₃CN

- Gradient de 95% de A à 90% de B en 17 minutes, puis élution par 90% de B pendant 5 minutes.

15 - Débit 0,3 ml/minute; température 30°C

- Injection de 2 µL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1

- système chromatographique E

- Eluant A = Tampon acétate d'ammonium 5mM pH 6,5

20 - Eluant B = CH₃CN

- Gradient de 95% de A à 90% de B en 17 minutes, puis élution par 90% de B pendant 5 minutes.

- Débit 0,3 ml/minute; température 30°C

25 - Injection de 2 µL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1

- système chromatographique F

- Eluant A = H₂O + 0,005% TFA

- Eluant B = CH₃CN

30 - Gradient de 95% de A à 90% de B en 22 minutes, puis élution par 90% de B pendant 7 minutes.

- Débit 0,3 ml/minute; température 40°C

- Injection de 2 µL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1

- système chromatographique G

20

- Eluant A = H₂O + 0,01% TFA
 - Eluant B = CH₃CN
 - Gradient de 80% de A à 60% de B en 15 minutes, puis de 60% de A à 100% de B en 5 minutes, puis élution par 100% de B pendant 5 minutes.
- 5
- Débit 0,4 ml/minute; température 40°C
 - Injection de 2 µL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1
 - système chromatographique H
 - Eluant A = H₂O + 0,01% TFA
- 10
- Eluant B = CH₃CN
 - Gradient de 80% de A à 95% de B en 19 minutes, puis élution par 95% de B pendant 3 minutes.
 - Débit 0,5 ml/minute; température 40°C
 - Injection de 2 µL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1
- 15
- Les produits sont détectés en UV à 220 nm.
- Les colonnes utilisées sont des C18 avec une granulometrie entre 2 et 4 µm en preference de 3,5 µm.
- Pour la partie spectrométrie de masse :
- 20
- Mode d'ionisation: électrospray positif (ESI+)
 - Balayage de 100 à 1200 uma

25 La chromatographie en couche mince a été effectuée sur des plaques CCM de gel de silice Merck Silica gel 60. Le gel de silice pour la chromatographie sur colonne flash est commercialisé par Biotage.

Tous les solvants utilisés sont de pureté "reagent grade" ou "HPLC grade".

30 Préparation 1

Chlorhydrate de 2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane

On charge 0,9 g de 2-chloro-5(trifluorométhyl)pyridine (IX), 1g de 1-benzyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane , 0,75 g de carbonate de potassium et 0,33 g de NaI dans

8 mL de DMF. La réaction est conduite dans un initiateur à micro-ondes Biotage® pendant 30 mn à 160°C. Puis on verse dans une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On isole 1,5 g d'une matière
5 huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 98/acétate d'éthyle 2. On isole 440 mg d'une huile claire. On hydrogène à 45°C sous pression atmosphérique pendant 4 heures 0,44 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 mL d'éthanol, 2 mL d'isopropanol.HCl, en présence de 0,14 g de Pd/C à 10%. On filtre, on évapore sous vide et on isole 350
10 mg du produit du titre, sous forme de solide blanc.

Préparation 2

Chlorhydrate de 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane

On charge 1,44 g de 2-chloro-5-fluoropyrimidine, 2,2g de 1-benzyl-3,8-diaza-
15 bicyclo[3.2.1]octane, 1,7 g de carbonate de potassium et 0,73 g de NaI dans 27 mL de N-méthylpyrrolidone. On chauffe à 110°C pendant 5 heures. Puis on verse dans une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On isole 3,2 g d'une matière huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur
20 colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 95/acétate d'éthyle 5. On isole 1,4 g de solide blanc que l'on dissout dans 35 ml de 1,2-dichloroéthane. On ajoute à 0°C 0,72 ml de 1-chloroéthylchloroformate et laisse agiter sous flux d'azote pendant 10 minutes à 0°C et ensuite 3 heures à 85°C. On évapore le solvant et on ajoute 35 ml de méthanol. On chauffe pendant 30 minutes à la température de reflux. On
25 évapore le solvant et on traite le résidu avec de l'isopropanol. On obtient un solide blanc que l'on filtre et on isole 900 mg de produit du titre. Pf 236-239°C

Préparation 3

Chlorhydrate de 2-[8-(3-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane

30 On charge 0,39 g de 3-bromo-pyridine, 1g de 1-benzyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane, 0,07 g de palladium acétate, 0,34 g de sodium t-butoxyde et 0,06 g de tri-t-butyl phosphine dans 8 mL de o-xilène. On chauffe à 120°C pendant 6 heures. On filtre sur célyte et on évapore le solvant. On isole 1,3 g d'une matière huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen

de l'éluant cyclohexane 6/acétate d'éthyle 4. On isole 700 mg d'une huile claire. On hydrogène à 40°C sous pression atmosphérique pendant 4 heures le produit de l'étape précédente, dans 29 mL d'éthanol, 2 mL d'isopropanol.HCl, en présence de 0,35 g de Pd/C à 10%. On filtre, on évapore sous vide et on isole 500 mg du produit 5 du titre, sous forme de solide blanc.

Préparation 4

Chlorhydrate du méthyl ester de l'acide 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-nicotinique

10 On charge 0,42 g de 6-chloronicotinate de méthyle (IX), 0,5g de 1-benzyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane , 0,4 g de carbonate de potassium et 0,17 g de NaI dans 7 mL de N-méthylpyrrolidone. On chauffe pendant 7 heures à 110°C. Puis on verse dans une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée 15 sous vide. On isole 1,1 g d'une matière huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 8/acétate d'éthyle 2. On isole 520 mg d'une huile claire. On hydrogène à 40°C sous pression atmosphérique pendant 2 heures le produit obtenu à l'étape précédente, dans 20 mL d'éthanol, 2 mL d'isopropanol.HCl, en présence de 0,22 g de Pd/C à 10%. On filtre, 20 on évapore sous vide et on isole 440 mg du produit du titre, sous forme de solide blanc.

Préparation 5

Chlorhydrate de 4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6,-tétrahydropyridine

25 Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, on charge 50 g de 4-(3-trifluorométhyl-phényl)-4-piperidinol dans 377 mL d'eau et 514 mL d'acide chlorhydrique concentré. On laisse réagir à reflux pendant 5 heures puis on refroidit à température ambiante. Un solide blanc précipite. On le filtre sur Büchner et on le sèche à l'étuve. On isole 37 g d'un solide blanc. Pf 203-204°C

30

Préparation 6

Chlorhydrate de 4-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-1,2,3,6,-tétrahydropyridine.

En opérant comme décrit dans la préparation 5, mais en utilisant le 4-(3-

trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-4-piperidinol au lieu du 4-(3-Trifluorométhyl-phényl)-4-piperidinol on obtient le composé du titre. Pf 263-265°C

Préparation 7

5 **Chlorhydrate du méthyl ester de l'acide 3-(1,2,5,6-tétrahydro-pyridin-3-yl)-benzoïque**

On charge 10,9 g de l'acide 3-(pyridin-3-yl)-benzoïque méthyl ester, 90 ml de toluène, 8,72 g de bromure de benzyle, et on chauffe à la température de reflux pendant 8 heures. On évapore et traite avec du diisopropyl éther. On obtient 19,65 g
10 d'un solide que l'on dissous dans 540 ml de méthanol. On ajoute lentement à 0°C 3,7 g de sodium borohydrure et on agite à température ambiante pendant 30 minutes.

On évapore le solvant, on reprend le résidu avec de l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On isole 18 g d'une matière huileuse que l'on purifie par flash
15 chromatographie au moyen de l'éluant cyclohexane 8/acétate d'éthyle 2. On isole 10 g d'une huile. On hydrogène à 40°C sous pression atmosphérique pendant 2 heures de produit de l'étape précédente, dans 200 mL de méthanol, 5 mL d'isopropanol.HCl, en présence de 1,2 g de Pd/C à 10%. On filtre, on évapore sous vide et on isole 440 mg du produit du titre, sous forme de solide blanc. P.f. 160-162°C

20

Préparation 8

2-Chloro-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on met en suspension 3,44 g
25 du composé de la préparation 5 dans 33,5 mL de dichlorométhane. On ajoute 3,8 mL de triéthylamine et on porte à 0°C. A 0°C, on coule goutte à goutte 1,01 mL de chloroacétylchlorure, c'est-à-dire le composé de formule générale (V) dans laquelle Hal=Hal'=Cl et n=1. On laisse réagir pendant 1 heure et demie et on verse dans de l'eau. On extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄,
30 filtrée et évaporée sous vide. On isole 4,1 g d'une graisse huileuse et sombre que l'on triture puis que l'on laisse reposer au froid. On décante et on évapore le surnageant sous vide. On isole 420 mg d'une huile claire.

Préparation 9

2-Chloro-1-[4-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone

En opérant comme décrit dans la préparation 8, mais en utilisant le composé de la préparation 6 au lieu du composé de la préparation 5 et en purifiant le brut par flash chromatographie, on obtient le composé du titre sous forme de solide blanc.

Préparation 10

Méthyl ester de l'acide 2-(Chloro-acétyl)-1,2,5,6-tétrahydro-pyridin-3-yl-benzoïque

En opérant comme décrit dans la préparation 9, mais en utilisant le composé de la préparation 7 au lieu du composé de la préparation 6 on obtient le composé du titre sous forme de solide blanc.

EXEMPLE 1

Composé n°1 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone et son oxalate

On fait réagir 0,19 g du composé obtenu à la préparation 1, 0,18 g du composé obtenu à la préparation 8, 0,18 g de carbonate de potassium et 0,04 g de NaI dans 4,5 mL de DMF. La réaction est conduite au moyen d'un initiateur Biotage® à micro-ondes pendant 30 mn à 180°C. On verse dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On isole 250 mg d'une matière huileuse. On purifie sur colonne par flash chromatographie au moyen d'une colonne Biotage® que l'on élue avec un mélange cyclohexane 8/acétate d'éthyle 2. On isole 100 mg d'huile. Par salification avec l'acide oxalique, on obtient 80 mg d'un solide blanc.

RMN (Appareil b). δ (ppm, dmso-d₆): 1,80 – 2,05 (m, 4H), 2,41 – 2,6 (m, **), 2,59 – 2,84 (m, 3H), 3,5 (bs, 1H), 3,31 (bs, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,66 (bs, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,57 – 7,67 (m, 2H), 7,70 – 7,82 (m, 3H), 8,40 (bs, 1H).

EXEMPLE 2

Composé n°11 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-

5 éthanone

On met à réagir 40,1 g du composé obtenu à la préparation 9, 26,6 g du composé obtenu à la préparation 2, 30 ml diisopropyl-éthyl-amine et 1500 mL de DMF. On chauffe pendant 3 heures à 100°C. On verse dans l'eau et on extrait à
10 l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On isole 69 g d'une matière huileuse. On purifie sur colonne par flash chromatographie au moyen d'une colonne que l'on élue avec un mélange hexane 7/acétate d'éthyle 3. On isole 42,14 g du produit du titre. On traite avec du diéthyl éther, on filtre et on obtient un solide blanc de 33,45 g.

15 RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d₆): 1,72 – 1,98 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,45 – 2,54 (m, **), 2,56 – 2,74 (m, 3H), 3,14 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,12 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,59 (m, 2H), 6,38 + 6,41 (2Xm, 1H), 7,70 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,75 (bd, J= 8,5Hz, 1H), 7,82 (bd, J= 2Hz, 1H), 8,42 (bs, 2H).

20

EXEMPLE 3

Composé n°27 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(3-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone

25 En opérant comme décrit dans l'exemple 2, mais en utilisant le composé de la préparation 3 au lieu du composé de la préparation 2 on obtient le composé du titre sous forme de base libre.

30 RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d₆): 1,77 – 1,98 (m, 4H), 2,40 – 2,67 (m, **), 3,09 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,11 (bs, 1H), 4,26 – 4,40 (m, 3H), 6,38 (m, 0.5H), 6,42 (m, 0.5H), 7,11 – 7,22 (m, 2H), 7,71 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,76 (bd, J= 8,5Hz, 1H), 7,82 (bd, J= 2Hz, 1H), 7,86 (bs, 1H), 8,19 (m, 1H).

EXEMPLE 4

Composé n°28 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique et son chlorhydrate

5 En opérant comme décrit dans l'exemple 2, mais en utilisant le composé de la préparation 4 au lieu du composé de la préparation 2 on obtient le composé du titre sous forme de base libre. On dissous dans du diéthyl éther et on ajoute une solution d'isopropanol saturé en HCl et on obtient la formation du chlorhydrate sous forme d'un solide vitreux.

10 RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d₆): 2,12 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,46 – 2,55 (m, **), 2,60 (bs, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,46 – 3,64 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,05 (bs, 1H), 4,17 (bs, *), 4,20 – 4,36 (m, *), 4,89 (bs, 2H), 6,37 (m, 1H), 6,97 (d, J= 9,0Hz, 1H), 7,69 – 7,78 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,4 – 10,1 (bs, 1H).

15

EXEMPLE 5

Composé n°29 : Acide 6-(3-{2-[4-(4-Chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique
 20 **et son fumarate**

On dissous 0,35 g du composé de l'exemple 4 dans 3 ml de solution aqueuse de HCl à 35%. On chauffe à la température de reflux pendant une heure, on lave avec de l'éther éthylique. On ajuste le pH à 5 avec une solution de NaOH et on extrait
 25 avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et on évapore la phase organique et on obtient 220 mg d'un solide vitreux. On dissous dans l'isopropanol et on ajoute une solution d'acide fumarique dans l'isopropanol. On obtient une précipitation du fumarate que l'on filtre.

On isole 70 mg de produit du titre sous forme de solide blanc.

30

RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d₆): 1,74 – 2,07 (m, 4H), 2,31 – 2,55 (m, **), 2,58 – 2,76 (m, 3H), 3,09 – 3,36 (m, *), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,12 (bs, 1H), 4,35 (bs, 1H), 4,64 (bs, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,76 (m, 1H), 7,71 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,62 (bs, 1H), 12,1 – 13,4 (m, 2H).

EXEMPLE 6

**Composé n°53 : Méthyl ester de l'acide 3-(1-{2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-
5 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-acétyl}-1,2,5,6-tétrahydro-pyridin-3-yl)-benzoïque**

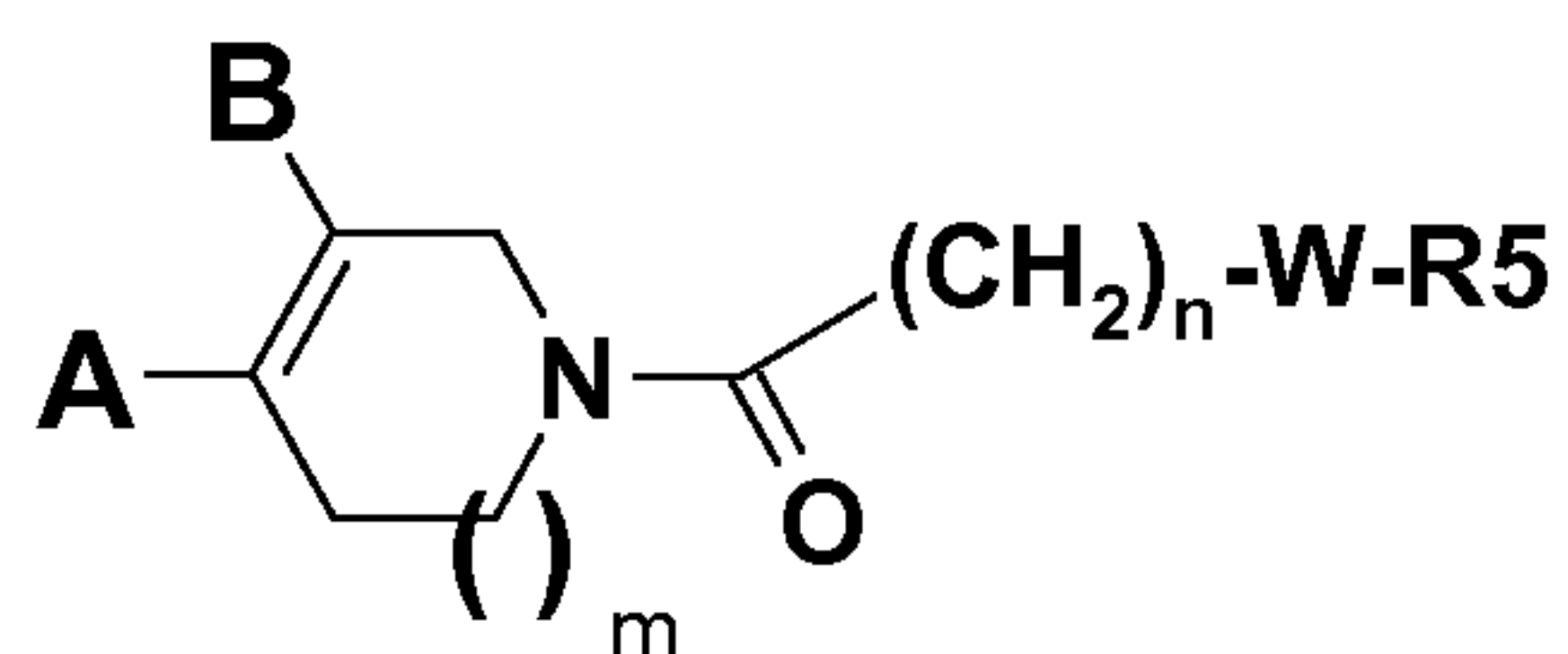
En opérant comme décrit dans l'exemple 2, mais en utilisant le composé de la préparation 10 au lieu du composé de la préparation 9, on obtient le composé du titre sous forme de base libre.

10 RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d₆): 1,66 (m, 2H), 1,78 – 1,99 (m, 2H), 2,23 – 2,35 (m, 2H), 2,35 – 2,46 (m, 2H), 2,57 – 2,75 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,50 – 4,72 (m, 3H), 6,41 (m, 0.5H), 6,46 (m, 0.5H), 7,54 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,96 (bs, 0.5H), 8,02 (bs, 0.5H), 8,43 (m, 2H).

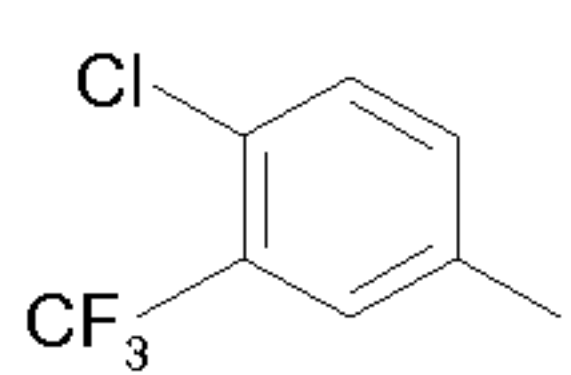
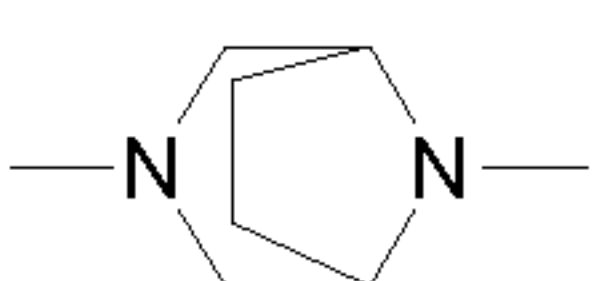
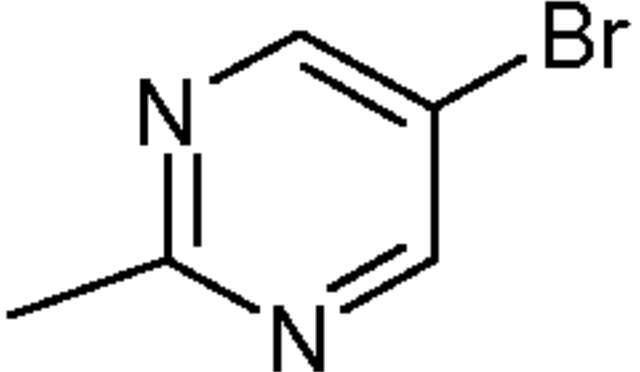
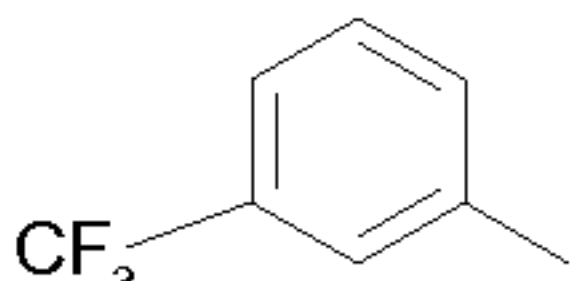
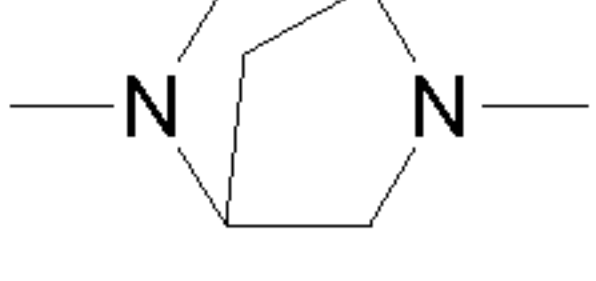
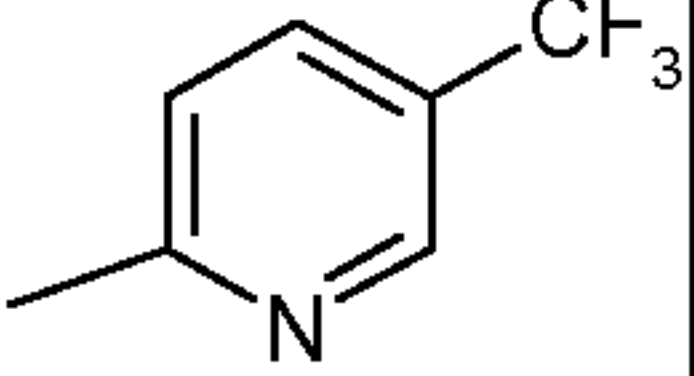
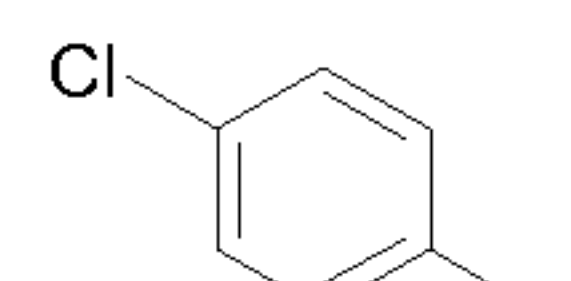
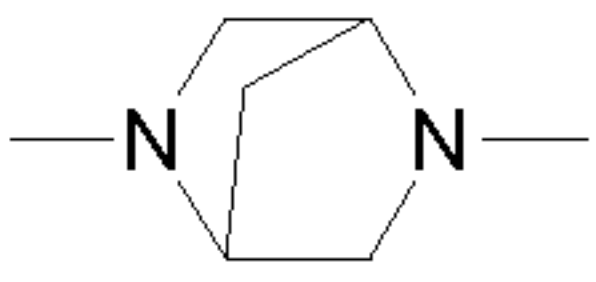
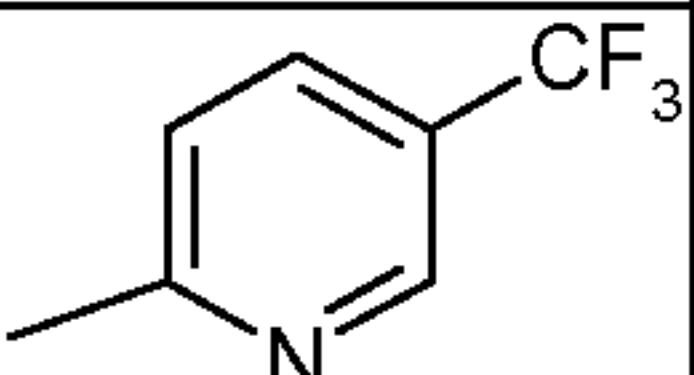
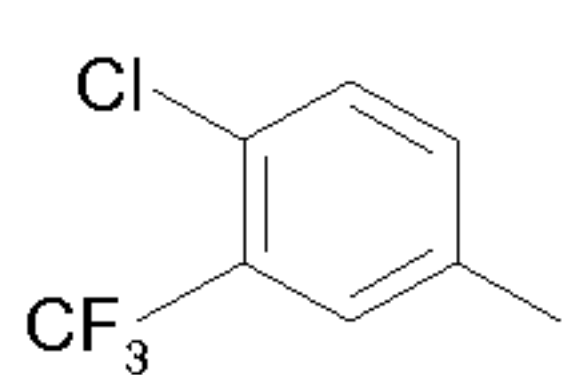
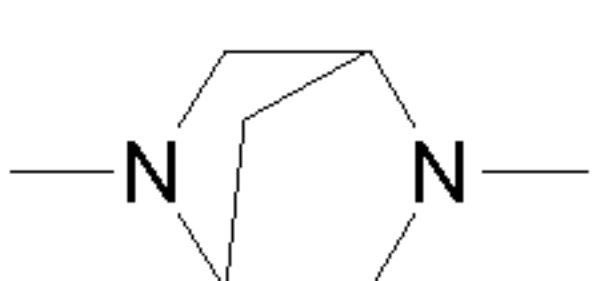
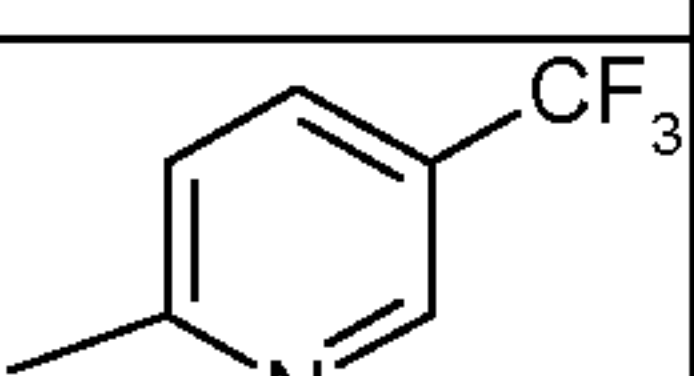
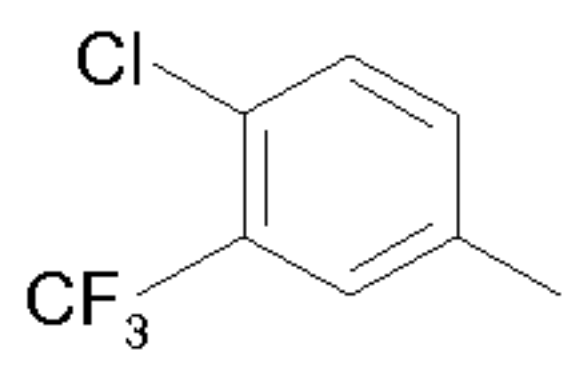
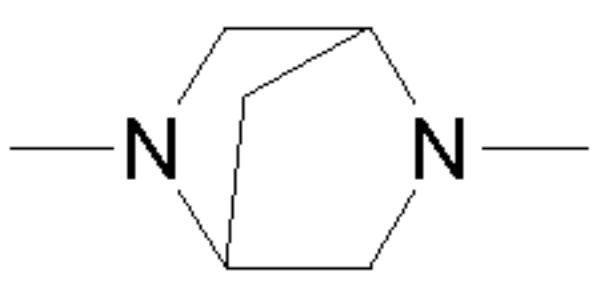
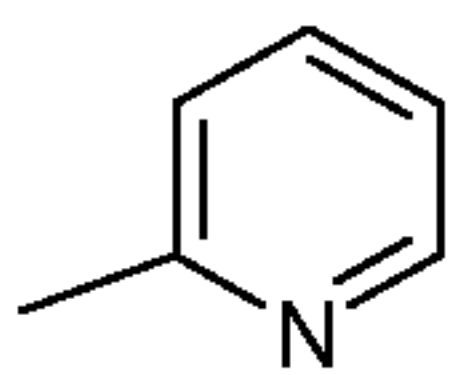
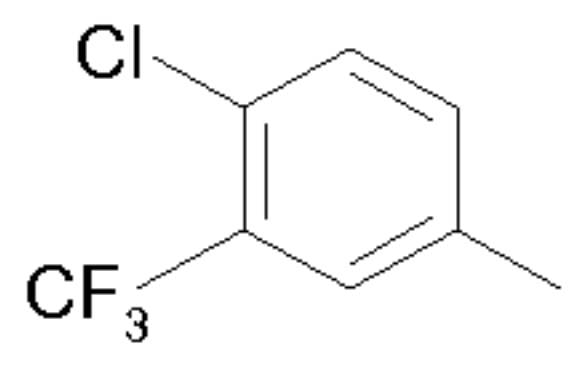
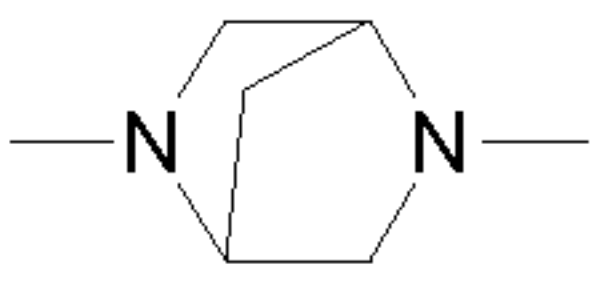
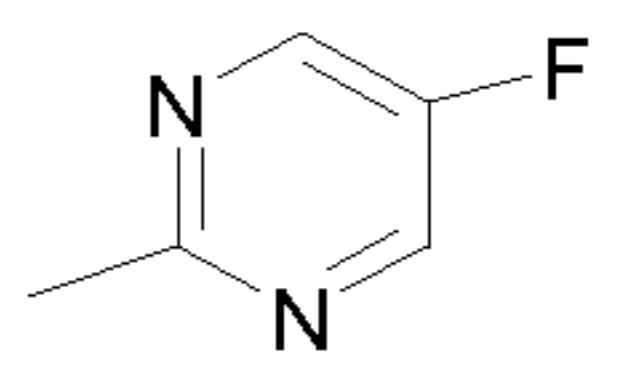
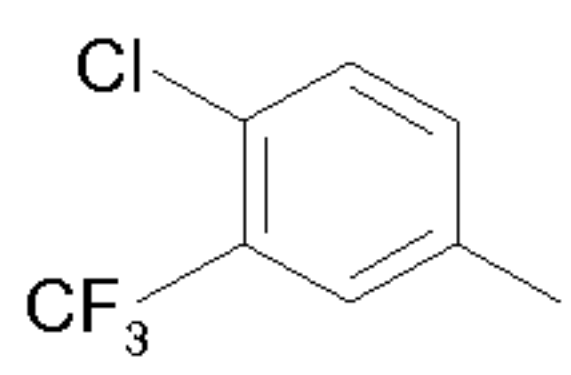
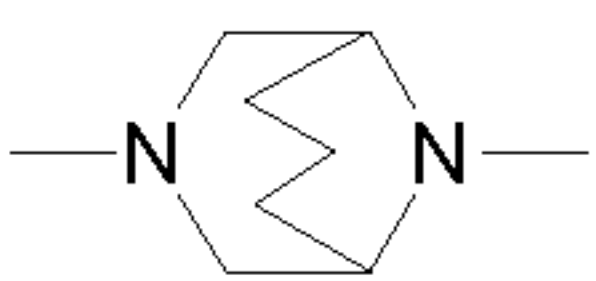
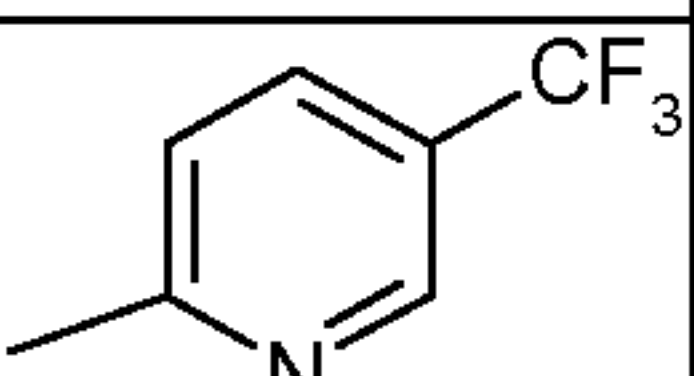
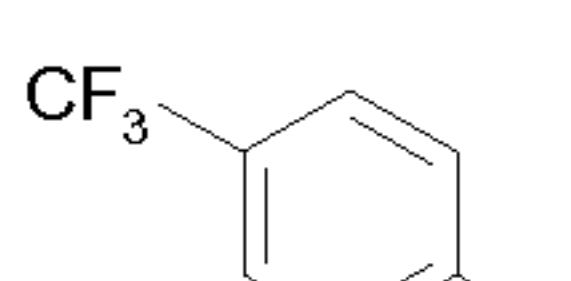
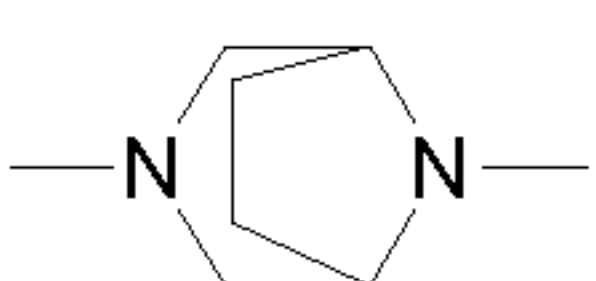
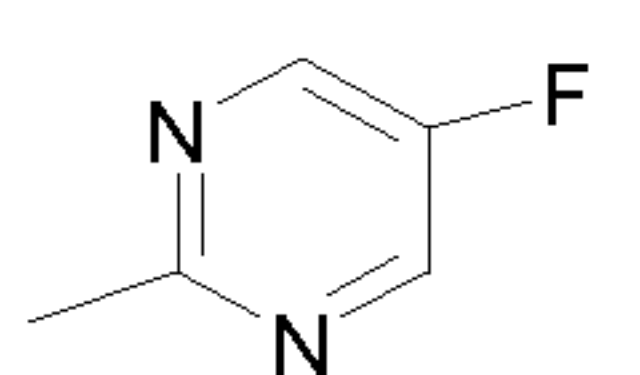
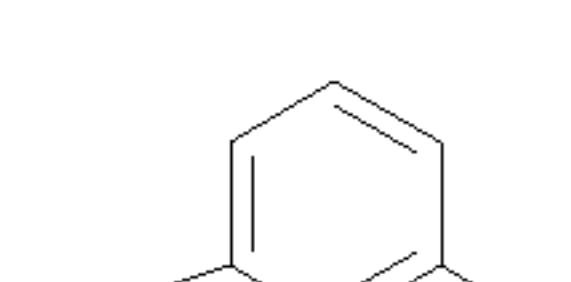
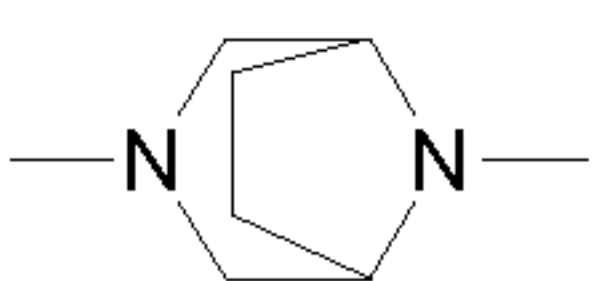
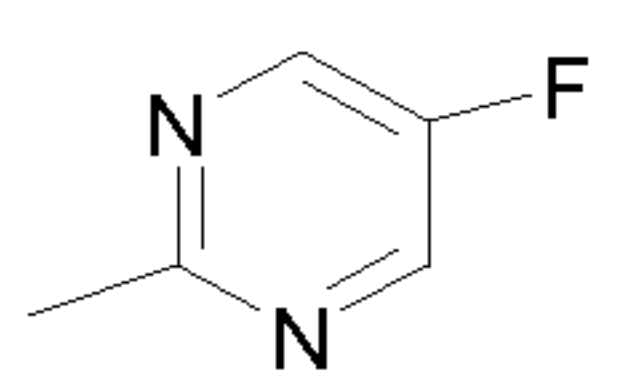
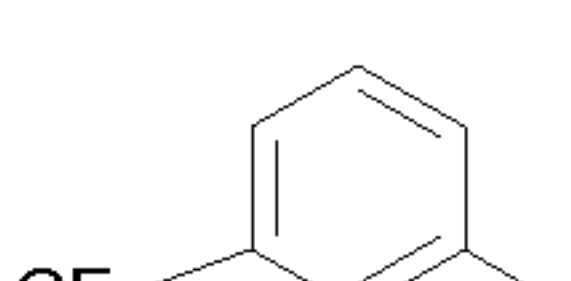
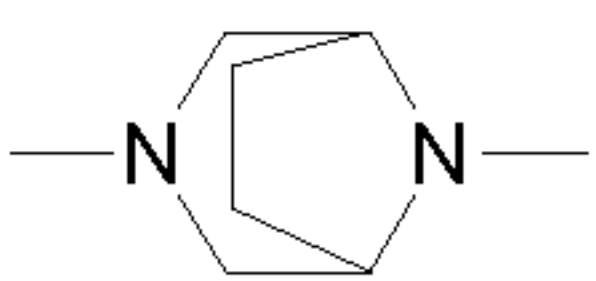
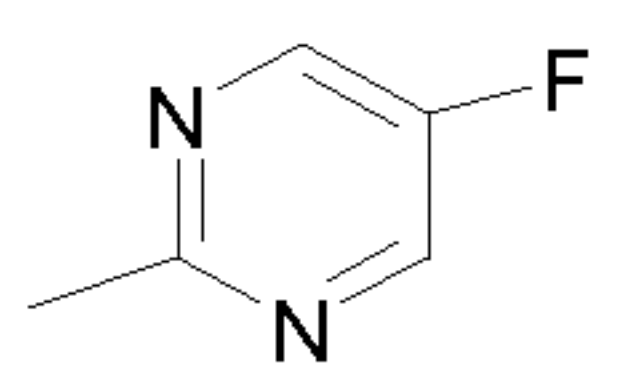
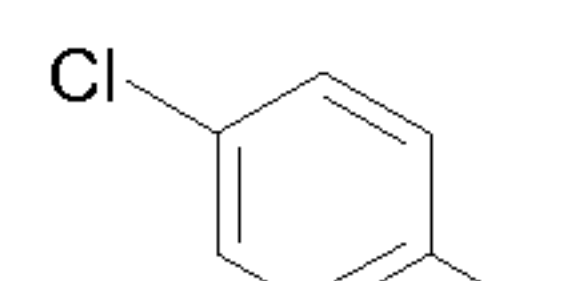
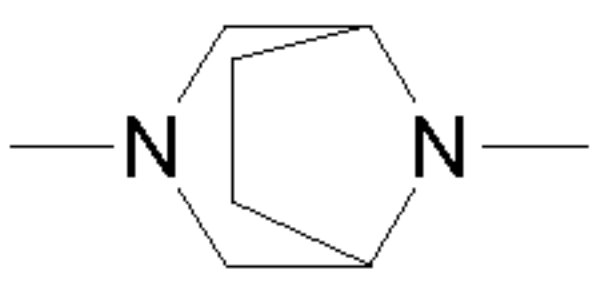
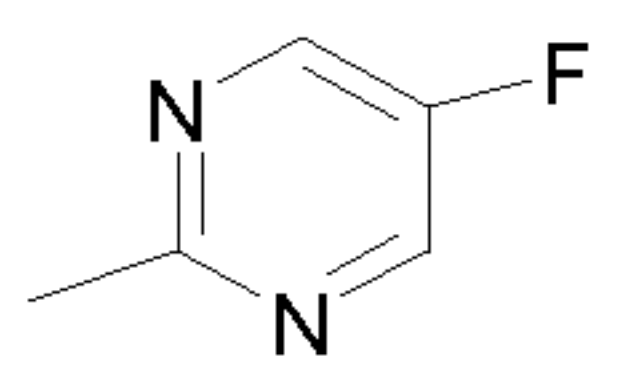
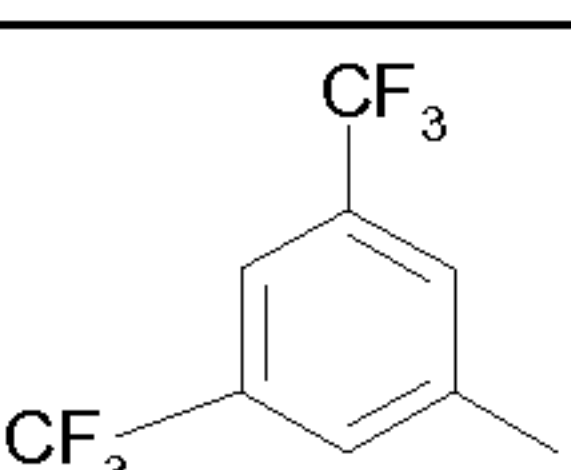
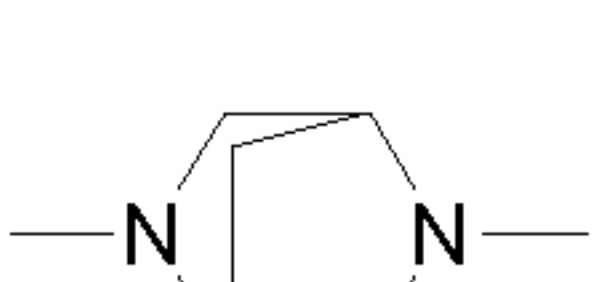
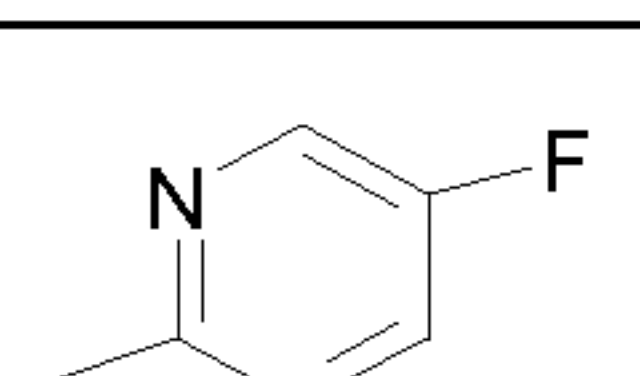
15

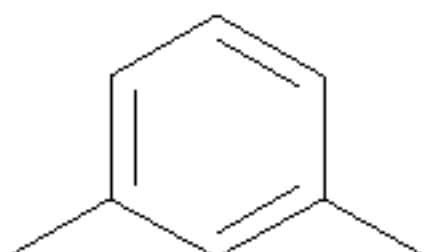
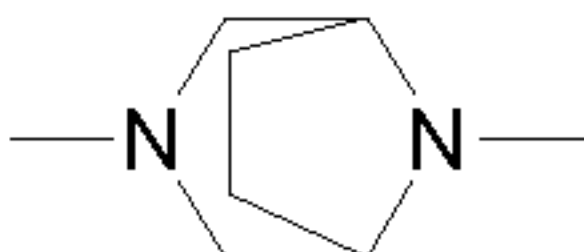
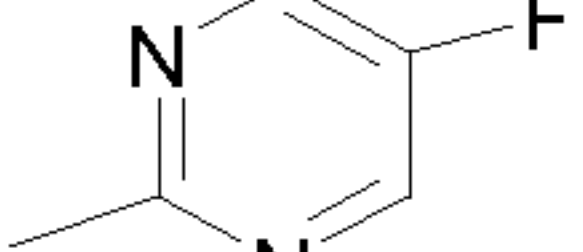
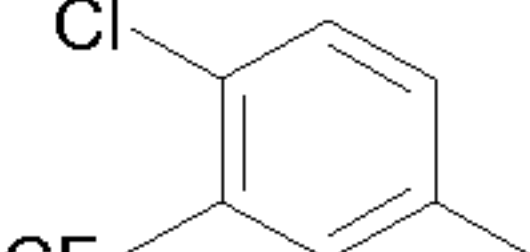
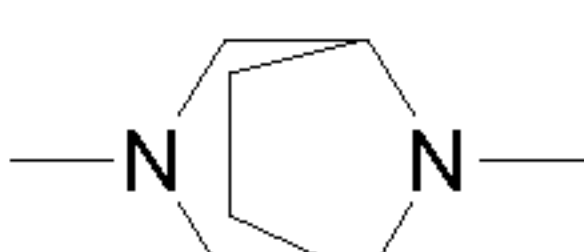
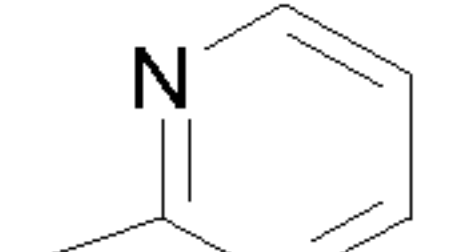
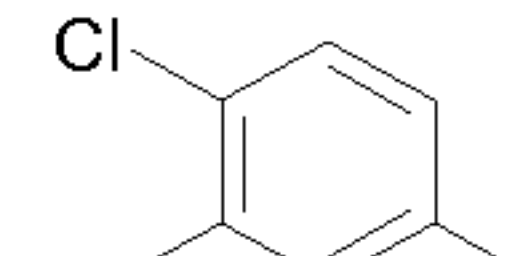
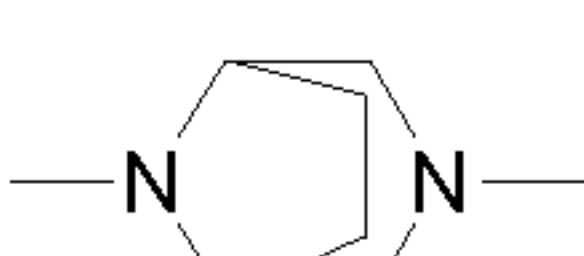
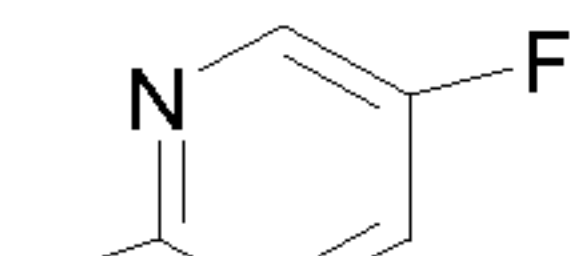
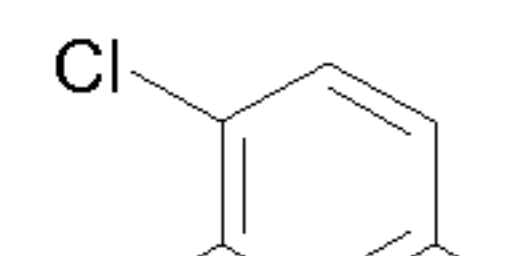
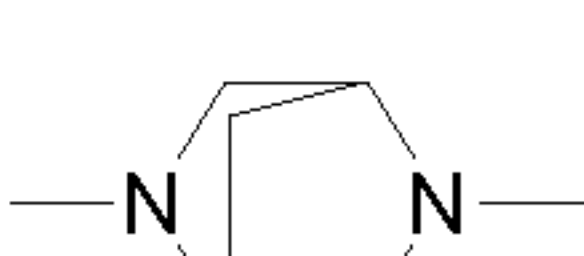
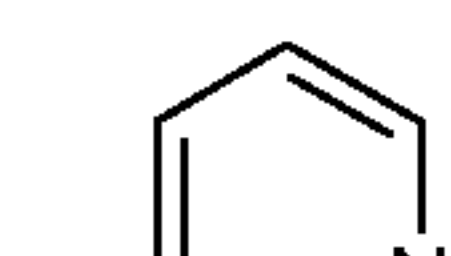
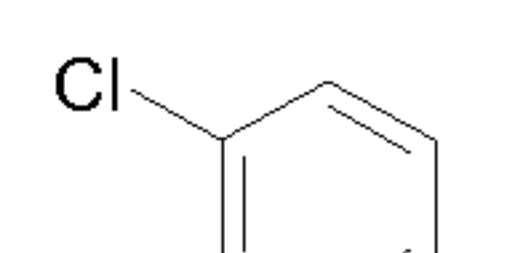
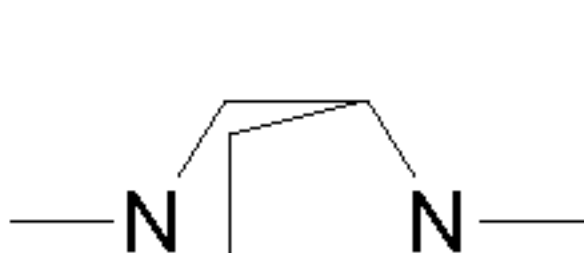
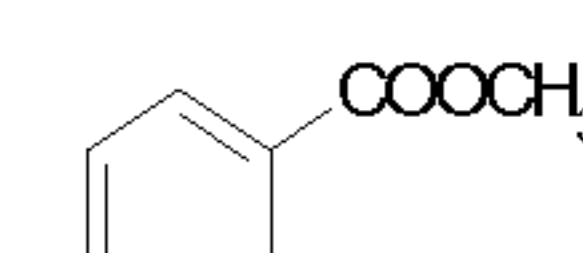
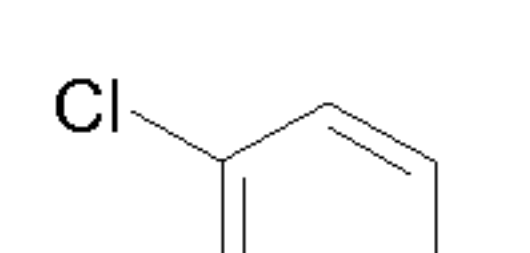
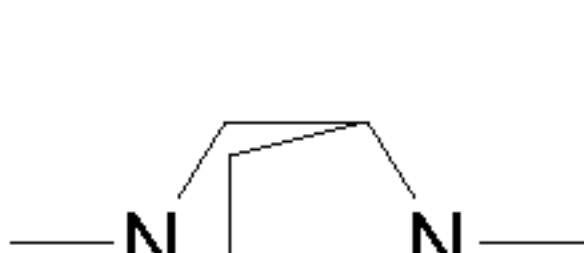
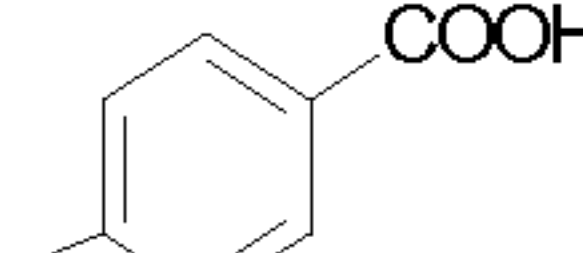
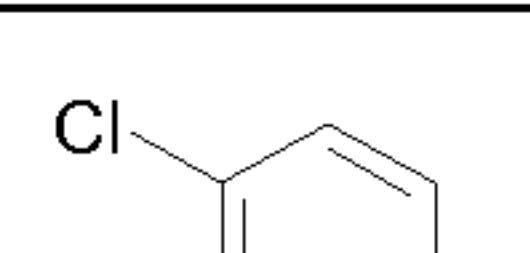
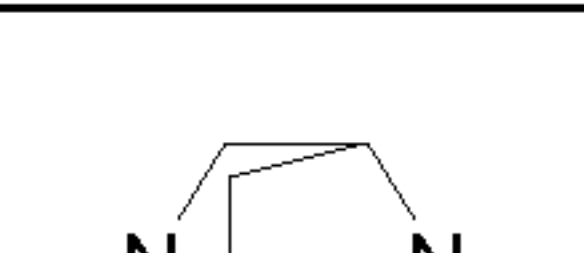
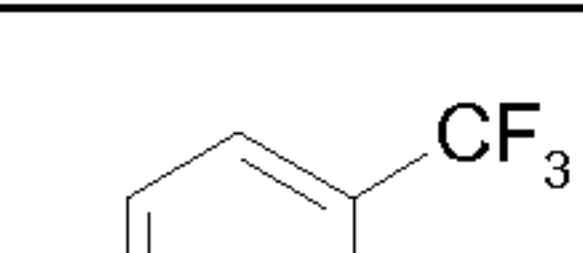
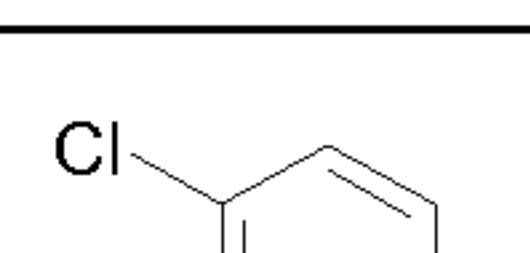
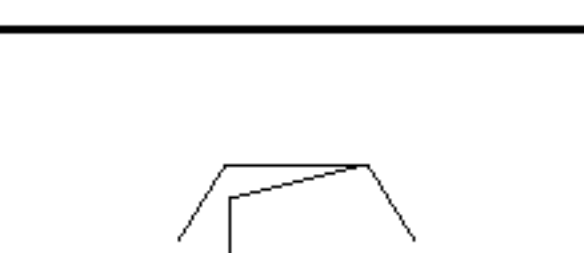
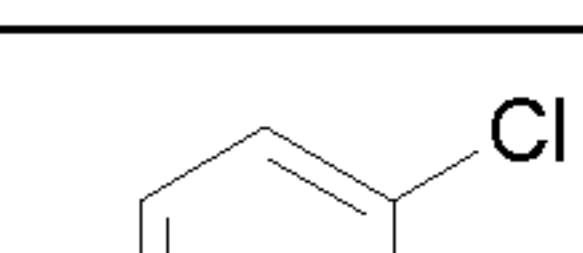
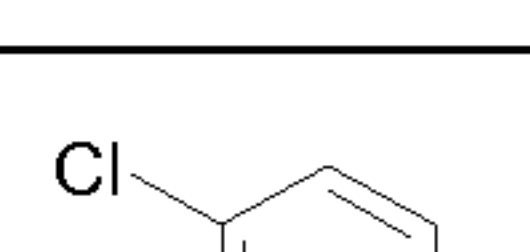
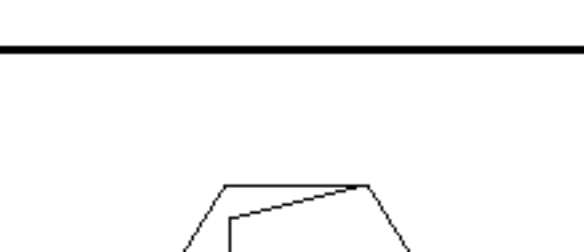
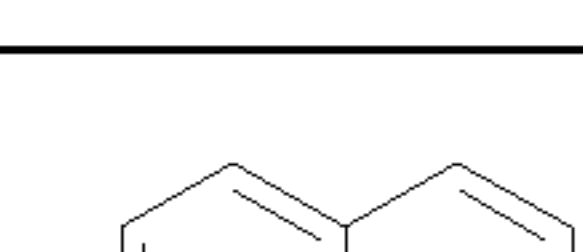
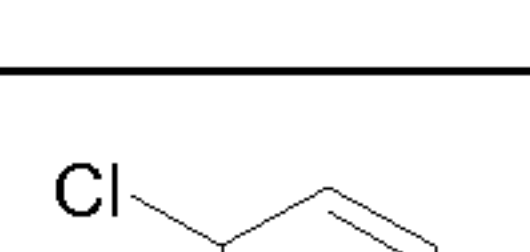
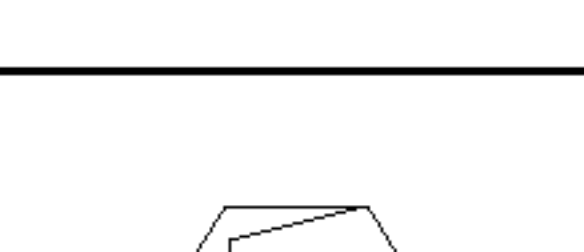
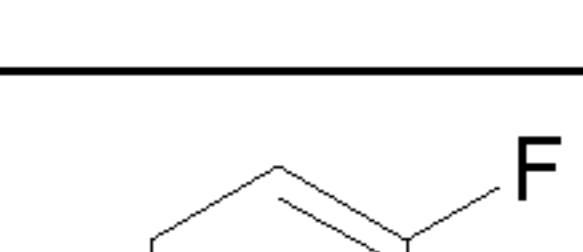
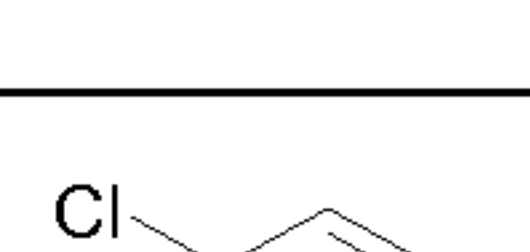
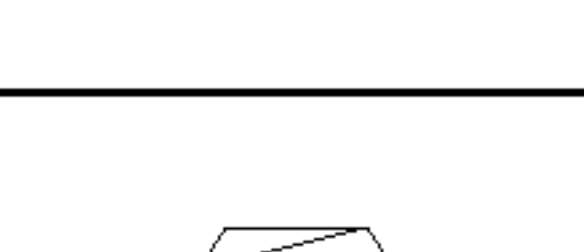
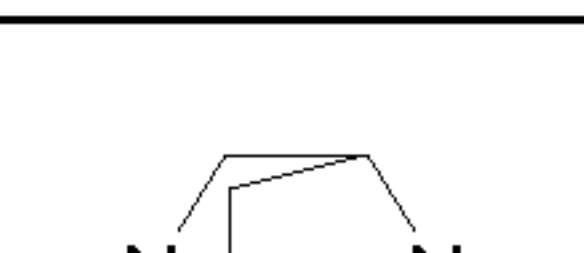
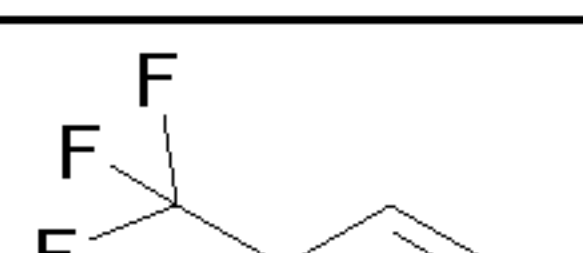
Le tableau suivant décrit les exemples obtenus par application et/ou adaptation de méthodes décrites au moyen des réactifs et produits de départ appropriés :

28

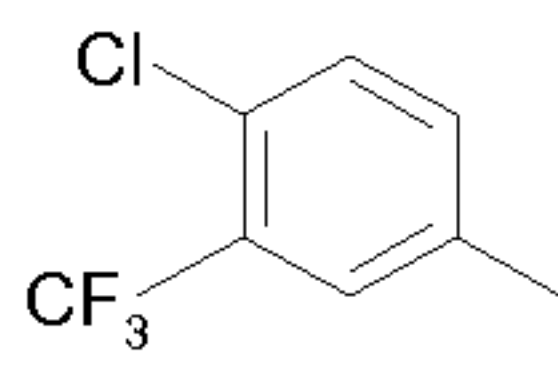
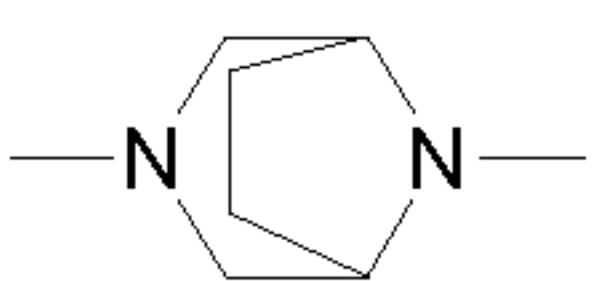
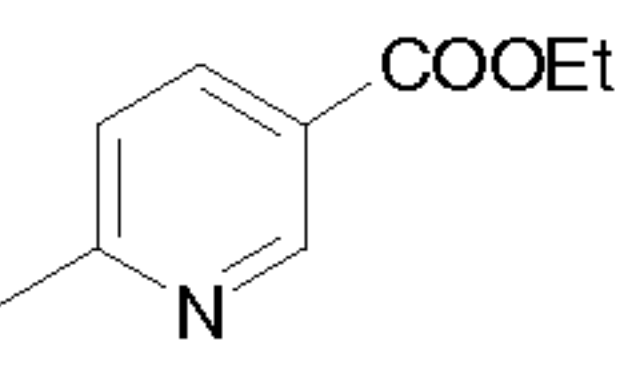
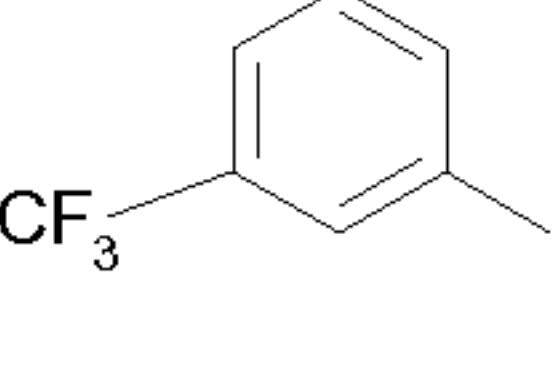
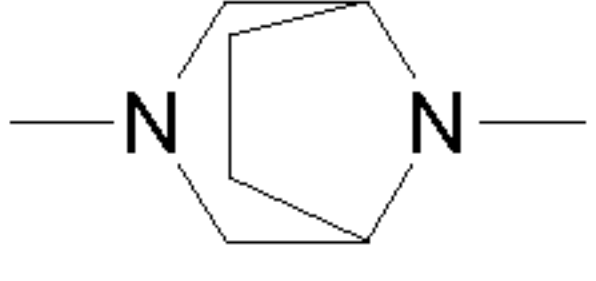
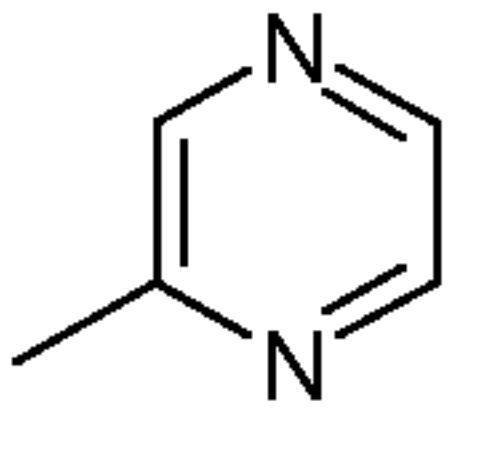
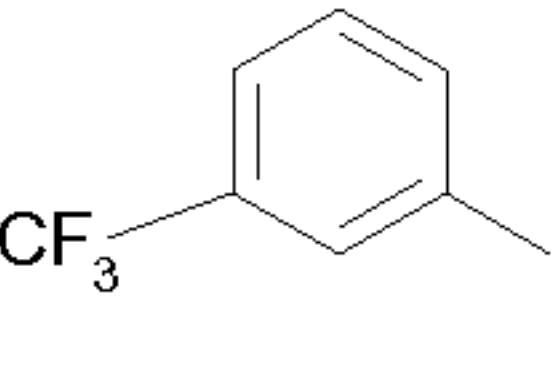
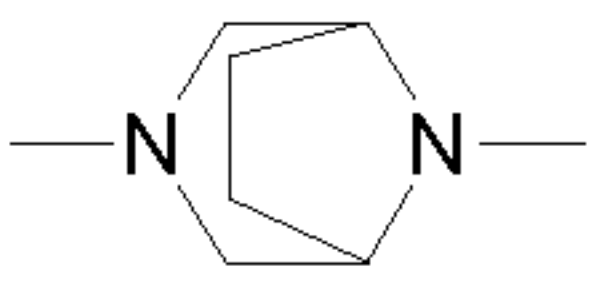
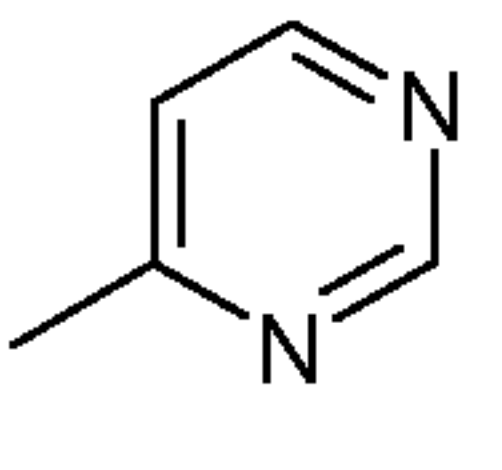
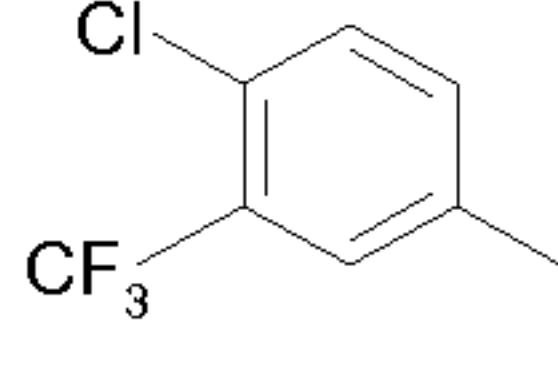
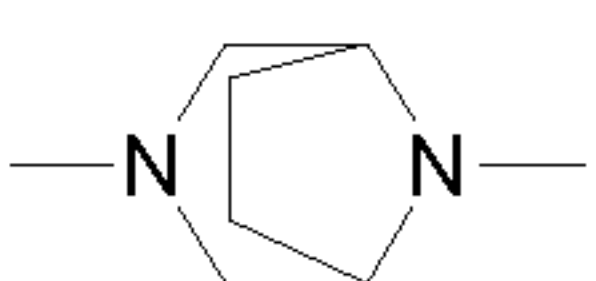
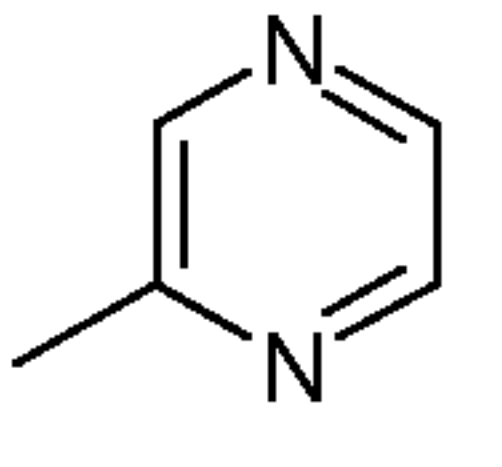
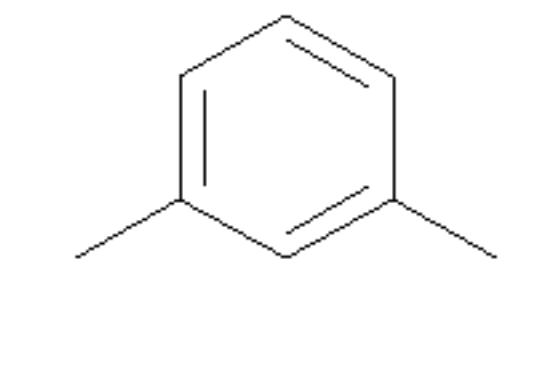
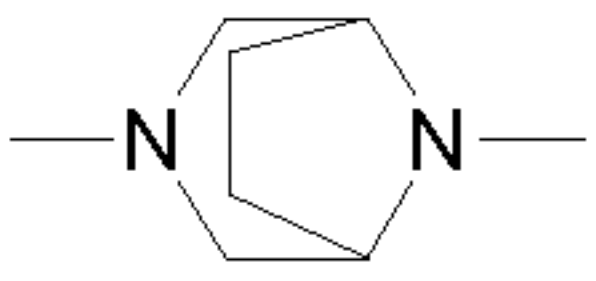
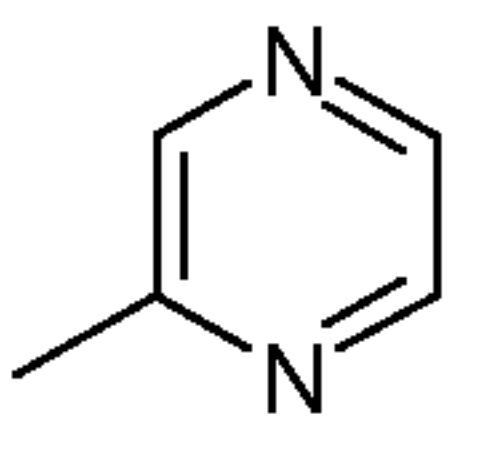
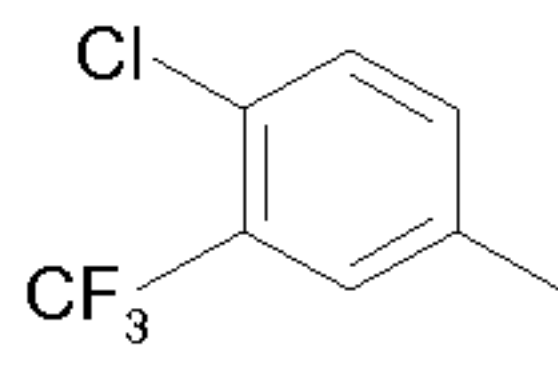
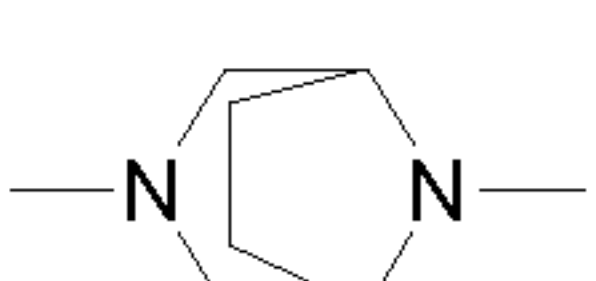
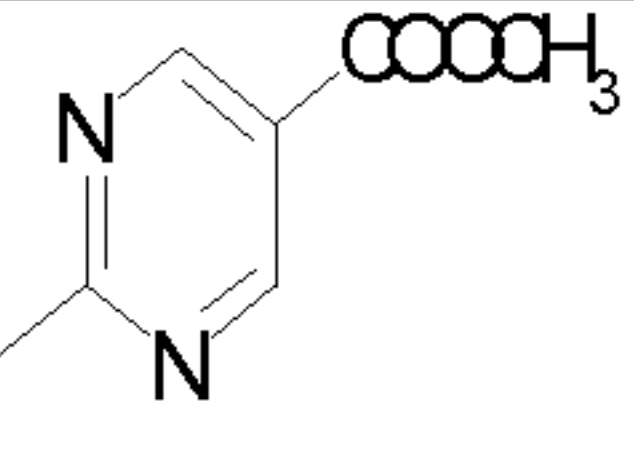
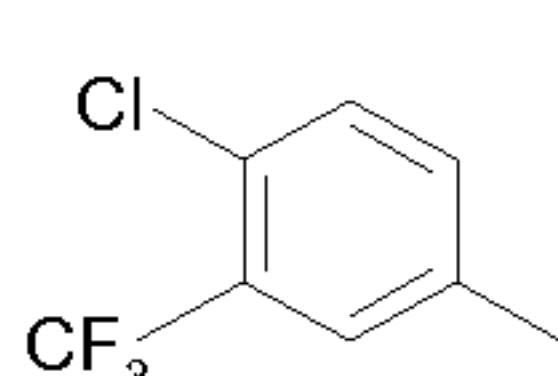
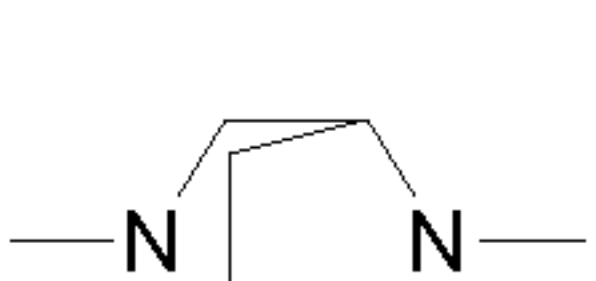
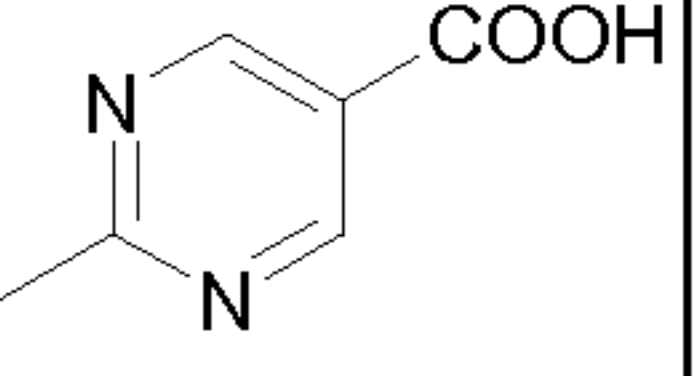
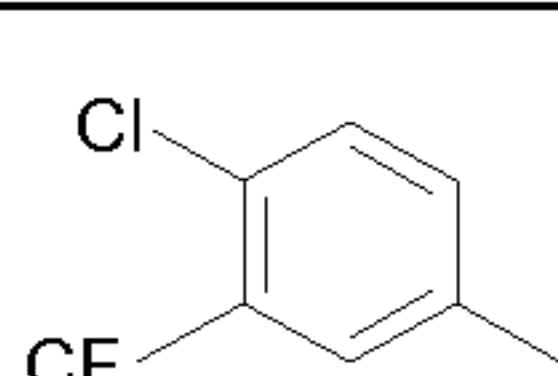
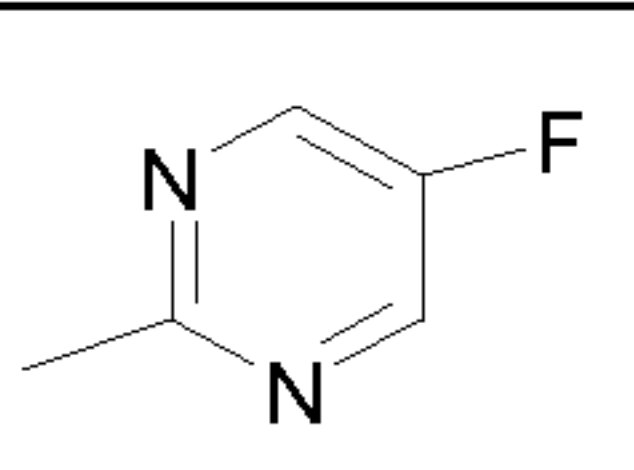
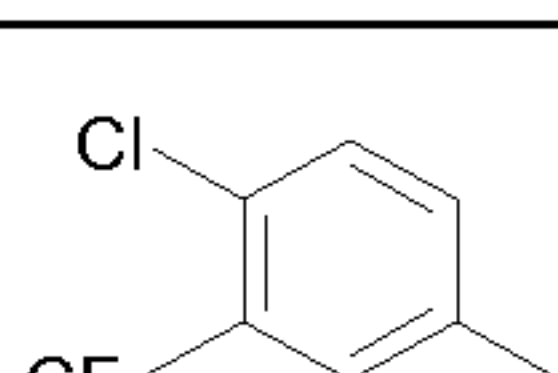
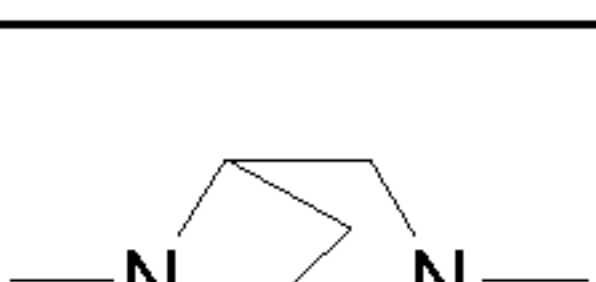
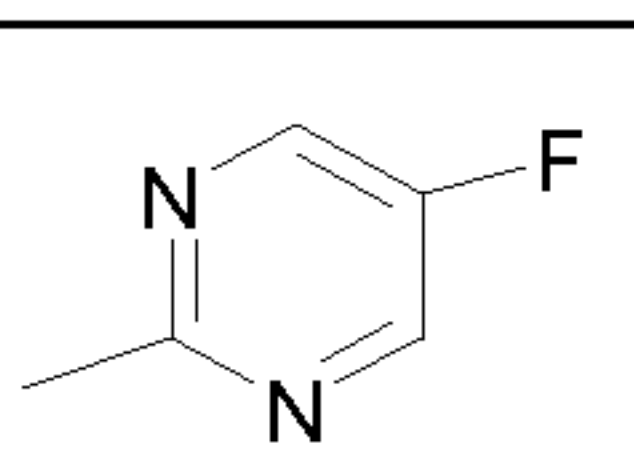
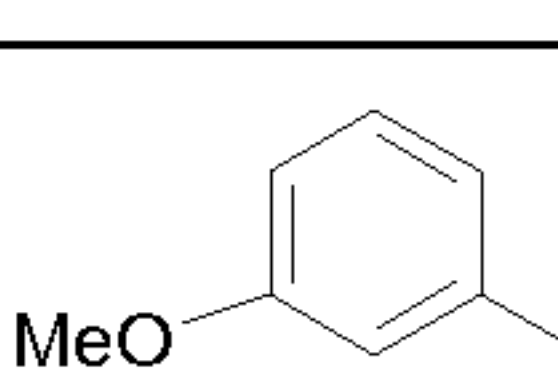
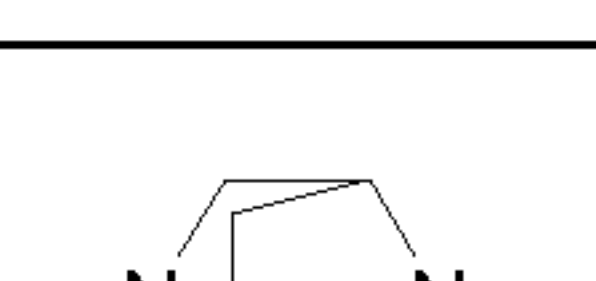
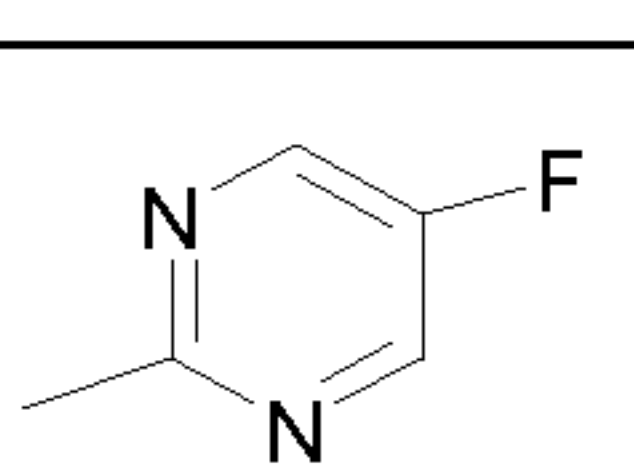
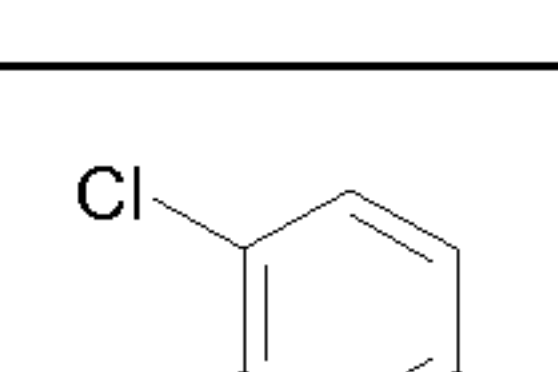
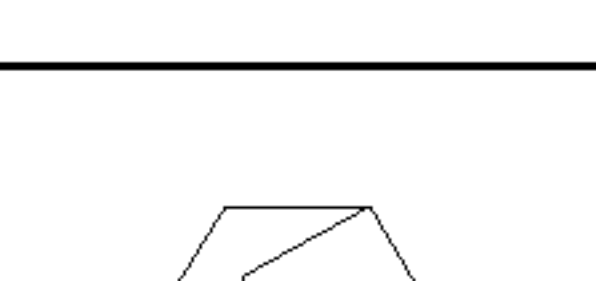
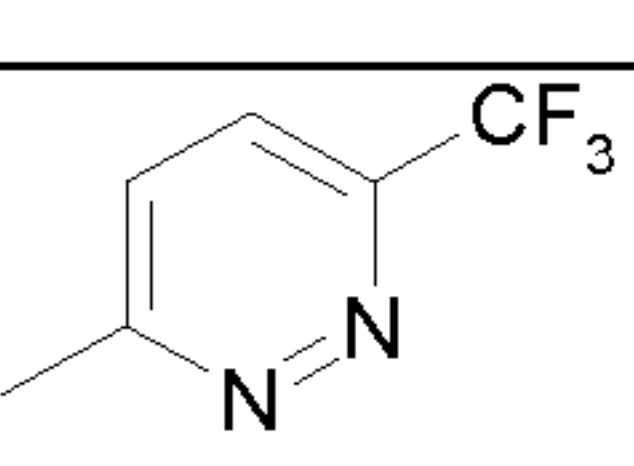
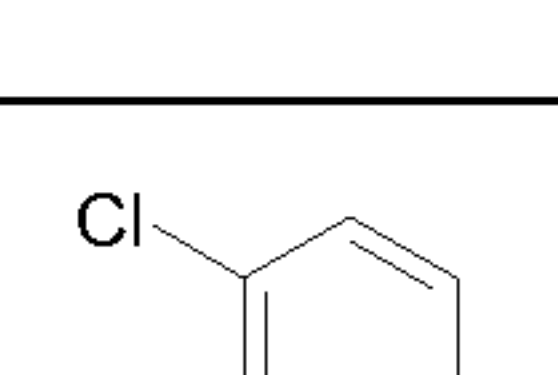
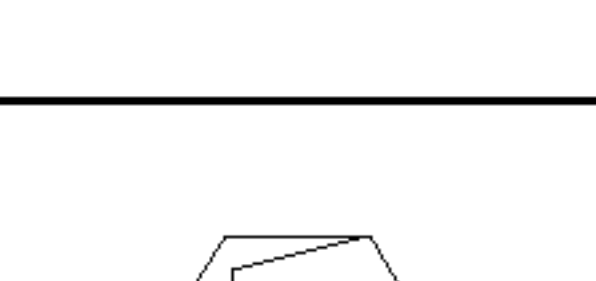
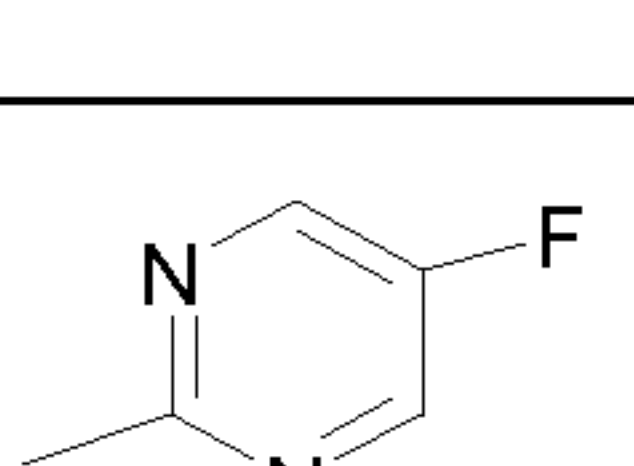


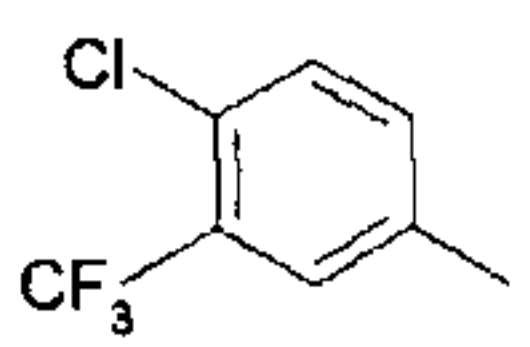
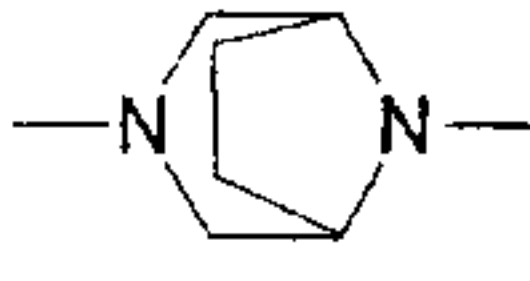
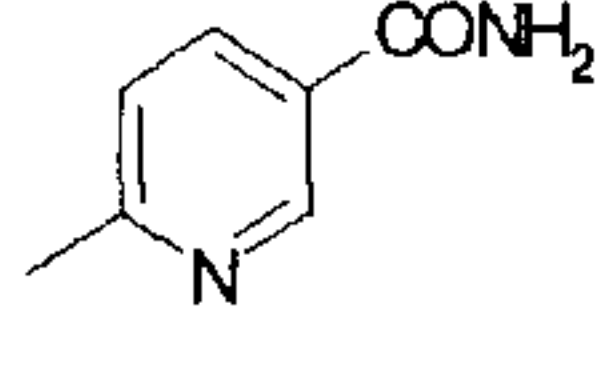
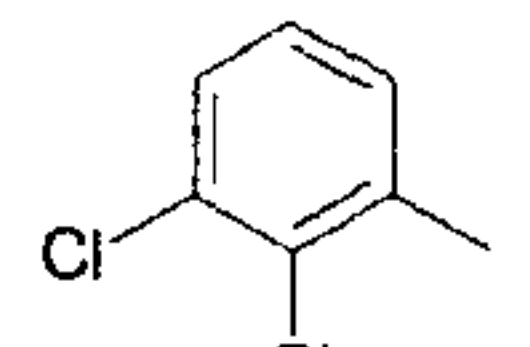
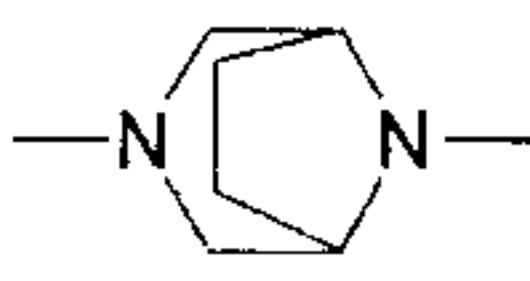
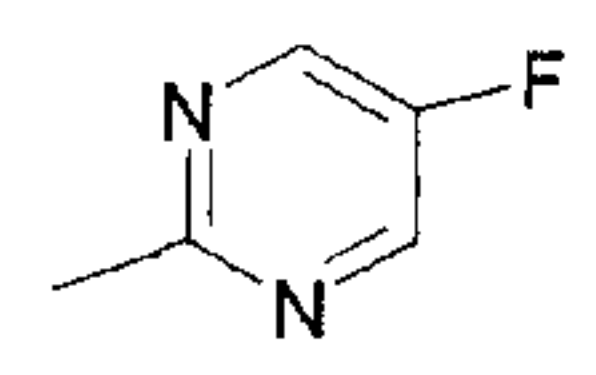
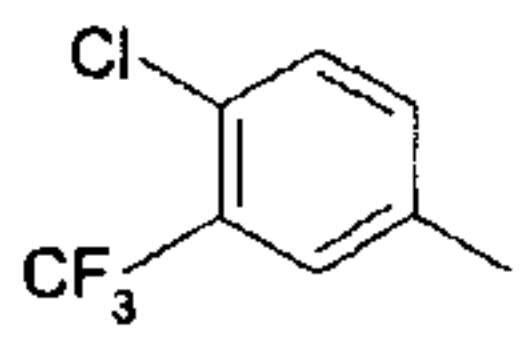
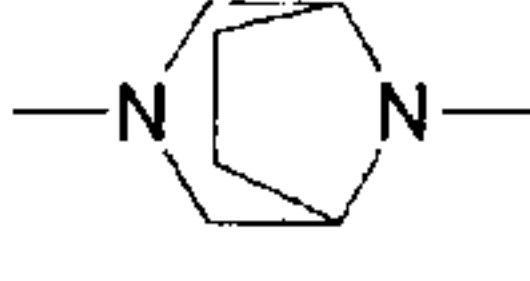
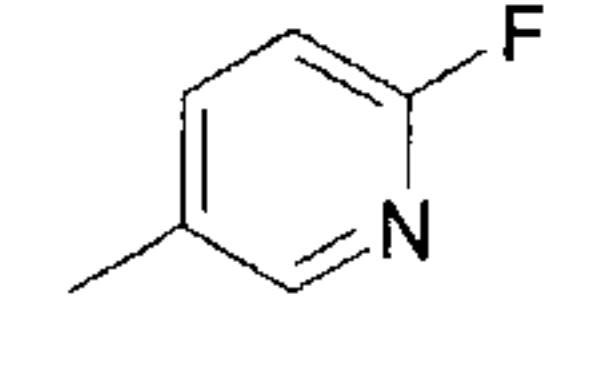
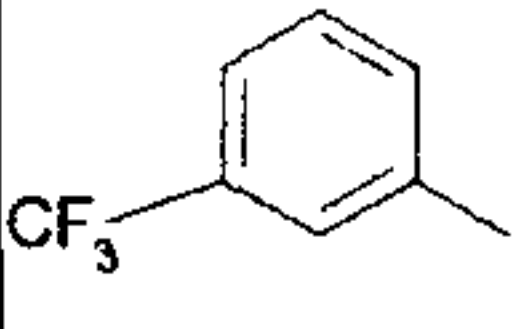
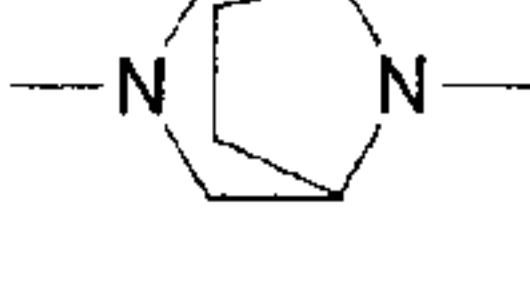
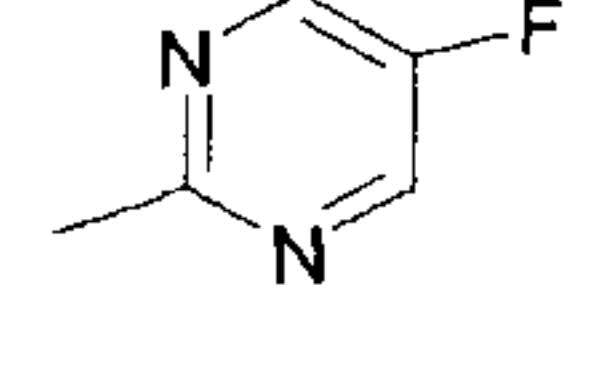
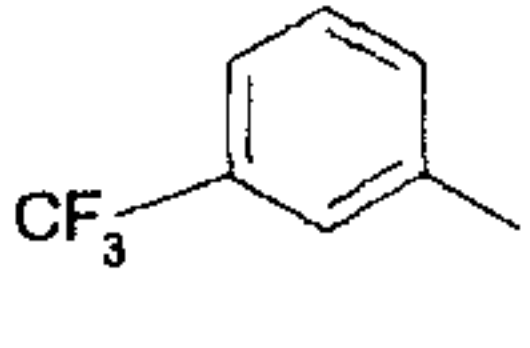
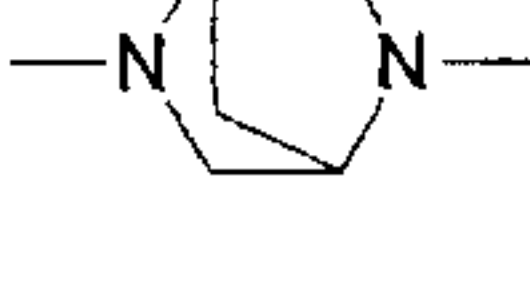
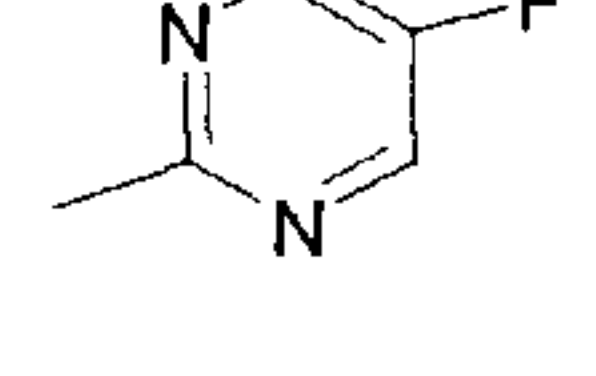
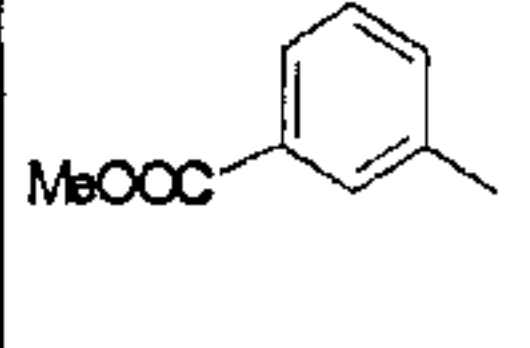
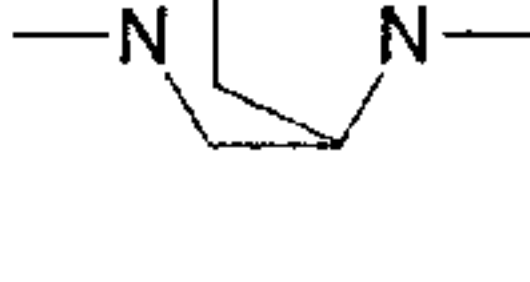
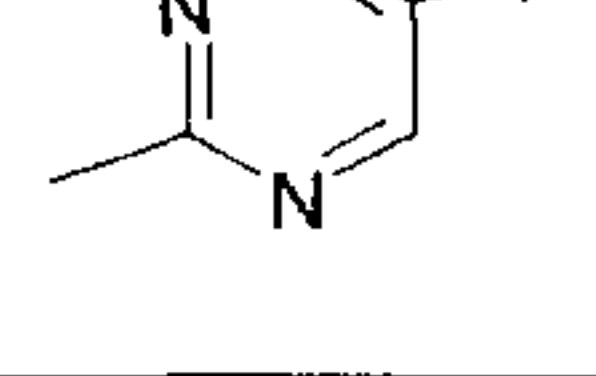
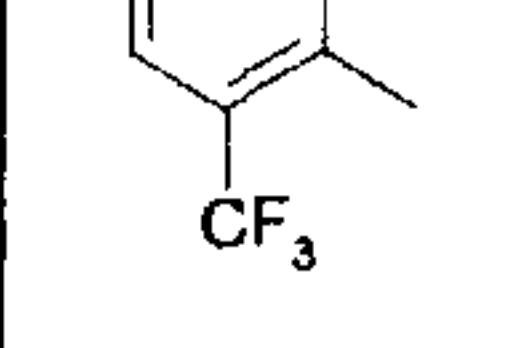
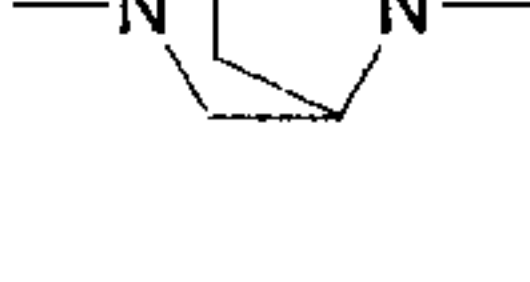
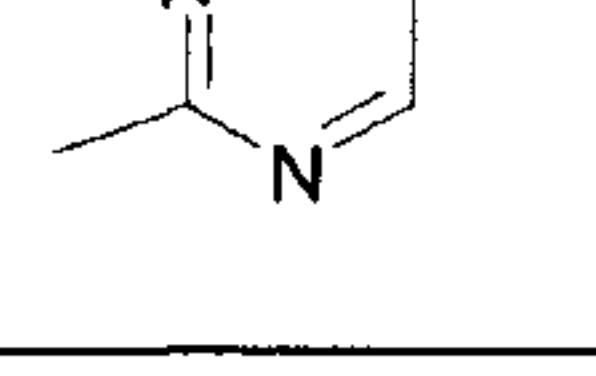
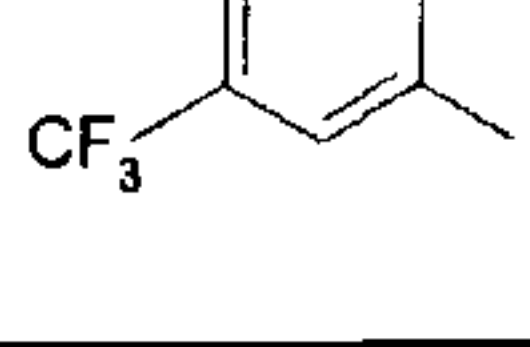
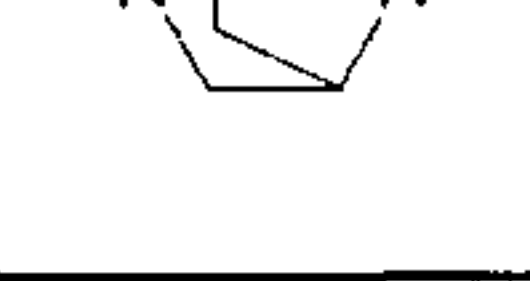
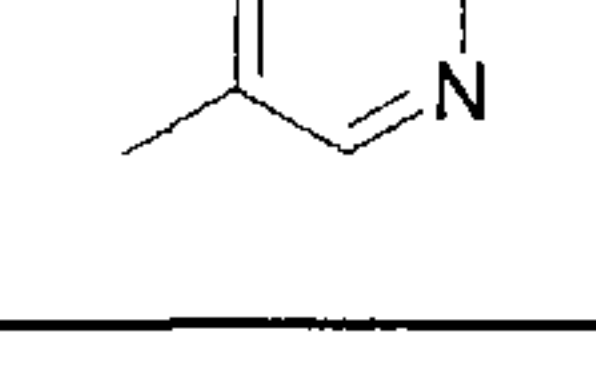
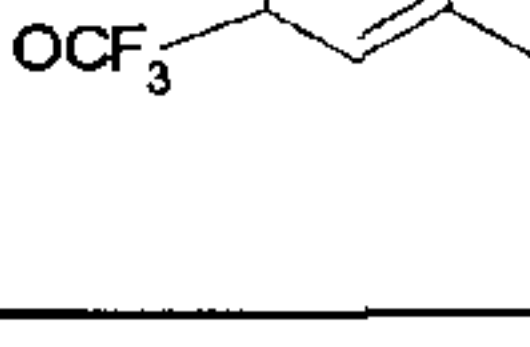
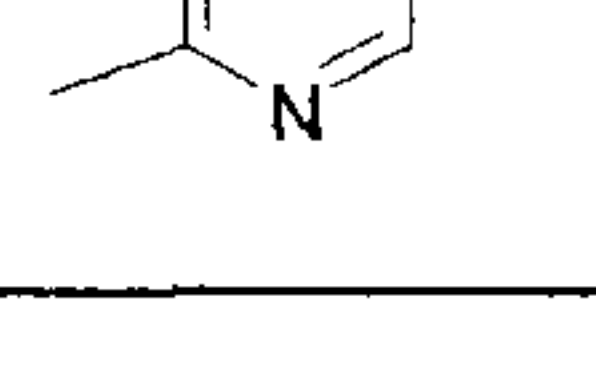
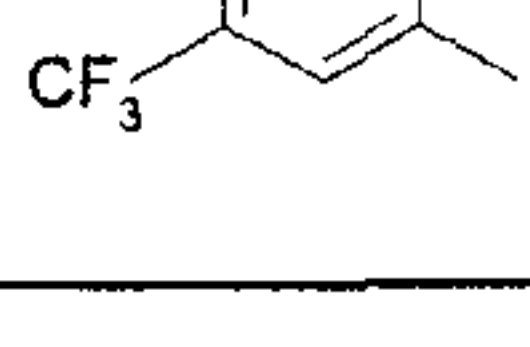
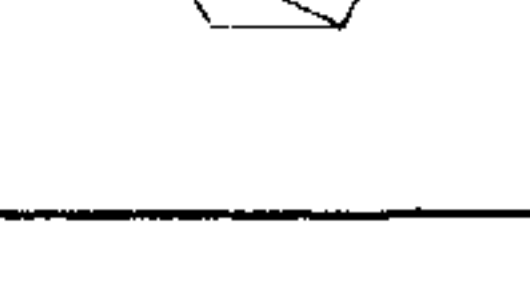
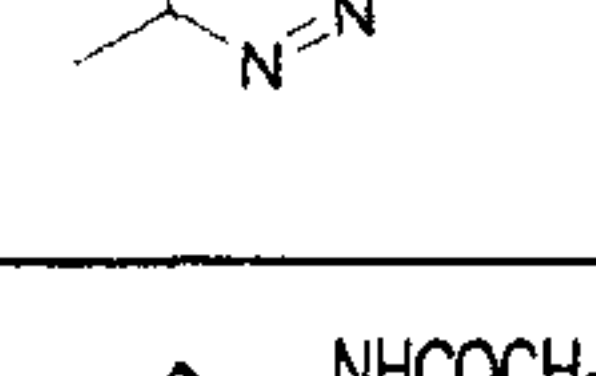
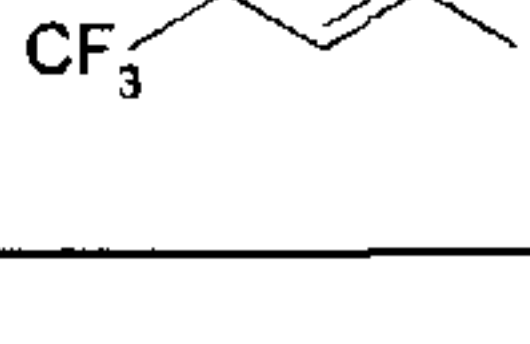
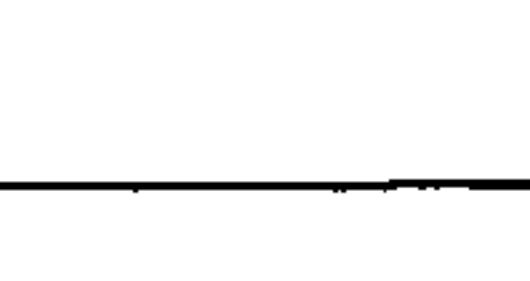
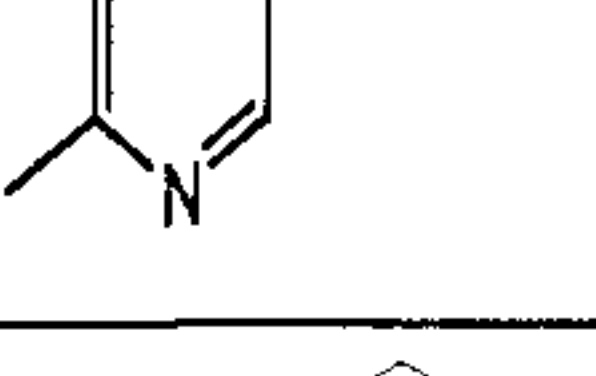
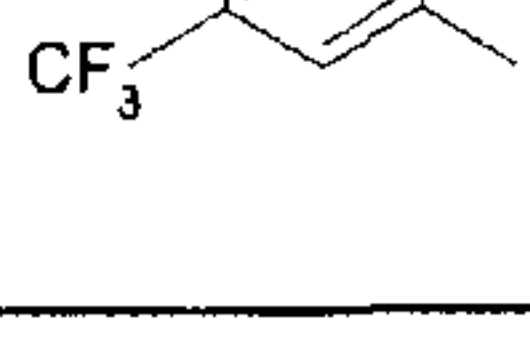
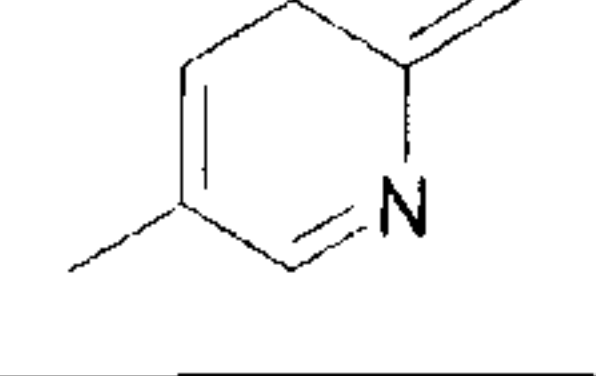
N	A	B	m	W	R5	n	Sel	PF	LCMS
1		H	1			1	Oxalate	217-219	MH+ 525 r.t. 14,9 Méthode F
2		H	1			1	--	181-183	MH+ 424 r.t. 8,6 Méthode A
3		H	1			1	Oxalate	--	M+ = 458 r.t. 10,9 Méthode E
4		H	1			1	HCl	--	M+ = 458 r.t. 8,8 MéthodeD
5		H	1			1	Oxalate	--	M+ = 525 r.t. 11,8 Méthode F
6		H	1			1	Oxalate	123-126	MH+ 457 r.t. 8 MéthodeC
7		H	1			1	Oxalate	163-164	MH+ 491 r.t. 9,0 MéthodeC
8		H	1			1	Oxalate	214-215	MH+ 559 r.t. 7,2 MéthodeA
9		H	1			1	--	--	M+ = 507 r.t. 6,1 Méthode A
10		H	1			1	Oxalate	--	M+ = 491 r.t. 5,7 Méthode A

12		H	1			1	--	147-149	MH+ 570 r.t. 6,8 Méthode A
13		H	1			1	Oxalate	--	M+ =511 r.t. 13,0 MéthodeC
14		H	1			1	Oxalate	129-131	MH+ 477 r.t. 8,0 MéthodeG
15		H	1			1	Oxalate	--	M+ = 545 r.t. 6,2 Méthode A
16		H	1			1	Oxalate	135-137	MH+ 477 r.t. 8,1 MéthodeC
17		H	1			1	HCl	247-250	MH+ 496 r.t. 4,7 MéthodeH
18		H	1			1	Oxalate	--	M+ = 573 r.t. 7,2 Méthode A
19		H	1			1	--	154-155	MH+ 476 r.t. 6,0 Méthode A
20		H	1			1	--	146-147	MH+ 442 r.t. 5,7 Méthode A
21		H	1			1	HCl	227-229	MH+ 476 r.t. 5,9 Méthode A
22		H	1			1	--	157-159	MH+ 442 r.t. 6,0 Méthode A
23		H	1			1	HCl	205-206	MH+ 544 r.t. 6,9 Méthode A

24		H	1			1	--	133-134	MH+ 422 r.t. 5,8 Méthode A
25		H	1			1	--	120-122	MH+ 492 r.t. 6,1 Méthode A
26		H	1			1	HCl	223-224	MH+ 510 r.t. 5,6 Méthode A
27		H	1			1	--	136-137	MH+ 491 r.t. 4,9 Méthode A
28		H	1			1	HCl	--	M+= 549 r.t. 6,6 Méthode A
29		H	1			1	fumarate	165-168	MH+ 535 r.t. 5,9 Méthode A
30		H	1			1	--	161-163	MH+ 559 r.t. 6,7 Méthode A
31		H	1			1	oxalate	219-220	MH+ 525 r.t. 6,5 Méthode A
32		H	1			1	oxalate	135-136	MH+ 541 r.t. 6,1 Méthode A
33		H	1			1	oxalate	203-204	MH+ 509 r.t. 6,2 Méthode A
34		H	1			1	oxalate	212-213	MH+ 525 r.t. 6,3 Méthode A
35		H	1			1	oxalate	190-191	MH+ 525 r.t. 6,0 Méthode A

31

36		H	1			1	oxalate	210-211	MH+ 563 r.t. 6,9 Méthode B
37		H	1			1	oxalate	220-221	MH+ 457 r.t. 5,6 Méthode B
38		H	1			1	fumarate	161-163	MH+ 458 r.t. 5,1 Méthode A
39		H	1			1	oxalate	150-151	MH+ 492 r.t. 5,6 Méthode A
40		H	1			1	oxalate	162-163	MH+ 404 r.t. 4,4 Méthode A
41		H	1			1	--	152-153	MH+ 550 r.t. 6,5 Méthode A
42		H	1			1	--	192-194	MH+ 536 r.t. 5,5 MéthodeC
43		H	1			2	oxalate	140-141	MH+ 525 r.t. 5,8 Méthode A
44		H	1			1	--	--	M+= 510 r.t. 6,1 Méthode A
45		H	1			1	oxalate	171-172	MH+ 438 r.t. 5,4 Méthode B
46		H	1			1	fumarate	205-207	MH+ 546 r.t. 6,1 Méthode B
47		H	0			1	--	200-201	MH+ 496 r.t. 5.6 Méthode A

48		H	1			1	--	241-242	MH+ 534 r.t. 5,0 Méthode B
49		H	1			1	--	127	MH+ 476 r.t. 5,7 Méthode
50		H	1			1	oxalate	160-161	MH+ 509 r.t. 6,0 Méthode A
51	H		1			1	--	156-157	MH+ 476 r.t. 5,9 Méthode A
52		H	0			1	--	195-196	MH+ 462 r.t. 5,5 Méthode A
53	H		1			1	--	140-143	MH+ 466 r.t. 5,1 Méthode A
54	H		1			1	oxalate	215-217	MH+ 476 r.t. 5,6 Méthode A
55		H	1			1	HCl	215-217	MH+ 492 r.t. 5,6 Méthode A
56		H	1			1	--	135-136	MH+ 492 r.t. 5,7 Méthode A
57		H	1			1	--	161-162	MH+560 r.t.6,4 MéthodeA
58		H	1			1			MH+ 549
59		H	1			1	--	--	MH+ 541 r.t.5,8 MéthodeA

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques.

Culture cellulaire :

- 5 La souche SH-SY-5Y (neuroblastome humain) est cultivée classiquement dans un milieu de culture DMEM (de l'anglais Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (Gibco BRL, France) contenant du SVF (5%) (sérum de veau foetal) (Boehringer Mannheim, Allemagne), du pyruvate de sodium (1 mM) et de la glutamine (4 mM) dans des flacons de culture recouvert de collagène (Becton Dickinson, France).
- 10 La souche mère SK-N-BE (neuroblastome humain) et le clone Bep 75, exprimant de manière stable la forme entière du récepteur p75^{NTR} humain (SK-N-BE Bep 75) sont cultivés classiquement dans un milieu de culture RPMI contenant du SVF (5%), du pyruvate de sodium (1 mM) et de la glutamine (4 mM). Pour les cellules SK-N-BE Bep 75, on ajoute de l'hygromycine (200 µl/20ml milieu) comme agent de
- 15 sélection.

Etude de la liaison du ¹²⁵I NGF au récepteur p75^{NTR}

- L'étude de la liaison du NGF (le facteur de croissance neuronale radio-marqué à l'iode-125, Amersham – 2000 Ci/mmol) est réalisée sur une suspension
- 20 cellulaire de la souche SK-N-BE Bep 75 en accord avec la méthode décrite par Weskamp (Neuron, 1991,6, 649-663). La liaison non spécifique est déterminée par la mesure de la liaison totale après une heure de pré-incubation avec les cellules à 37°C en présence de NGF non-radio marqué (1 µM). La liaison spécifique est calculée par
- 25 différence entre la mesure de la liaison totale et la mesure de la liaison non-spécifique. Les expériences de compétition sont réalisées en utilisant une concentration en NGF-iodé (¹²⁵I NGF) de 0,3 nM. Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI₅₀) de la fixation de ¹²⁵I NGF au récepteur p75^{NTR} des composés selon l'invention sont faibles et varient de 10⁻⁶ à 10⁻¹¹M.

- Les composés de formule (I) présentent une activité dans ce test avec des CI₅₀
- 30 qui varient de 10⁻⁶ à 10⁻¹¹M. Par exemple, les composés n°1, 2, 7 et 11 ont montré respectivement une CI₅₀ de 1,35 nM, 0,18 nM, 0,29 nM et 0,98 nM.

Etude de la dimérisation du récepteur p75^{NTR} indépendamment de son ligand

L'étude de la dimérisation du récepteur p75^{NTR} est réalisée sur une suspension

cellulaire de la souche SK-N-BE Bep 75. Les cellules (2.5×10^4 cellules/puits) sont disposées dans des puits (plaque de 96 puits) pendant 24 h, puis pré-incubées pendant 1h à 37°C en présence ou non des composés selon l'invention. On ajoute ensuite du surnageant, issu de culture de cellules humaines d'origine rénale HEK293

5 exprimant, après 48h de transfection, et sécrétant une forme soluble du récepteur p75^{NTR} (partie extracellulaire du récepteur) couplée à une phosphatase alcaline, ce à la concentration finale de 10 nM. La quantification de la liaison spécifique du récepteur soluble p75^{NTR} au récepteur présent sur cellules SK-N-BE Bep 75 est déterminée par la mesure de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline après

10 incubation des cellules pendant 1 heure à 37°C en présence du surnageant. Après filtration et transfert des filtres dans des plaques de 24 puits, l'activité de la phosphatase alcaline est déterminée par ajout de substrat chimioluminescent CDP-Star (ready-to-use, Roche). Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI₅₀) de la dimérisation du récepteur p75^{NTR} des composés selon l'invention sont faibles et

15 varient de 10^{-6} à 10^{-11} M.

Les composés de formule (I) présentent une activité dans ce test avec des CI₅₀ qui varient de 10^{-6} à 10^{-11} M.

Par exemple, les composés n° 1, 3, 8, 11, 27, 28, 29 et 53, ont montré respectivement une CI₅₀ de 23,4 nM, 0,05 nM, 0,68 nM, 0,2 nM, 0,23 nM, 9,84 nM,

20 0,14 nM et 2,08 nM.

Mesure de l'apoptose

Les cellules (souches de neuroblastomes humains SH-SY-5Y et SK-N-BE Bep

25 75) sont installées dans des boîtes de Pétri de 35 mm de diamètre (Biocoat collagenI, (10^5 cellules/puits)) dans un milieu de culture approprié contenant 5 % de SVF durant 24H. Le milieu de culture est ensuite éliminé, les cellules sont rincées avec du PBS (de l'anglais Dulbecco's Phosphate buffered saline), puis on ajoute soit du milieu frais contenant 5% de SVF, soit du milieu contenant du NGF (à la concentration de 10

30 ng/ml), soit du peptide beta-amyloïde (Aβ1-40) (à la concentration de 10 μM), ceci en présence ou non des composés selon l'invention. Les taux d'apoptose sont mesurés 48 heures après les traitements dans le cas de la souche SH-SY-5Y, et 24 heures après dans le cas de la souche SK-N-BE Bep 75 par quantification des histones cytoplasmiques associés aux fragments d'ADN (cell death détection ELISA,

Boehringer Mannheim, Allemagne). Les taux d'apoptose sont exprimés en quantité d'oligonucléosomes/ 10^5 cellules. Chaque valeur correspond à la moyenne de 9 points expérimentaux répartis dans 3 expériences indépendantes.

5 Les composés de formule (I) présentent une activité inhibitrice de l'apoptose induite par le NGF avec des Cl_{50} qui varient de 10^{-6} à 10^{-11} M. Par exemple, les composés n° 1, 3, 8, 11, 27 et 29 ont montré respectivement une Cl_{50} de 1,33 nM, 0,067 nM, 2,24 nM, 0,21 nM, 0,088 nM 0,22 nM

10 Ainsi, la fixation des composés selon l'invention au récepteur $p75^{NTR}$ se traduit, d'une part, au niveau biochimique par l'inhibition de la dimérisation du récepteur induit par les neurotrophines, ou indépendamment du ligand, et, d'autre part, au niveau cellulaire par l'inhibition de l'effet proapoptotique médié par le récepteur $p75^{NTR}$.

Ainsi, selon un des objets de la présente invention, les composés de formule
15 (I) présentent une activité très intéressante d'inhibition de la dimérisation du récepteur $p75^{NTR}$ indépendamment de son ligand.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments destinés à prévenir ou à traiter toute
20 pathologie où le récepteur $p75^{NTR}$ est impliqué, plus particulièrement celles indiquées ci-après.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés pour prévenir ou traiter toute pathologie où le récepteur $p75^{NTR}$ est impliqué, plus particulièrement
25 celles indiquées ci-après.

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.

30

Ainsi, les composés selon l'invention peuvent être utilisés, chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de différentes affections $p75^{NTR}$ dépendantes telles que les maladies neurodégénératives centrales et périphériques comme la démence sénile, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de

Parkinson, la chorée d'Huntington, le syndrome de Down, les maladies à prion, l'amnésie, la schizophrénie, la dépression, le désordre bipolaire; la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques ; les affections cardiovasculaires comme les dommages cardiaques post-ischémiques, les cardiomyopathies, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie cardiaque, l'infarctus cérébral ; les neuropathies périphériques (d'origine diabétique, traumatisme ou iatrogène) ; les dommages au nerf optique et à la rétine (dégénérescence du pigment rétinien, glaucome) ; l'ischémie rétinale ; la dégénérescence maculaire ; les traumatismes de la moelle épinière et les traumatismes crâniens ; l'athérosclérose ; les sténoses ; les désordres de la cicatrisation ; l'alopécie.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des cancers comme celui du poumon, de la thyroïde, du pancréas, de la prostate, de l'intestin grêle et du colon, du sein, dans le traitement des tumeurs, des métastases et des leucémies.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des désordres respiratoires comme l'inflammation pulmonaire, l'allergie et l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Les composés selon l'invention peuvent aussi être utilisés dans le traitement de la douleur cutanée (de la peau, des tissus sous-cutanés et organes associés), somatique, viscérale (au niveau du système circulatoire, respiratoire, gastro-intestinal, ou génito-urinaire), et neurologiques.

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des douleurs chroniques neuropathiques et inflammatoires et dans le traitement des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde.

Les composés selon l'invention peuvent aussi être utilisés dans le traitement des maladies comme la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis en plaques.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des fractures osseuses, dans le traitement ou la prévention des maladies osseuses comme l'ostéoporose.

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 dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

10 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 peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux
15 animaux et aux êtres humains pour la prévention 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
20 sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, parentérale telle que 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.

25

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

30	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

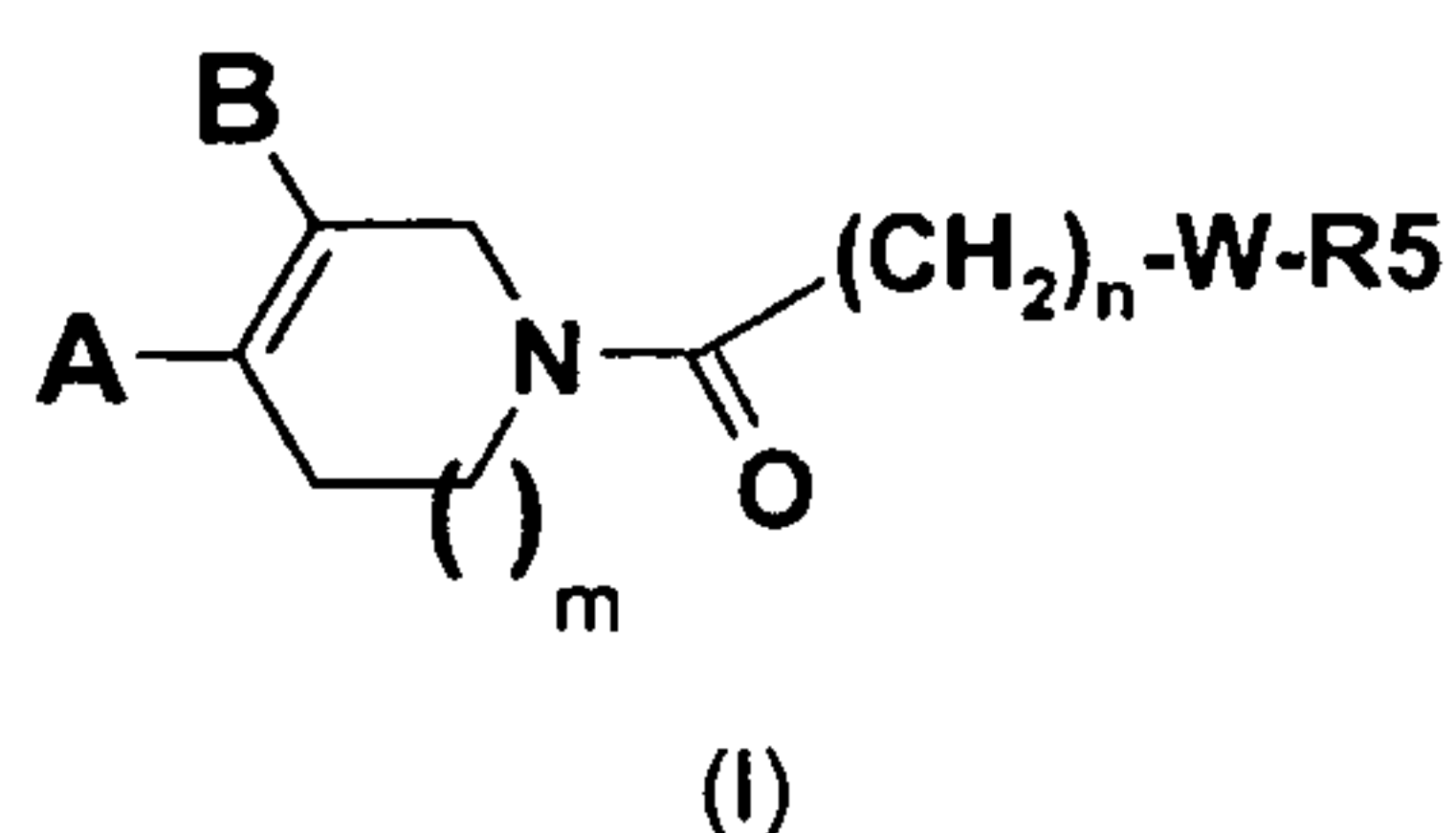
La dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg. En général, la dose journalière du composé de l'invention sera la dose efficace la plus faible du composé
5 capable de produire un effet thérapeutique.

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

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
15 un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

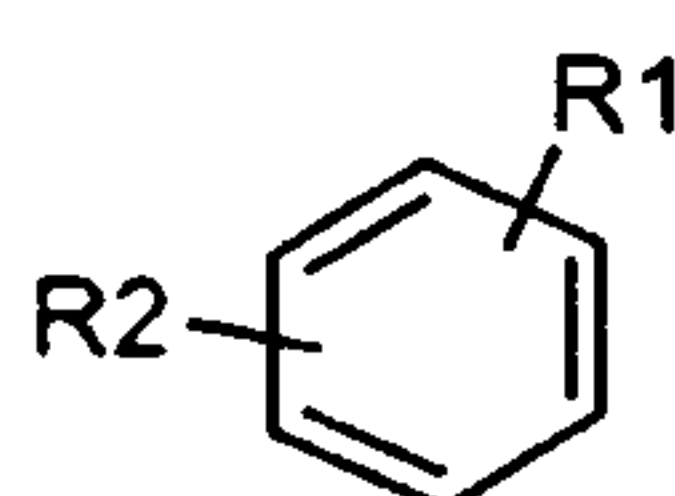
REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



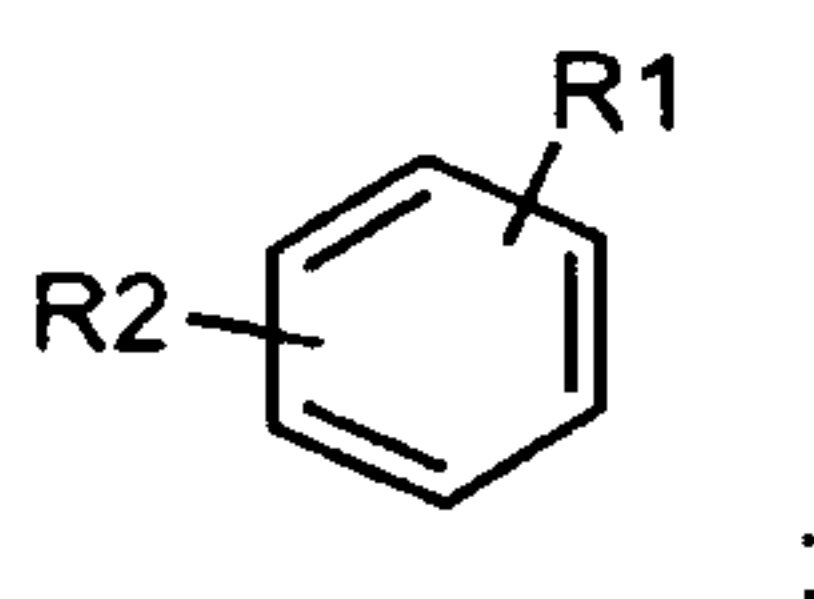
dans laquelle :

- 5 - m représente 0 ou 1 ;
 - A représente :

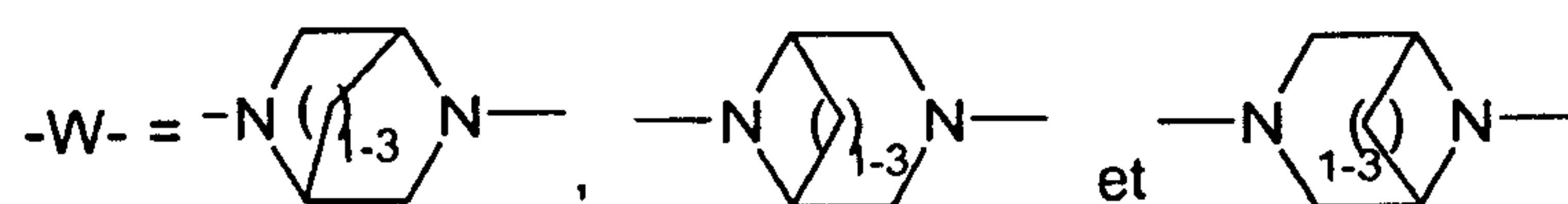


et B représente un atome d'hydrogène
 ou

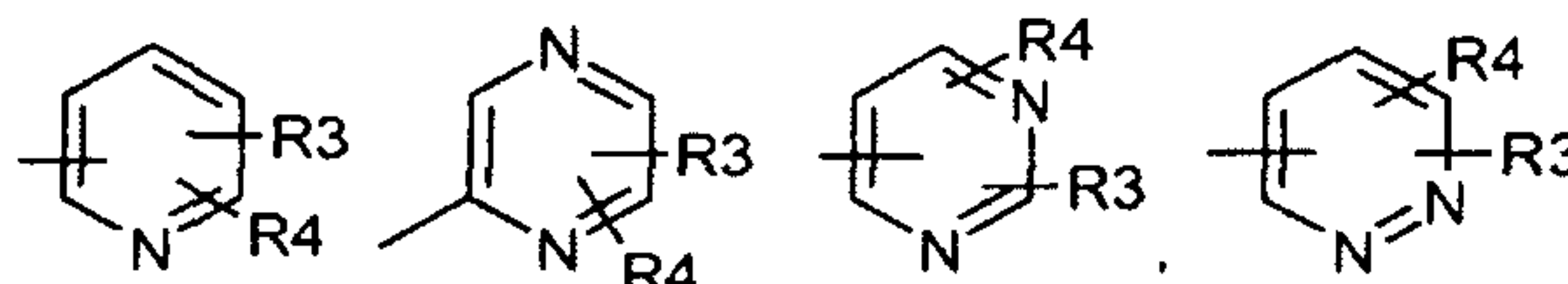
- 10 A représente un atome d'hydrogène et B représente :



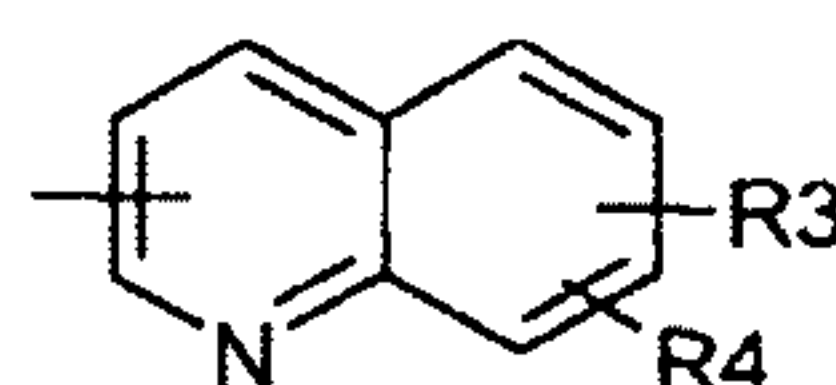
-W- est un hétérocycle azoté choisi parmi :



- 1-3 représente 1, 2 ou 3 ;
 15 - n représente 1 ou 2 ;
 - R1 représente un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe (C1-C4)alkoxy ou un radical trifluorométhoxy ;
 - R2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe (C1-C4)alkoxy, un radical trifluorométhoxy, un
 20 groupe COOR ou un groupe CONH₂ ;
 - R5 représente un groupe de formule :



ou



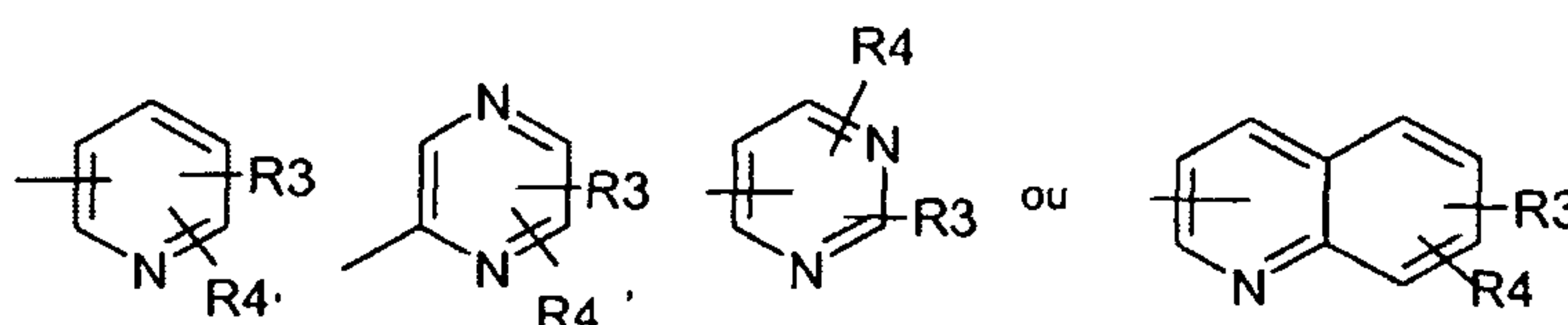
dans lesquels R3 et R4 situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe cyano, un groupe COOH, COOalkyle, CONH₂, CONR₆R₇ ou NHCOR ;

- R, R₆ et R₇ représentent indépendamment un groupe C1-C6 alkyle;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé selon la revendication 1 tel que R₂ est un atome d'hydrogène, un radical trifluorométhyle, un groupe COOR ou un groupe CONH₂; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2 tel que R₅ représente un groupe de formule :

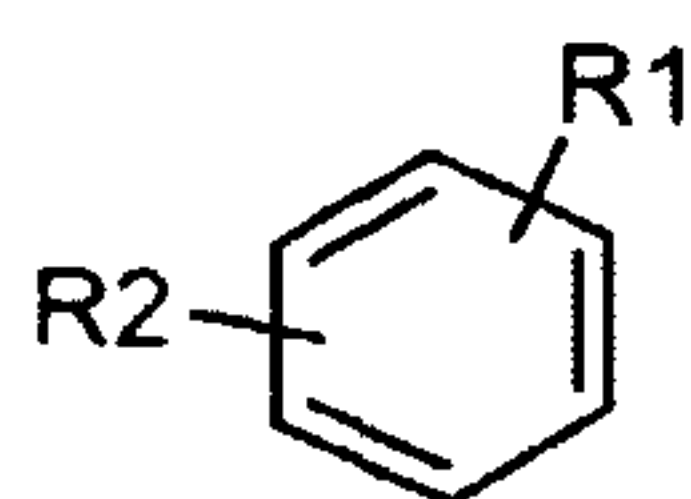


où R3 et R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un radical trifluorométhyle, CONH₂, COOH ou NHCOCH₃; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4. Composé selon la revendication 1 tel que :

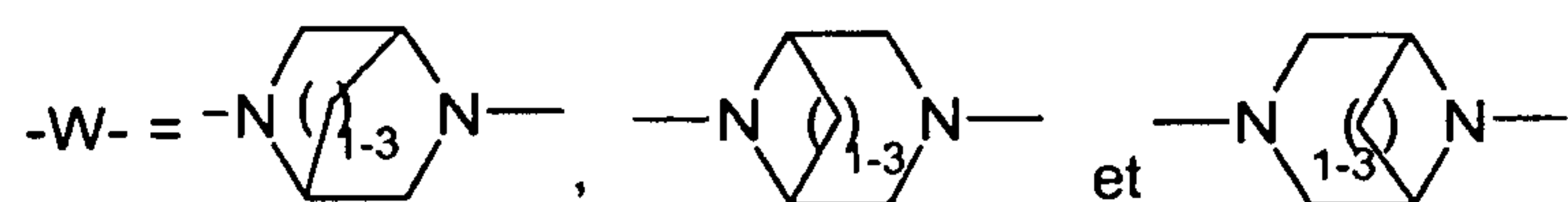
- m représente 1;

- A représente :



et B représente un atome d'hydrogène;

-W- est un hétérocycle azoté choisi parmi :

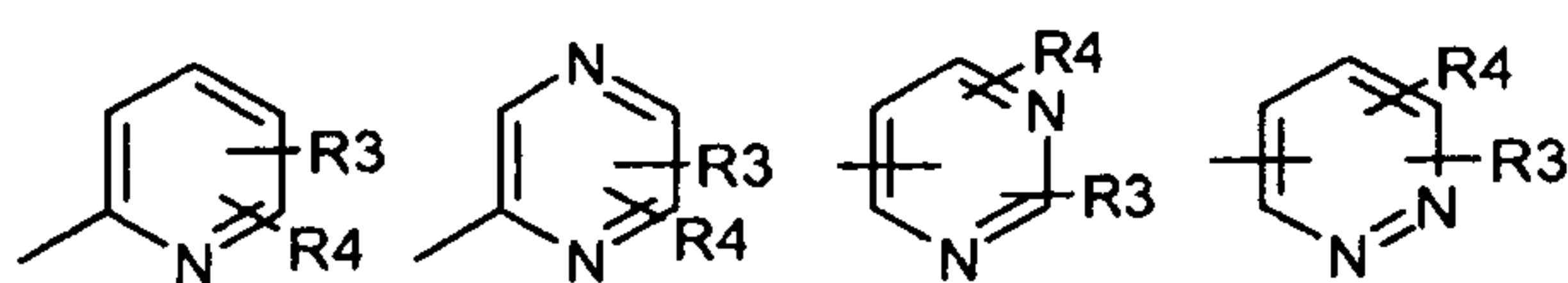


- n représente 1 ou 2;

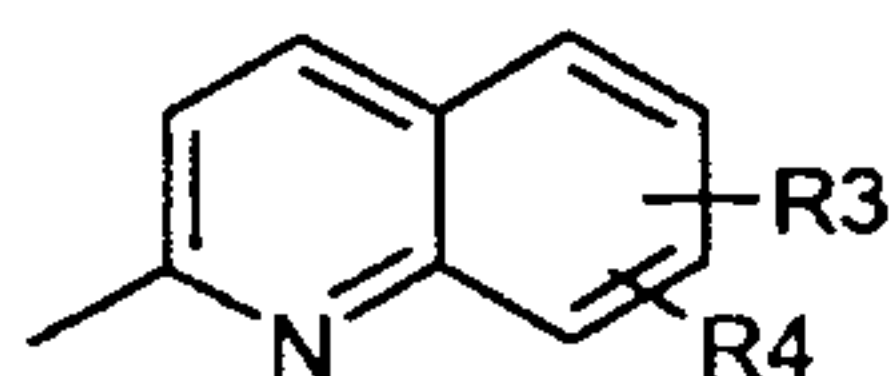
- R1 représente un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe (C1-C4)alkoxy ou un radical trifluorométhoxy;

5 - R2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe (C1-C4)alkoxy ou un radical trifluorométhoxy;

- R5 représente un groupe de formule :



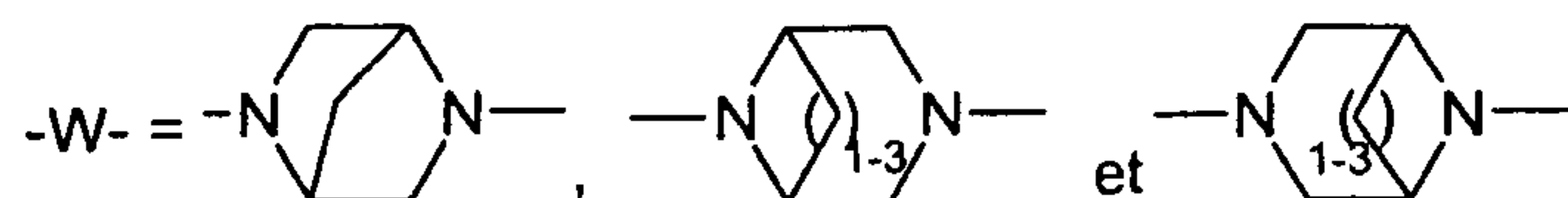
ou



dans lesquels R3 et R4, situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, (C1-C4)alkoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe cyano, un groupe COOH ou COOalkyle;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 tel que W est un groupe de formule choisi parmi :



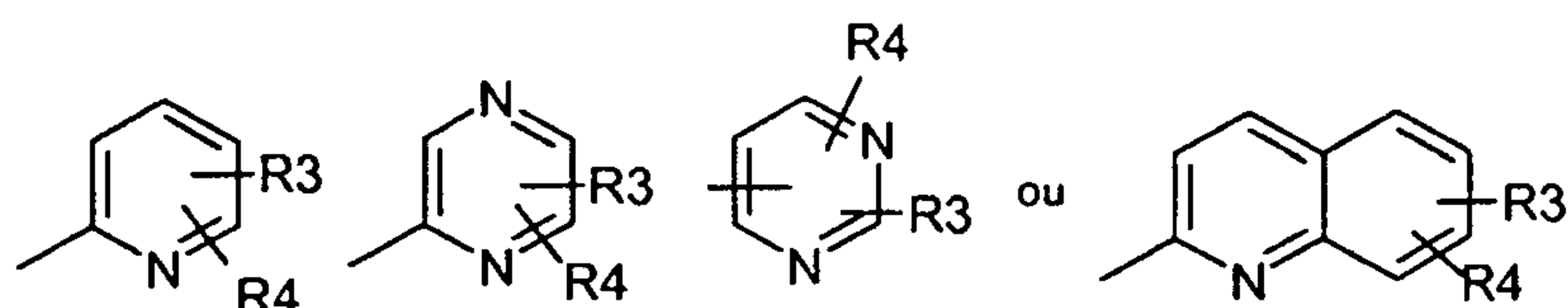
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 tel que n=1; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 tel que R1 est un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 tel que R2 est un atome d'hydrogène ou un radical trifluorométhyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 tel que R5 représente un groupe de formule :



10 où R3 ou R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical trifluorométhyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. Composé choisi parmi les composés suivants :

- Composé n°1 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°2 : 1-[4-(4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°3 : 2-(3-pyrazin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°4 : 2-(8-pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°5 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[3-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-éthanone ;
- Composé n°6 : 2-(8-pyridin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°7 : 1-[4-(4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°8 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6 dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;

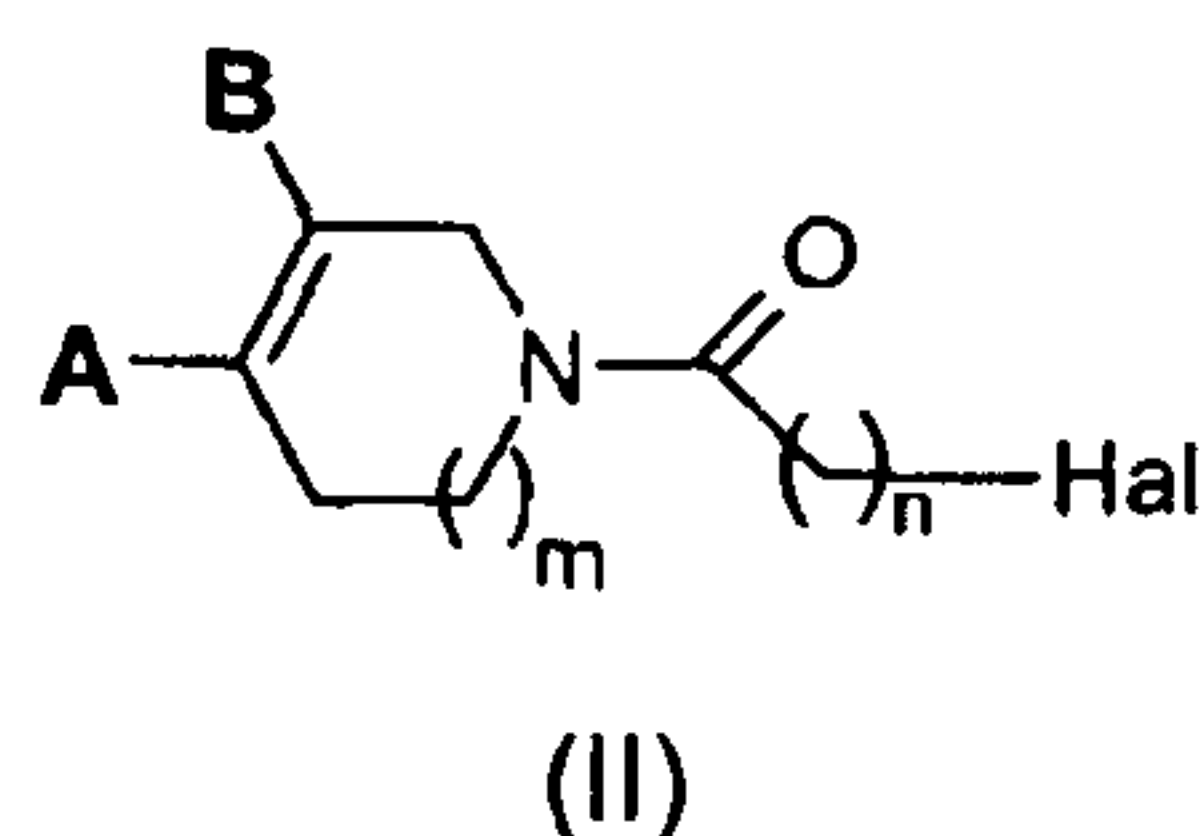
- Composé n°9 : 2-(8-quinolin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone;
- Composé n°10 : 1-[4-(4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[3-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-éthanone ;
- 5 - Composé n°11 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°12 : 2-[8-(5-bromo-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone;
- Composé n°13 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6 dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
- 10 - Composé n°14 : 1-[4-(4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
- Composé n°15 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
- 15 - Composé n°16 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(5-pyridin-2-yl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthanone;
- Composé n°17 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone;
- Composé n°18 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[9-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,9-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-éthanone;
- 20 - Composé n°19 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(4-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°20 : 1-[4-(3-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- 25 - Composé n°21 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°22 : 1-[4-(4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°23 : 1-[4-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- 30 - Composé n°24 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(4-m-tolyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°25 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;

- Composé n°26 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[3-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-éthanone ;
- Composé n°27 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- 5 - Composé n°28 : méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°29 : acide 6-(3-{2-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- 10 - Composé n°30 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°31 : 2-[8-(5-chloro-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°32 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-quinolin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- 15 - Composé n°33 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°34 : 2-[8-(6-chloro-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- 20 - Composé n°35 : 1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(3-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°36 : éthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- 25 - Composé n°37 : 2-(8-pyrazin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°38 : 2-(8-pyrimidin-4-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°39 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyrazin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- 30 - Composé n°40 : 2-(8-pyrazin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-(4-m-tolyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone ;

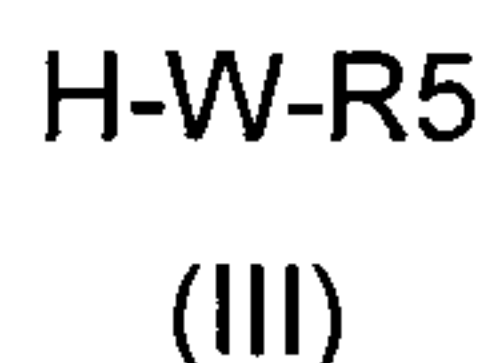
- Composé n°41 : méthyl ester de l'acide 2-(3-{2-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyrimidine-5-carboxylique ;
- 5 - Composé n°42 : acide 2-(3-{2-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyrimidine-5-carboxylique ;
- Composé n°43 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-3-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-propan-1-one ;
- Composé n°44 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-éthanone ;
- 10 - Composé n°45 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(3-méthoxy-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°46 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(6-trifluorométhyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
- 15 - Composé n°47 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°48 : 6-(3-{2-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinamide ;
- 20 - Composé n°49 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(2,3-dichloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°50 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°51 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[5-(3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- 25 - Composé n°52 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°53 : méthyl ester de l'acide 3-(1-{2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-acétyl}-1,2,5,6-tétrahydro-pyridin-3-yl)-benzoïque ;
- 30 - Composé n°54 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[5-(2-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°55 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyrimidin-5-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;

- Composé n°56 : 2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(3-trifluorométhoxyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone;
 - Composé n°57 : 1-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[5-(6-trifluorométhyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-éthanone ;
 - Composé n°58 : N-[6-(3-{2-[4-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyridin-3-yl]-acétamide ;
et
 - Composé n°59 : 2-(8-quinolin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[4-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



- 15 dans laquelle A, B, m et n sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et Hal représente un atome d'halogène, et un composé de formule générale (III) :



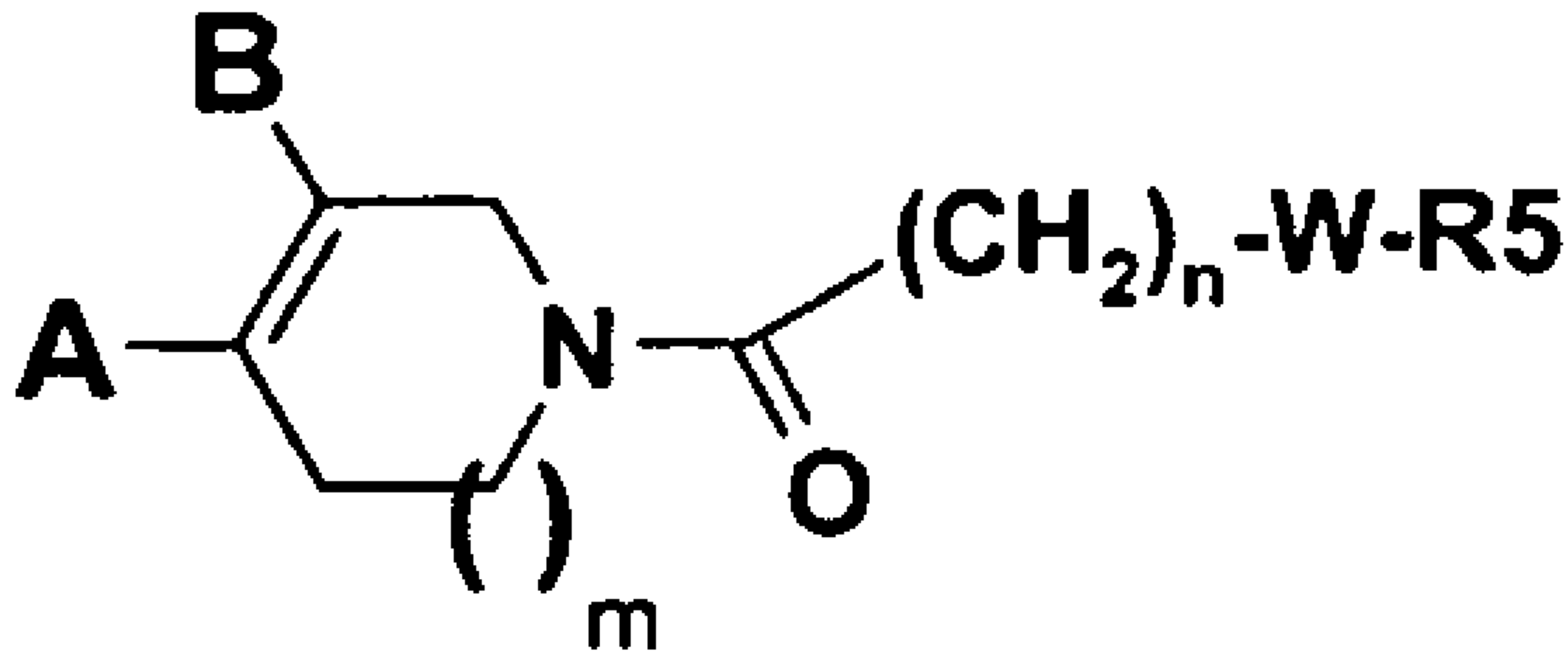
- 20 dans laquelle W et R5 sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ; en présence d'une base dans un solvant.

12. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou le traitement de maladies neurodégénératives centrales et périphériques, la démence sénile, l'épilepsie, la maladie

d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la chorée d'Huntington, le syndrome de Down, les maladies à prion, l'amnésie, la schizophrénie, la dépression, le désordre bipolaire, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques, les affections cardiovasculaires, les dommages cardiaques post-ischémiques, les cardiomyopathies, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie cardiaque, l'infarctus cérébral, les neuropathies périphériques, les dommages au nerf optique et à la rétine, dégénérescence du pigment rétinien, glaucome, l'ischémie rétinale, la dégénérescence maculaire, les traumatismes de la moelle épinière, les traumatismes crâniens, l'athérosclérose, les sténoses, les désordres de la cicatrisation, l'alopécie, les cancers, les tumeurs, les métastases, les leucémies, les désordres respiratoires, l'inflammation pulmonaire, l'allergie, l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, la douleur cutanée, somatique, viscérale, ou neurologique, les douleurs chroniques neuropathiques ou inflammatoires, les maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis en plaques, les fractures osseuses, les maladies osseuses, ou l'ostéoporose.

14. Composé selon la revendication 13, ayant la capacité d'inhiber la dimérisation du récepteur p75^{NTR} indépendamment du ligand dudit récepteur p75^{NTR}.



(I)