NOUVEAUX DERIVES D' (HETEROCYCLE-PIPERIDINE CONDENSEE)-(PIPERAZINYL)-1-ALCANONE OU D' (HETEROCYCLE-PYRROLIDINE CONDENSEE)-(PIPERAZINYL)-1-ALCANONE ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE p75

La présente invention a pour objet des dérivés d' (hétérocycle-pipéridine condensée)-(pipérazinyl)-1-alcanone et d' (hétérocycle-pyrrolidine condensée)-(pipérazinyl)-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 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 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 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 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).

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 Amyloide (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.

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).

$P75^{NTR}$ est également décrit pour jouer un rôle important dans la douleur inflammatoire. En effet, la lésion du nerf augmenterait de manière sélective l'expression et le transport axonal de $p75^{NTR}$, impliqué dans l''induction de la douleur neuropathique. De plus, l'utilisation d'anticorps spécifique de $p75^{NTR}$ ou d'antisens oligodeoxynucleotide capable de bloquer l'activité du récepteur *in vivo* serait capable de réverser la douleur neuropathique (hyperalgésie par la chaleur et le froid et allodynie mécanique) induite chez le rat après lésion du nerf spinal L5 (Obata K. et al., J. Neurosci. 2006 ; 26: 11974-11986). Un anticorps neutralisant anti-$p75^{NTR}$ réduit de manière considérable la douleur inflammatoire induite par l'injection d'adjuvant dans la voute plantaire chez la souris, ainsi que dans un modèle de crush du nerf sciatique chez la souris (Watanabe T. et al., J. Neurosci. Res. 2008 ; 86: 3566-357 ; Fukui Y. et al.. J Orthop Res. 2010; 28(3): 279-83).

L'expression de $p75^{NTR}$ est aussi décrite dans la pancréatite chronique, avec une implication dans le processus apoptotique du pancréas exocrine et endocrine.

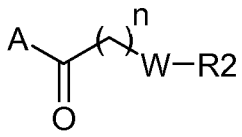
(Zhu Z. et al., Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (4): 717-25).

D'autres rapports ont également décrit l'importance de $p75^{NTR}$ dans le développement de la fibrose hépatique (Kendall T. J. et al., Hepatology. 2009; 49 (3): 901-10).

$P75^{NTR}$ 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.

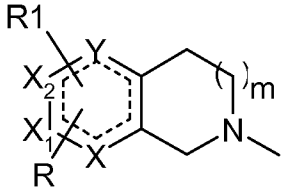
La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

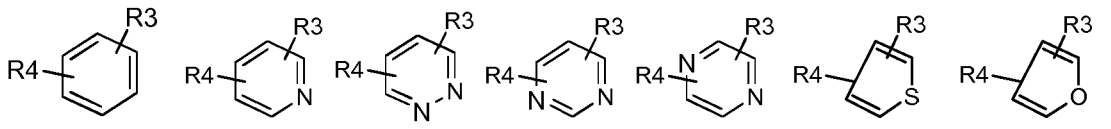
- A représente un groupe :



- n représente 1 ou 2 ;
- m représente 0 ou 1 ;
- Y représente un atome de carbone, d'azote, de souffre ou d'oxygène ou une liaison simple ou double ;
- X, X_1 et X_2 représentent un atome de carbone, d'azote, de souffre ou d'oxygène, étant entendu qu'au moins un des X, X_1, X_2 est différent d'un atome de carbone ;
- R et R1, 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 perfluoroalkyle, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, CONR5R6 ou NHCOR5 ;

ou R1 représente un groupe choisi parmi :

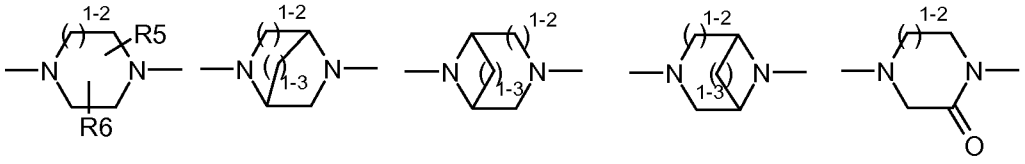


,

la définition de R restant inchangée;

- 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 perfluoroalkyl, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, CONR5R6 ou NHCOR5 ;

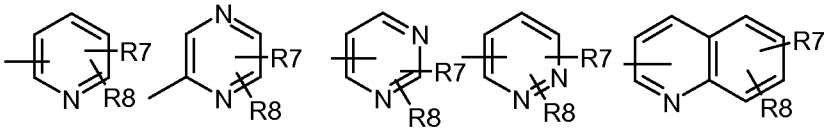
- - W- est un hétérocycle azoté choisi parmi:



- 1-2 représente 1 ou 2 ;

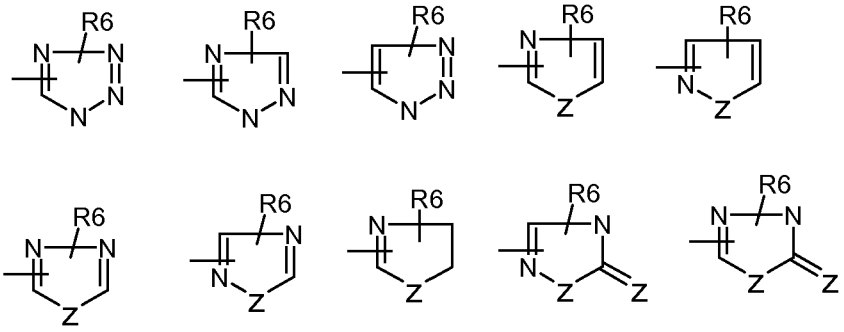
- 1-3 représente 1, 2 ou 3 ;

- R2 représente un groupe de formule :



- - R7 et R8, 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, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, COOcycloalkyle, SOalkyle, SO_2alkyle; CONH2, CONR5R6 ou NHCOR5 ;

ou un des R7 et R8 représente un hétérocycle choisi parmi :



- Z représente un atome d'oxygène ou de souffre ;
- R5 et R6 représentent un hydrogène ou un groupe C1-C6 alkyle.

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.

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.

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, ramifié ou cyclique. A titre d'exemples, on peut citer un groupe C1-4 alkyle pouvant représenter un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle ou cyclobutyle ;
- 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 un groupe trifluoroalkyle comme le trifluorométhyle;
- un groupe alkoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe perfluoroalkoxy : un groupe alkoxy dont tous les atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor, par exemple un

groupe trifluoroalkoxy comme le trifluorométhoxy;

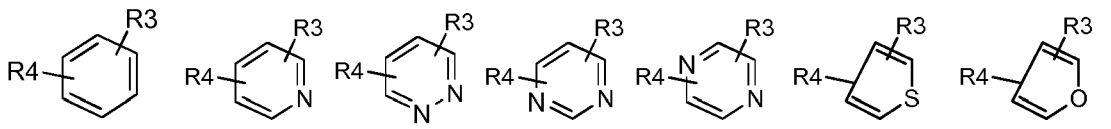
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, méthylcyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc.

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 :

- n représente 1; et/ou
- m représente 0 ou 1 ; et/ou
- Y représente un atome d'azote, ou une liaison simple ou double ; et/ou
- X, X_1 et X_2 représentent un atome de carbone, d'azote ou de souffre, étant entendu qu'au moins un des X, X_1, X_2 est différent d'un atome de carbone ;et/ou
- R et R1, situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe (C1-C4) alkyle;

ou bien

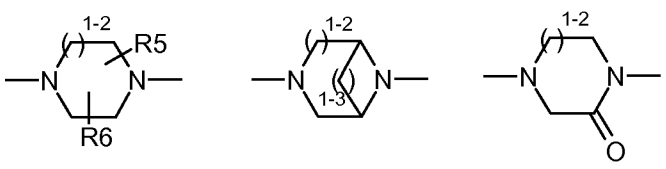
R1 représente un groupe:



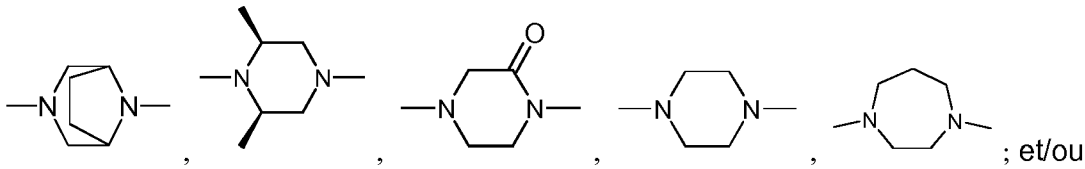
,

et R est un atome d'hydrogène; et/ou

- R3 et R4, situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4) alkoxy, un radical perfluoroalkyle; et/ou
- -W- représente :

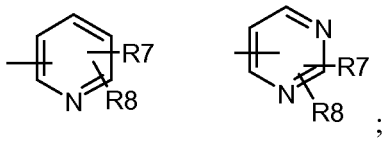


Ou bien



; et/ou

- R2 représente :

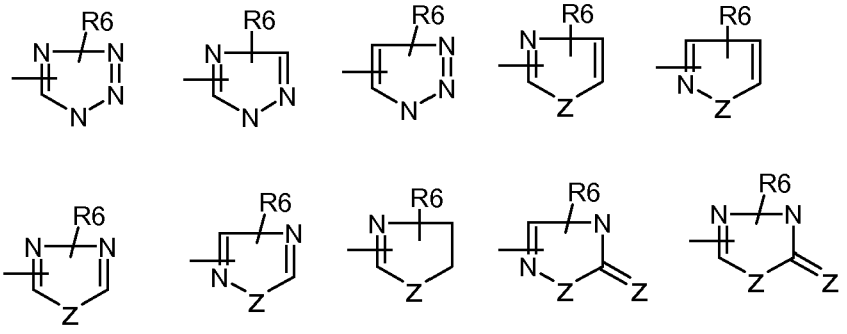


; et/ou

- R7 et R8, situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4)alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe COOH, COOalkyle, SOalkyle, SO_2alkyle ;

ou bien

un des R7 et R8 représente un hétérocycle choisi parmi :



et/ou;

- R5 et R6 représentent un hydrogène ou un groupe méthyle ;

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

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

- Composé n°1 : 1-(6,7-Dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°2 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°3 : 1-(2-Chloro-7,8-dihydro-5H-[1,6]naphthyridin-6-yl)-2-[8-(5-fluoro-

pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;

- Composé n°4 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°5 : Methyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°6 :Acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°7 :Acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°8 :Acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°9 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°10 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°11 : 4-[2-Oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one;
- Composé n°12 : 1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone;
- Composé n°13 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°14 : 4-[2-Oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one;
- Composé n°15 : 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipéazin-1-yl]-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°16 : 2-((2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-1-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°17 : 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°18 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°19 : Methyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°20 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone;

- Composé n°21 : Acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°22 : 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°23 :Methyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°24 : Acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°25 :Methyl ester de l'acide 6-{2-Oxo-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°26 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(1-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°27 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-(4-pyridin-3-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°28 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-(8-pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°29 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°30 : 1-(2-Phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-(4-pyridin-3-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°31 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-(8-pyrimidin-5-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°32 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-méthyl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°33 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-4,6-dihydro-pyrrolo[3,4-d]thiazol-5-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°34 : 4-{2-[2-(4-Méthoxy-phényl)-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°35 : 4-{2-[2-(4-Fluoro-phényl)-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°36 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-méthyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°37 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[2-(4-Méthoxy-phényl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-

nicotinique ;

- Composé n°38 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[2-(4-Fluoro-phényl)-6,7-dihydro-4H -thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°39 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-Oxo-2-[2-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1] oct -8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°40 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[2-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-éthanone ;
- Composé n°41 : 4-[2-Oxo-2-(2-phényl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°42 : 4-[2-Oxo-2-(2-thiophén-3-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°43: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°44: aicde 6-{3-[2-Oxo-2-(2-thiophen-3-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°45: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-5-yl]-ethanone;
- Composé n°46: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[1-(4-methoxy-phenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°47: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°48: méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(1-phenyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°49: acide 6-{3-[2-Oxo-2-(1-phenyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°50: 1-(1-tert-Butyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°51: 1-[1-(4-Fluoro-phenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°52: 6-{(2R,5S)-2,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinonitrile;
- Composé n°53: acide 6-{(2R,5S)-2,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-

tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;

- Composé n°54: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-4,7-dihydro-5H-furo[2,3-c]pyridin-6-yl)-ethanone;
- Composé n°55: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-1,4,5,7-tetrahydro-pyrrolo[2,3-c]pyridin-6-yl)-ethanone;
- Composé n°56: méthyl ester de l'acide 6-{8-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-nicotinique;
- Composé n°57: méthyl ester de l'acide 6-{8-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-nicotinique;
- Composé n°58: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°59: 6-{(2R,5S)-2,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinonitrile;
- Composé n°60: 2-{8-[5-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°61: acide 6-{8-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-nicotinique;
- Composé n°62: acide 6-{8-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c] pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-nicotinique;
- Composé n°63: acide 6-{(2R,5S)-2,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°64: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°65: 4-{2-Oxo-2-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethyl}-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°66: 4-{2-Oxo-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo [4,3-c]pyridin-5-yl]-ethyl}-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°67: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-ethanone;
- Composé n°68: 3-(6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4] oxadiazol -5-one;
- Composé n°69: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;

- Composé n°70: 3-(6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;
- Composé n°71: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°72: acide 2-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidine-5-carboxylique;
- Composé n°73: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°74: 1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-{8-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-ethanone;
- Composé n°75: acide 2-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidine-5-carboxylique;
- Composé n°76: 6-(3-{2-[2-(4-Fluoro-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinonitrile;
- Composé n°77: 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinonitrile;
- Composé n°78: 4-[2-Oxo-2-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°79: éthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°80: 1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°81: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°82: 4-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°83: 4-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°84: 4-[2-Oxo-2-(2-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°85: 2-{8-[5-(2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°86: 2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-

ethanone;

- Composé n°87: 2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°88: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°89: 2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°90: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°91: 2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°92: 6-{(3S,5R)-4-[2-(1-tert-Butyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-nicotinic acid methyl ester;
- Composé n°93: acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(1-tert-Butyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°94: acide 6-{3-[2-(1-tert-Butyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°95: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-oxazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°96: 4-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-oxazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°97: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-4,7-dihydro-5H-furo[2,3-c]pyridin-6-yl)-ethanone;
- Composé n°98: isopropyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°99: 1-(2-Methyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°100: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-methyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°101: 1-(2-Phenyl-4,7-dihydro-5H-furo[2,3-c]pyridin-6-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;

- Composé n°102: acide 6-(3-{2-[2-(4-Fluoro-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c] pyridin-5-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique;
- Composé n°103: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°104: 2-[8-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°105: acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(2-tert-Butyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo [4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°106: 2-(8-Pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°107: 2-[5-(6-Trifluoromethyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1] hept-2-yl]-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°108: 2-(6'-Chloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°109: 1-(2-Phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°110: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°111: 2-((3S,5R)-3,5-Dimethyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°112: 2-[(2S,6R)-4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°113: 2-[4-(7-Chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°114: 2-[4-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°115: 1-(2-Pyridin-4-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°116: acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;

- Composé n 117: 1-(2-Pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°118: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°119: 4-[2-Oxo-2-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°120: 4-{2-[2-(4-Fluoro-phenyl)-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-ethyl}-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°121: 2-(8-Pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n° 122: 1-[2-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n° 123: 1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl]-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°124: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°125: 4-{2-Oxo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo [4,3-c]pyridin-5-yl]-ethyl}-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°126: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°127: 1-(2-Phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[5-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-ethanone;
- Composé n°128: cyclobutyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°129: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°130: éthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°131: 2-[(2S,6R)-4-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-

piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;

- Composé n°132: 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°133: 1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-[5-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-ethanone;
- Composé n°134: 1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-{4-[5-(2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-ethanone;
- Composé n°135: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°136: 1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°137: 2-[8-(5-[1,2,4]Oxadiazol-3-yl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°138: 1-(2-Ethyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°139: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°140: acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°141: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyridin-3-yl-piperazin-1-yl)-1-(2-pyridin-4-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°142: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyridin-3-yl-piperazin-1-yl)-1-[2-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°143: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyridin-3-yl-piperazin-1-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°144: methyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°145: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyridin-3-yl-piperazin-1-yl)-1-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°146: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-pyridazin-3-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°147: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-ethyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;

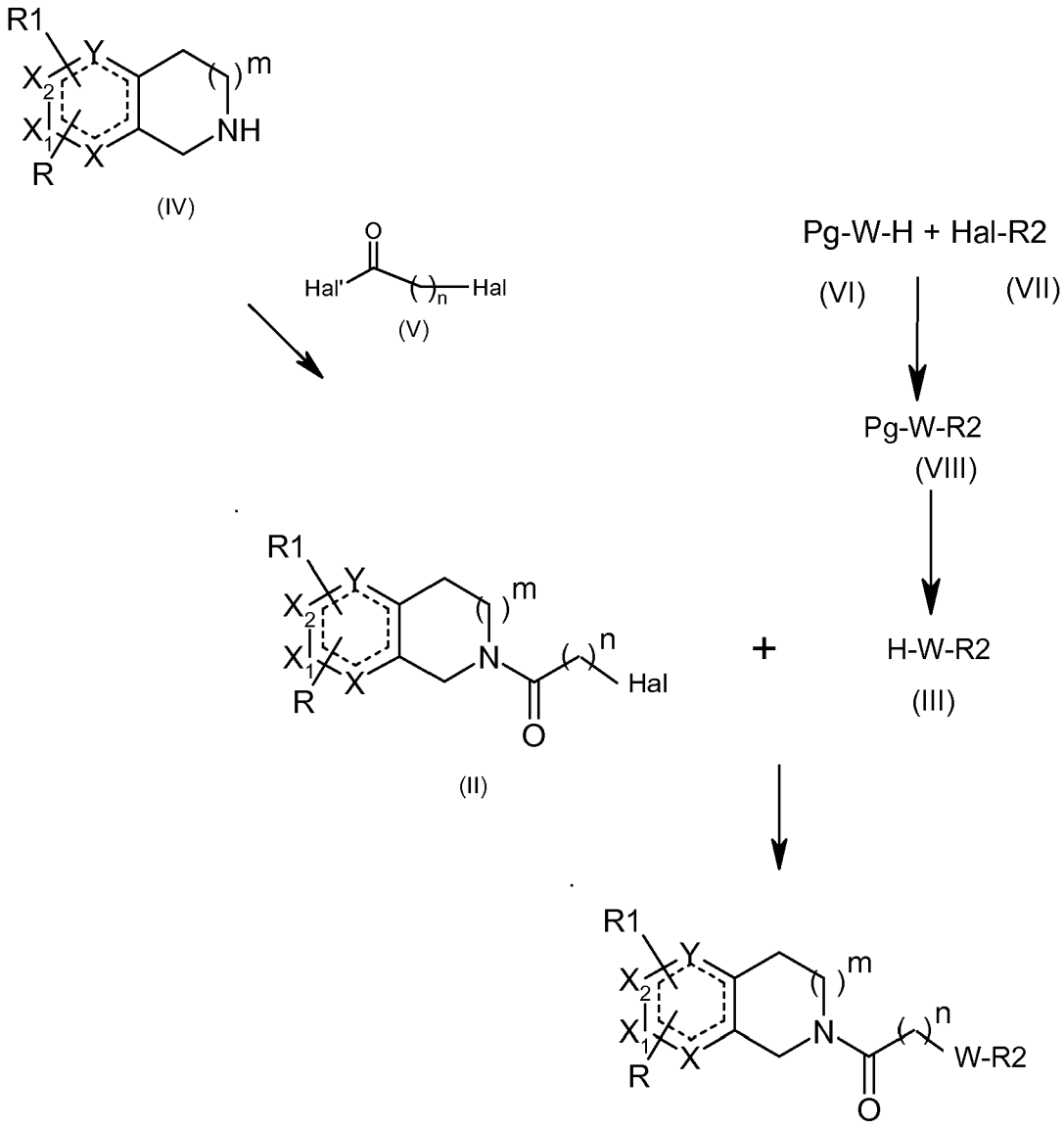
- Composé n°148: 4-[2-(2-Ethyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°149: acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°150: acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique ;

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

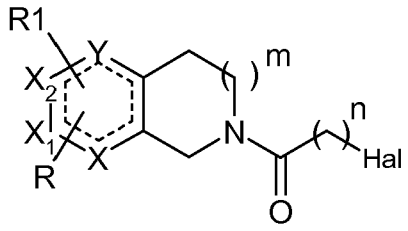
Dans ce qui suit, on entend par "groupe protecteur Pg" un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que 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).

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

Schéma 1



Plus précisément, le procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle R, R1, X, X1, X2, Y, W, R2, m et n sont tels que définis précédemment comprend la réaction d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R, R1, X, X1, X2, Y, m et 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) :

H-W-R2

(III)

dans laquelle W et R2 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-pyrrodinone 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. Ces réactions peuvent aussi être conduites dans un réacteur à micro-ondes.
Dans les composés de formule générale (I) ainsi obtenus, R, R1, R3, R4, R5, R6, R7 et R8 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 ou d'un cyano pour obtenir un groupe tétrazole.

Généralement, les sels d'addition acide des composés de formule générale (I) peuvent être obtenus par addition de l'acide approprié, tel que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide oxalique.

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

Pg-W-R2

(VIII)

dans laquelle W et R2 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 des chloroformiates puis hydrolyse en milieu acide.

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

Pg-W-H

(VI)

et (VII) :

Hal-R2

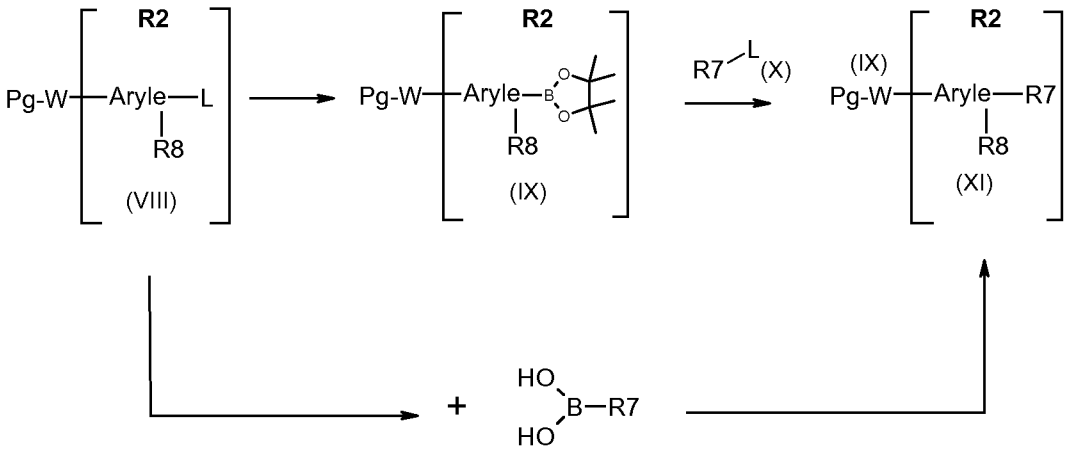
(VII)

dans lesquelles Pg, W et R2 sont définis comme précédemment et Hal représente un 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 (VIII) peuvent être préparés par la méthode de couplage de Buchwald en présence d'un catalysateur au Palladium et d'une phosphine opportunément choisie, 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.

Dans les composés de formule générale (VIII) ainsi obtenus, R7 et R8, peuvent être modifié par des traitements communément utilisés par l'homme du métier, comme par exemple la synthèse d'un groupe oxadiazole à partir d'un groupe cyano, ou bien par des couplages de Suzuki comme décrit dans le schéma ci-desous.

Schéma 2



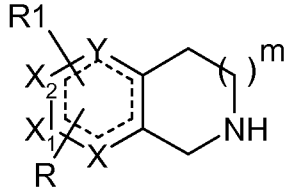
Dans le schéma 2 ci-dessus, L répresente un groupe partant comme l'iodo, le bromo ou le trifluorométhanesulphonate ; R7 réprésente un hétérocycle comme décrit dans la formule générale (I), R8 est tel que défini dans la formule génèrale (I) et B représente l'atome de Bore.

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

Les composés de formule (III), éventuellement sous forme de sels, quant W représente une Oxo-pipérazine, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés, à partir des composés correspondants de formule (VII), selon des méthodes qui sont décrites ou connues de l'homme du métier.

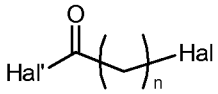
Des exemples des telles préparations sont décrits dans la partie expérimentale.

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



(IV)

Dans laquelle R, R1, X, X1, X2, Y et m sont définis comme en formule générale (I) ; éventuellement sous forme de sel d'addition acide, et d'un composé de formule (V) :



(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 chlore.

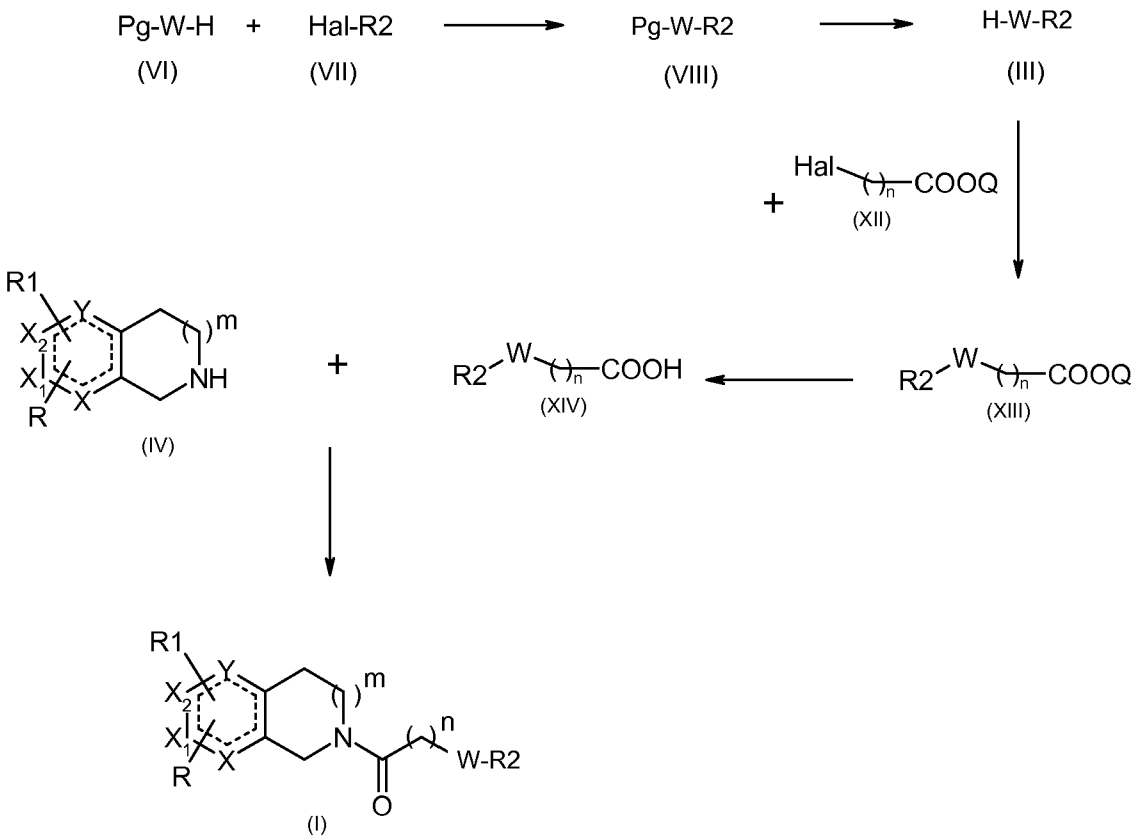
Cette réaction s'effectue généralement en présence d'une base, telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofurane, le dioxane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante. Les composés de formule (V) sont généralement disponibles commercialement.

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

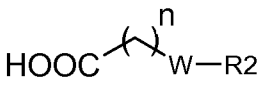
Les produits de formules (IV) (V), (VI), (VII), et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui sont décrites ou connues de l'homme du métier.

De façon alternative, les composés de formule (I) peuvent être preparés selon le schéma 3 qui suit :

Schéma 3



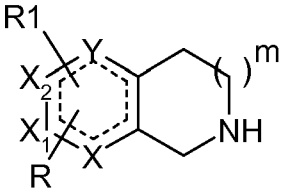
Plus précisément, le procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans lequel R, R1, X, X1, X2, Y, W, R2, m et n sont tels que définis précédemment et Q réprésente un résidu apte à former un ester, tel que le méthyl, l'éthyl ou le benzyl, comprend la réaction d'un composé de formule (XIV) :



(XIV)

dans laquelle R2 , W et n sont définis comme en formule générale (I)

et d'un composé de formule générale (IV)



(IV)

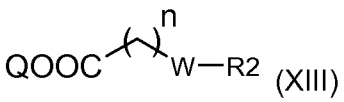
dans laquelle R, R1, X, X1, X2, Y et m sont définis comme en formule générale (I),

selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le DMF ou le THF, en présence d'une base tel que la pyridine, la triéthylamine, la N,N-diisopropylamine, la Diisopropyl-éthylamine (DPEA) et d'une agent de condensation tel que le BOP, le DBU ou la DCC. La réaction s'effectue 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. Ces réactions peuvent aussi être conduites dans un réacteur à micro-ondes.

Dans les composés de formule générale (I) ainsi obtenus, R, R1, R3, R4, R5, R6, R7 et R8 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 ou d'un cyano pour donner un groupe tétrazole.

Généralement, les sels d'addition acide des composés de formule générale (I) peuvent être obtenus par addition de l'acide approprié, tel que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide oxalique.

Les composés de formule (XIV) peuvent être obtenus à partir de composés de formule (XIII)



(XIII)

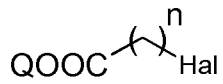
dans laquelle R2, W et n sont définis comme en formule générale (I) et Q répresente un résidu adpte à former un ester, tel que le méthyl, l'éthyl ou le benzyl, par hydrolyse de la liaison ester selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple par un traitement en milieu acqueux acide ou basique, ou bien par réduction dans un solvant polaire tel qu'un alcool ou le THF, sous flux d' hydrogène.

Les composés de formule (XIII) peuvent être obtenus à partir de composés de formule (III)

H-W-R2

(III)

dans laquelle R2 et W sont définis comme en formule générale (I) ; éventuellement sous forme de sel d'addition acide, et d'un composé de formule (XII) :



(XII)

dans laquelle Q réprésente un résidu apte à former un ester tel que le méthyl, l'éthyl ou le benzyl. Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, n est tel que défini dans la formule générale (I).

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 tétrahydrofuranne, le dioxane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante. Les composés de formule (XII) sont généralement disponibles commercialement.

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

Pg-W-R2

(VIII)

dans laquelle W et R2 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 des chloroformiates puis hydrolyse en milieu acide.

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

Pg-W-H

(VI)

et (VII) :

Hal-R2

(VII)

dans lesquelles Pg, W et R2 sont définis comme précédemment et Hal représente un 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 (IV) et (XIV).

Alternativement, les composés de formule (VIII) peuvent être préparés par la méthode de couplage de Buchwald en présence d'un catalysateur au Palladium et d'une phosphine opportunément choisie, 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.

Dans les composés de formule générale (VIII) ainsi obtenus, R7 et R8, peuvent être modifié par des traitements communément utilisés par l'homme du métier, comme par exemple la synthèse d'un groupe oxadiazole à partir d'un groupe cyano, ou bien par des couplages de Suzuki comme déjà décrit dans le schéma 2 déjà exposé ci-dessus.

Les composés de formule (III), éventuellement sous forme de sels, quant W représente une Oxo-pipérazine, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés, à partir des composés correspondants de formule (VII), selon des méthodes qui sont décrites ou connues de l'homme du métier.

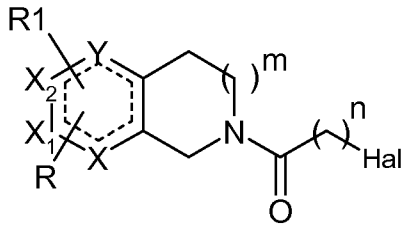
Des exemples des telles préparations sont décrits dans la partie expérimentale.

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

Les produits de formules (IV), (VI), (VII), 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 connues de l'homme du métier.

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

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



(II)

dans laquelle R1, R, X, X1, X2, Y, 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).

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.

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 résonnance 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 III ;

b) à 400MHz sur un appareil Bruker équipé avec une console Avance I.

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

Les spectres ont étés enregistrés dans les conditions de température suivantes :

Temp. A : 40°C

Temp. B : 30°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 du à l'eau.

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

2Xs= deux singulet partiellement superposés.

2Xbs= deux singulet large partiellement superposés.

2Xm= deux multiplets partiellement superposés.

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

- Eluant A = H_2O + 0,01% TFA
- Eluant B = CH_3CN
- 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 CH_3CN : H_2O = 9 :1

- système chromatographique B

- Eluant A = H_2O + 0,05% TFA
- Eluant B = CH_3CN + 0.035 TFA
- Gradient de 98% de A à 95% de B en 12 minutes, puis élution par 95% de B pendant 3 minutes
- Débit 0,7 ml/minute; température 40°C
- Injection de 2 µL de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH_3CN : H_2O = 9 :1

- système chromatographique C

- Eluant A = Tampon acétate d'ammonium 5mM pH 6.5
- Eluant B = CH_3CN

- 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 CH_3CN : H_2O = 9 :1

Les produits sont détectés en UV à 220 nm.

Les colonnes utilisées sont des C18 avec une granulométrie entre 2 et 5 µm de préférence de 3,5 µm.

Pour la partie spectrométrie de masse :

- Mode d'ionisation: électrospray positif (ESI+)
- Balayage de 100 à 1200 uma

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 ou Supelco.

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

Préparation 1

(3R,5S)-3,5-Diméthyl-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazine

On charge 0,8 g de 2-chloro-5(trifluorométhyl)pyridine (composé de formule (VII)), 0,5g de cis-2-6 diméthylamino pipérazine (composé de formule (VI)) , 0,67 g de carbonate de potassium et 0,3 g de Nal dans 8 mL de DMF. La réaction est conduite dans un initiateur à micro-ondes CEMdiscover 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 Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On isole 1,1 g d'une matière huileuse correspondant au produit du titre.

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 (composé de formule (VII)), 2,2g de 1-benzyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane (composé de formule (VI)), 1,7 g de carbonate de potassium et 0,73 g de Nal 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 Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On isole 3,2 g d'une matière

huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 95/acétate d'éthyle 5. On isole 1,4 g de solide blanc que l'on dissous 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 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

(3R,5S)-3,5-Diméthyl-1-(6-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazine

On charge 2,2 g de 2-trifluorométhyl-5-bromo-pyridine (composé de formule (VII)), 1,1g de cis-2-6 diméthyl pipérazine (composé de formule (VI)) 0,22 g de palladium acétate, 0,28 g de sodium t-butoxyde et 1,3 g de tri-t-butyl phosphine dans 16 mL de o-xilène. On chauffe à 120°C pendant 6 heures. On filtre sur célyte et on évapore le solvant. On isole 1,8 g d'une matière huileuse correspondent au produit du titre.

Préparation 4

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

On charge 0,42 g de 6-chloronicotinate de méthyl (composé de formule (VII)), 0,5g de 1-benzyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane (composé de formule (VI)), 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 Na_2SO_4, filtrée et évaporée 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, on évapore sous vide et on isole 440 mg du produit du titre, sous forme de solide blanc.

Préparation 5

Chlohydrate de Méthyl ester de l'acide 6-(2-Oxo-pipérazin-1-yl)-nicotinique

Etape a) Méthyl ester de l'acide 6-(2-Benzylamino-éthylamino)-nicotinique):

On chauffe à 135° C pendant 6 heures dans un ballon, 4,6 g de 6-chloronicotinate de méthyle et 40,5 ml de N-benzyléthylèndiamine.On verse dans l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et évapore sous vide ; le brut ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie.

Etape b) Méthyl ester de l'acide 6-(4-Benzyl-2-oxo-pipérazin-1-yl)-nicotinique) :

Le produit de l'étape a), 2,2 g, est solubilisé dans 35 ml d'une solution 2N de HCl. On ajoute 5 g de dihydrate de glyoxal trimérique et on laisse agiter à température ambiante pendant 120 heures. On extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et évapore sous vide; le brut ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie.

Etape c) (Chlorhydrate de Méthyl ester de l'acide 6-(2-Oxo-pipérazin-1-yl)-nicotinique) :

Le produit isolé de 1,4 g est solubilisé dans 150 ml d'éthanol, puis on ajoute 4 ml d'une solution d'isopropanol saturé avec HCl et 0,6 g de Pd/C à 10%. On laisse réagir sous flux d'hydrogène pendant 4 heures à la température de 40°C. On filtre et on évapore sous vide et on obtient 0,52 g du composé du titre.

Préparation 6

2-Chloro-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-éthanone

Etape a) (2-Bromo-4-pipéridone) :

On dissous 10 g de 1-Boc-4-pipéridone dans 280 ml de dichlorométhane. On ajoute lentement 8 g de brome et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. On évapore sous vide et on obtient un solide. On le traite avec de l'éther isopropylique pour obtenir une solide blanc que l'on filtre.

Etape b) (2-Phényl-4,5,6,7-tétrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridine) :

On charge 4,5 g du produit de l'étape a) dans un ballon avec 34 ml de DMF et 2,6 g de Thiobenzamide. On chauffe à la température de 60° C pendant 6 heures. On ajoute une solution d'ammoniaque jusqu'à pH basique et on évapore sous vide.

On purifie sur colonne par flash chromatographie au moyen d'une colonne Biotage® que l'on élue avec de l'éthyle acétate et ensuite avec du méthanol. On isole 4 g d'un solide marron que l'on crystalise avec de l'isopropanol. On filtre et on obtient 2,8 g d'un solide beige.

Etape c) (2-Chloro-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-éthanone):

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on met en suspension 2,8 g du ce produit dans 50 mL de dichlorométhane. On ajoute 2,8 mL de triéthylamine et on porte à 0°C. A 0°C, on coule goutte à goutte 1,5 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 Na_2SO_4, 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 1,1 mg du produit du titre sous forme d'une huile claire.

Préparations 7 –I et 7-II

2-Chloro-1-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone (7-I)

et 2-Chloro-1-(1-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone (7-II)

Etape a)Tert-butyl ester de l'acide (3-[1-Diméthylamino-méth-(Z)-ylidene]-4-oxo-pipéridine-1-carboxylique) :

On chauffe à la température de reflux dans un ballon 10 g de 1-Boc-4-pipéridone et 7,2 g de N,N-diméthylformamide-diméthylacétate. On purifie sur colonne par flash chromatographie le brut ainsi obtenu en isolant 2,4 g d'une matière huileuse.

Etape b) (Tert-butyl ester de l'acide 2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique (b-I) et Tert-butyl ester de l'acide 1-Phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique (b-II)) :

On dissous dans 27 ml de méthanol le produit de l'étape a) (2,4 g). On ajoute 1,24 g de phénylhydrazine et on chauffe 3 heures à la température de reflux. On évapore sous vide et on purifie sur colonne par flash chromatographie au moyen d'une colonne Biotage® que l'on élue avec un mélange d'éthyl acétate et cyclohexane. On isole 1,8 g d'une matière huileuse.

Etape c) Chlorhydrate de (2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine- (c-I) et Chlorhydrate de 1-Phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5- (c-II))

Le mélange des produits de l'étape b) (b-I et b-II, 2,4 g) est dissous lentement dans 60 ml d'acide trifluoroacétique à 0°C. On laisse ensuite sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. On évapore sous vide l'acide trifluoroacétique, on

ajoute de l'acide chloridrique 37% et on évapore sous vide à sec. On crystalise avec de l'isopropanol. On obtient 1g de solide beige.

Etape d) 2-Chloro-1-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone (7-I) et 2-Chloro-1-(1-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone (7-II)

Le mélange des produits de l'étape c) (c-I et c-II, 1 g) est mis en suspension dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, dans 26 mL de dichlorométhane. On ajoute 1,23 mL de triéthylamine et on porte à 0°C. A 0°C, on coule goutte à goutte 0,5 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 Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 9/acétate d'éthyle 1.On isole 0,15 g du produit 7-I du titre (produit plus polaire) sous forme d'huile claire et 0,15g du produit 7-II du titre (produit moins polaire) sous forme d'huile claire.

Préparation 8

2-Chloro-1-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone

En opérant comme décrit dans la préparation 7, mais en utilisant la (2,2,2-Trifluoro-éthyl)-hydrazine au lieu de la phénylhydrazine on obtient le composé du titre sous forme d'un huile claire.

Préparation 9

2-Chloro-1-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone

Etape a) Tert--butylester de l'acide 4-(Pyridin-2-yl-hydrazono)-piperidine-1-carboxylique:

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge : 5 g de N-Boc-piperidone, 2,45 g de Pyridin-2-yl-hydrazine, 100 ml de méthanol et 95 ml d'une solution de méthanol saturée en HCl On laisse réagir sous flux d'azote pendant 2 h à température de reflux. On évapore le solvant sous vide, on dissous avec du dichlorométhane et on lave avec une solution acqueuse saturée en NaHCO3. On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et on évapore le solvant et on isole 4,0 g du produit du titre sous forme d'huile rouge.

Etape b) Tert-butyl ester de l'acide 2-Pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique:

On charge dans un ballon 33 ml de DMF et on ajoute lentement à 0°C 3,7 ml de POCl3. On laisse sous agitation à 0°C pendant 30 min puis on ajoute 33 ml de pyridine , 4,0 g du produit de l'étape a) et 5 ml de DMF. On laisse ensuite sous agitation pendant 4 heures à la température de 80°C. On ajoute 270 ml d'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et on évapore le solvant. On isole 4,0 g du produit du titre sous forme d'huile noire que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant hexane 8/acétate d'éthyle 2.On isole 0,78 g du produit sous forme d'un solide jaune.

Etape c) Chlorhydrate de la 2-Pyridin-2-yl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine :

0,78 g du produit de l'étape b) est dissous à 0°C dans un ballon avec 21 ml d'acide trifluoroacétique. On laisse ensuite sous agitation pendant 2 heures à température ambiante.

On évapore sous vide l'acide trifluoroacétique, on ajoute de l'acide chlorhydrique 37% et on évapore sous vide à sec. On crystalise avec de l'isopropanol. On obtient 0,6 g de solide beige.

Etape d) 2-Chloro-1-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone

0.3 g du produit de l'étape c) est mis en suspension dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, dans 4 mL de dichlorométhane. On ajoute 0,36 mL de triéthylamine et on porte à 0°C. A 0°C, on coule goutte à goutte 0,12 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 Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 9/acétate d'éthyle 1.On isole 0,19 g du produit du titre sous forme d'huile claire.

Préparation 10

Chlorhydrate de la 2-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine:

En opérant comme décrit dans la préparation 9 jusqu'à l'étape c, mais en utilisant

la (2,2,2-Trifluoro-ethyl)-hydrazine au lieu de la pyrid-2-yl-hydrazine on obtient le composé du titre sous forme d'un solide jaune pâle.

Préparation 11

Ethyl ester de l'acide 6-((3R,5S)-4-Carboxymethyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-nicotinique

Etape a) Ethyl ester de l'acide 6-((3R,5S)-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-nicotinique:

En opérant comme décrit dans la préparation 3 mais en utilisant l'éthyl ester de l'acide nicotinique au lieu de la 2-trifluorométhyl-5-bromo-pyridine, on obtient le composé du titre sous forme d'un huile claire.

Etape b) Ethyl ester de l'acide 6-((3R,5S)-4-Benzyloxycarbonylmethyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-nicotinique

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge : 3,6 g du produit de l'étape précedente, 132 ml de THF, 2,6 ml de benzyl-bromoacétate, 4,4 ml de triéthylamine. On laisse réagir sous flux d'azote pendant une nuit à température ambiante. On évapore le solvant et on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant hexane 7/acétate d'éthyle 3. On isole 2,9 g du produit du titre sous forme d'huile claire.

Etape c) Ethyl ester de l'acide 6-((3R,5S)-4-Carboxymethyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-nicotinique

2,9 g du produit de l'étape précedente est solubilisé dans 290 ml d'éthanol, puis on ajoute 1,74 g de Pd/C à 10%. On laisse réagir sous flux d'hydrogène pendant 4 heures à la température de 40°C. On filtre et on évapore sous vide et on obtient 2,2 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Préparation 12

Acide [(2R,6S)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-acetique

Etape a) Ethyl ester de l'acide [(2R,6S)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-acétique

En opérant comme décrit dans l'étape b) de la préparation 11, mais en utilisant le composé de la préparation 3 au lieu du composé de l'étape a) de la préparation 11 et l'éthyl ester de l'acide bromoacétique au lieu du benzyl ester de l'acide bromoacétique,

on obtient le composé du titre sous forme solide.

Etabe b) Acide [(2R,6S)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-acetique :

2,5 g du produit de l'étape précedente sont solubilisés dans 22 ml d'éthanol, puis on ajoute 5 ml d'une solution acqueuse à 40% de NaOH. On laisse réagir pendant 3 heures à la température de 70°C. On règle le pH à 6 à l'aide d'une solution 1N de HCl. On extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide.On isole 1,6 g du produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Préparation 13

Méthyl ester de l'acide 6-((3R,5S)-3,5-Diméthyl-piperazin-1-yl)-nicotinique

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant le méthyl ester de l'acide 6-Chloro-nicotinique au lieu du 2-chloro-5(trifluorométhyl)pyridine on obtient le composé du titre sous forme d'huile.

Préparation 14

2-Chloro-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone

1 g du chlorhydrate de la 2-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine est mis en suspension dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, dans 12 mL de dichlorométhane. On ajoute 0,95 mL de triéthylamine et on porte à 0°C. A 0°C, on coule goutte à goutte 0,33 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 Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 9/ éthyle acétate 1. On obtient 1,08 g du composé du titre sous forme de solide jaune.

Préparation 15

Chlorydrate du 8-Pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane

Etape a) 3-Benzyl-8-pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane :

En opérant comme décrit dans la préparation 3, mais en utilisant le 3-bromo-pyridine au lieu 2-trifluorométhyl-5-bromo-pyridine et le 1-benzyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane au lieu de la cis-2-6 diméthyl pipérazine, on obtient le composé du

titre sous forme d'huile.

Etape b) 8-Pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane

Le produit isolé de 1,1 g est solubilisé dans 70 ml d'éthanol, puis on ajoute 4 ml d'une solution d'isopropanol saturé avec HCl et 0,6 g de Pd/C à 10%. On laisse réagir sous flux d'hydrogène pendant 4 heures à la température de 40°C. On filtre et on évapore sous vide et on obtient 0,84g du composé du titre.

Préparation 16

(3R,5S)-3,5-Dimethyl-1-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-pyridin-2-yl)-piperazine

Etape a) 6-((3R,5S)-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-nicotinonitrile

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant le 2-chloro-5-cyano-pyridine au lieu 2-chloro-5(trifluorométhyl)pyridine, on obtient le composé du titre sous forme d'huile.

Etape b) (3R,5S)-3,5-Dimethyl-1-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-pyridin-2-yl)-piperazine

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge : 1 g du produit de l'étape précedente, 15 ml d'éthanol, une solution acqueuse de chlorhydrate d' hydroxilamine (2 équivalents), une solution de 0,98 g de Na_2SO_4 dans 7,2 ml d'eau. On laisse réagir sous flux d'azote pendant 4 h à la température de 90°C. On filtre le précipitat qui se forme et on évapore sous vide 0,5g du brut ainsi obtenu (1,7g). On le charge dans un ballon où 20 ml d'anhydride acétique sont ajoutés à 0°C.

On laisse réagir sous flux d'azote pendant 2,5 heures à la température de reflux. On évapore sous vide et on reprend le résidu avec de l'étyle acétate et une solution acqueuse saturée en K2CO3. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide.

On dissous 0,27 g du brut ainsi obtenu dans 8 ml de HCl 6N. On laisse réagir sous flux d'azote pendant 2 h à la température de reflux. On règle le pH à 9 avec de la soude et on extrait avec de l'éthyl acétate. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant éthyle acétate 8 /méthanol 2. On isole 0,1 g du produit du titre sous forme d'huile qui a tendance à se solidifier.

Préparation 17

1-[5-(2H-Pyrazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazine

Etape a) 4-(5-Iodo-pyridin-2-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant le 2-fluoro-5-

iodo-pyridine au lieu 2-chloro-5(trifluorométhyl)-pyridine et la N-Boc pipérazine au lieu de la cis-2-6 diméthyl pipérazine, on obtient le composé du titre sous forme d'huile

Etape b) Tert-butyl ester de l'acide 4-[5-(2H-Pyrazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazine-1-carboxylique

On charge 0,2 g de composé de l'étape a), 0,069 g de d'acide 1H-pyrazole-5-boronique, 0,03 g de palladium tetrakis, 0,087 g de sodium bicarbonate, 15 mL de DME et 2 ml d'eau. On chauffe à la température de reflux pendant 7 heures. On filtre sur célyte et on évapore le solvant. On isole 0,23 g de brut. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant Hexane 7/éthyle acétate 3. On isole 0,11 g du composè du titre sous forme d'un solide jaune pâle.

Etape c) Trifluoroacétate de la1-[5-(2H-Pyrazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazine

Le composé de l'étape b) (0,11 g) est dissous lentement dans 3,5 ml d'acide trifluoroacétique à 0°C. On laisse ensuite sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. On évapore sous vide l'acide trifluoroacétique et on obtient 0,065 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Préparation 18

(3S,5R)-3,5-Dimethyl-1-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazine

Etape a) (3S,5R)-3,5-Dimethyl-1-(5-Iodo-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazine

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant le 2-fluoro-5-iodo-pyridine au lieu 2-chloro-5(trifluorométhyl)-pyridine, on obtient le composé du titre sous forme d'huile.

Etape b) Tert-butyl ester de l'acide (2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-iodo-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazine-1-carboxylique

On charge sous flux d'azote à 0°C : 0,35 g de composé de l'étape a), 0,26 g de $(Boc)_2O$ 0,46 mL de tryéthylamine et 5 ml de DMF. On chauffe à 140°C pendant 4 heures. On évapore le solvant. On isole 0,49 g de brut. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant éthyle acétate. On isole 0,43 g du composè du titre sous forme d'une huile jaune pâle.

Etape c) Tert–butyl ester de l'acide (2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-piperazine-1-carboxylique

On charge dans un ballon sous flux d'azote 0,43 g composé de l'étape b), 0,29 g de bis(pinacole)diboron, 0,026 g de $PalladiumCl_2$ $(dppf)_2 \cdot CH_2Cl_2$, 0,31 g de potassium acétate, 10 ml de DMSO. On chauffe à 85°C pendant 2 heures. On verse dans une solution acqueuse saturée en NaCl et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase

organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On isole 0,32 g d'une matiere huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 9/acétate d'éthyle 1. On isole 0,28 g de solide jaunâtre.

Etape d) tert-butyl ester de l'acide 2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazine-1-carboxylique

On charge dans un ballon sous flux d'azote 0,28 g de de l'étape c) 0,092 g de 2-bromothyazole, 0,032 g de PalladiumTetrakis (PdP(Ph3)4), 0,094 g de bicarbonate de sodium 20 ml de DME et 3 ml d'eau. On chauffe à la température de reflux pendant 7 heures. On verse dans une solution acqueuse saturée en NaCl et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On isole 0,36 g d'une matière huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 9/acétate d'éthyle 1. On isole 0,2 g d'une huile jaunâtre.

Etape e) Trifluoroacétate de la (3S,5R)-3,5-Dimethyl-1-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazine

Le composé de l'étape d) (0,2 g) est dissous lentement dans 5 ml d'acide trifluoroacétique à 0°C. On laisse ensuite sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. On évapore sous vide l'acide trifluoroacétique et on obtient le 0,15 g du composé du titre sous forme d'un solide beige.

EXEMPLE 1

Composé n°9 :

2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1 (2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone

On fait réagir 0,25 g du composé obtenu à la préparation 6 (composé de formule (II)), 0,22 g du composé obtenu à la préparation 1 (composé de formule (III)), 0,13 g de carbonate de potassium et 0,06 g de NaI dans 4 mL de DMF. La réaction est conduite au moyen d'un initiateur CEMdiscover à micro-ondes pendant 30 mn à 160°C. On verse dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On isole 500 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 400 mg d'un solide jaune pâle que l'on cristallise avec de l'éther éthylique. On filtre et on obtient 0,25 g du produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (169-170)°C

RMN (Appareil b) : δ (ppm, dmso-d6): 1,04 (m, 6H); 2,65 – 2,76 (m, 2H); 2,82 + 2,94 (2 x m, 2H); 3,15 (m, 2H), 3,64 – 3,91 (m, 4H); 4,11 – 4,25 (m, 2H); 4,73 + 4,89 (2 x s, 2H); 6,94 (d, 1H, J= 9Hz); 7,44 – 7,54 (m, 3H); 7,76 (dd, 1H, J= 9 et 2Hz); 7,89 (m, 2H); 8,38 (bs, 1H).

EXEMPLE 2

Composé n°18 :

2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 3 au lieu du composé de la préparation 1 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (168-169)°C

RMN: (Appareil a). δ (ppm, dmso-d6): 1,06 (m, 6H); 2,57 – 2,65 (m, 2H); 2,76 – 3,05 (m, 2H); 3,25 (m, *); 3,65 – 3,92 (m, 6H); 4,75 + 4,90 (2 x bs, 2H); 7,40 (dd, J= 8,9 et 2,4 Hz, 1H); 7,45 – 7,53 (m, 3H); 7,60 (d, J= 8,8Hz, 1H); 7,86 – 7,92 (m, 2H); 8,39 (d, J= 2,7Hz, 1H).

EXEMPLE 3

Composé n°19 :

Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique

On met à réagir 0,45 g du composé obtenu à la préparation 7-l (composé de formule (II)), 0,45 g du composé obtenu à la préparation 4 (composé de formule (III)), 0,6 ml diisopropyl-éthyl-amine et 44 mL de DMF. On chauffe pendant 2 heures à 100°C. On verse dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On isole 700 g d'une matière solide. 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 0,5 g du produit du titre. On traite avec du diéthyl éther, on filtre et on obtient 0,45 d'un solide blanc.

Pf : (204-205)°C

RMN: (Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 1,73 (m, 2H); 1,81 – 2,03 (m, 2H); 2,29 – 2,43 (m, 2H); 2,58 – 2,65 (m, 1H); 2,66 – 2,76 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 3,17 (s, 1H); 3,22

(s, *); 3,94 (m, 4H); 3,86 (m, 1H); 4,53 – 4,70 (m, 3H); 4,77 (bs, 1H); 6,77 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,44 -7,52 (m, 2H); 7,73 -7,79 (m, 2H); 7,92 (m, 1H); 8,28 + 8,33 (2 x s, 1H); 8,63 (m, 1H).

EXEMPLE 4

Composé n°26 :

2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(1-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant le composé de la préparation 7-II au lieu du composé de la préparation 7-I et le composé préparation 2 au lieu du composé de la préparation 4 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (148-150)°C

RMN: (Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 1,74 (m, 2H); 1,79 – 1,99 (m, 2H); 2,31 – 2,45 (m, 2H); 2,61 – 2,75 (m, 2H); 2,84 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,18 + 3,22 (2 x s, 2H); 3,74 + 3,83 (2 x m, 2H); 4,47 – 4,65 (m, 3H); 4,71 (s, 1H); 7,33 – 7,42 (m, 1H), 7,45 – 7,66 (m, 5H); 8,44 (m, 1H).

EXEMPLE 5

Composé n°24 :

Acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique

On dissous 0,4 g du composé de l'exemple 3 dans 8 ml de solution aqueuse de NaOH à 20% et 8 ml de méthanol. On chauffe à la température de reflux pendant 3 heures. On évapore le méthanol et on lave avec de l'éther éthylique. On ajuste le pH à 6 avec une solution de HCl 1N et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et on évapore la phase organique et on obtient 200 mg d'une matière hulieuse. On traite avec du diéthyl éther, on filtre et on obtient 0,45g d'un solide blanc correspondant au produit du titre.

Pf : (202-206)°C

RMN: (Appareil a). δ (ppm, dmso-d6): 1,73 (m, 2H); 1,83 – 2,01 (m, 2H); 2,28 – 2,44 (m, 2H); 2,57 – 2,64 (m, 1H); 2,66 – 2,77 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 3,16 (s, *); 3,79 + 3,87 (2 x m, 2H); 4,53 – 4,69 (m, 3H); 4,77 (s, 1H); 6,74 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,44 –

7,51 (m, 2H); 7,73 – 7,79 (m, 2H); 7,90 (m, 1H); 8,28 + 8,32 (2 x s, 1H); 8,62 (m, 1H); 11,92 – 12,54 (bs, 1H).

EXEMPLE 6

Composé n°11:

4-[2-Oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one;

En opérant comme décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant le composé de la préparation 6 au lieu du composé de la préparation 7-I et le composé préparation 5 au lieu du composé de la préparation 4 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (165-166)°C

RMN: (Appareil a). δ (ppm, dmso-d6): 2,80 – 3,03 (m, 4H); 3,40 – 3,59 (m, 4H); 3,72 – 4,05 (m, 7H); 4,79 + 4,88 (2 x s, 2H); 7,39 – 7,55 (m, 3H); 7,74 – 7,94 (m, 2H); 8,05 – 8,35 (m, 2H); 8,82 (s, 0.4H); 8,95 (s, 0.6H).

EXEMPLE 7

Composé n°23:

Chorohydrate du Méthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 7-I au lieu du composé de la préparation 6 et le composé préparation 13 au lieu du composé de la préparation 1, on obtient le composé du titre (base libre). On le dissous dans de l'isopropanol puis on ajoute une solution d'acide chlorydrique dans l'isopropanol. On obtient le produit du titre sous forme de solide blanc.

P.f 210-212

RMN(Appareil a, Temp.A). δ (ppm, dmso-d6): 1.25 + 1.32 (2Xm, 6H), 2.75 – 3.00 (m, 2H), 3.10 – 3.63 (m, *), 3.66 – 4.01 (m, 6H), 4.32 – 4.81 (m, 6H), 7.07 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.27 – 8.40 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 9.19 (bs, 0.5H), 9.44 (bs, 0.5H).

EXEMPLE 8

Composé n°21:

Chlorohydrate de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique

En opérant comme décrit dans l'exemple 5, mais en utilisant le composé de l'exemple 7 au lieu du composé de l'exemple 3, on obtient le composé du titre (base libre)). On le dissous dans de l'isopropanol puis on ajoute une solution d'acide chlorydrique dans l'isopropanol. On obtient le produit du titre sous forme de solide blanc.

P.f 209-211

RMN: (Temp. B). δ (ppm, dmso-d6): 1.24 (d, J= 6.5Hz, 2.7H), 1.32 (d, J= 6.5Hz, 3.3H), 2.80 (m, 0.8H), 2.94 (m, 1.2H), 3.14 – 3.30 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.49 – 4.26 (m, *), 4.35 – 4.80 (m, 6H), 7.01 – 7.11 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.73 – 7.84 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.33 (m, 0.8H), 8.39 (m, 0.2H), 8.66 – 8.72 (m, 1H), 9.28 + 9.44 (2Xbs, 1H), 12.1 – 13.4 (bs, 1H).

EXEMPLE 9

Composé n°106:

2-(8-Pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant le composé de la préparation 14 au lieu du composé de la préparation 7-I et le composé préparation 15 au lieu du composé de la préparation 4, on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (150-151)°C

RMN:(Temp. B). δ (ppm, dmso-d6): 1.69 (m, 2H), 1.83 – 1.97 (m, 2H), 2.34 – 2.66 (m, **), 2.75 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 7.11 – 7.23 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.53 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.86 (m, 1H).

EXEMPLE 10

Composé n°89:

2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 16 au lieu du composé de la préparation 1 et le composé préparation 7-I

au lieu du composé de la préparation 6 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (163-164)°C

RMN:(Temp. B). δ (ppm, dmso-d6): 1.05 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.65 – 2.75 (m, 2.7H), 2.84 (m, 1.3H), 3.17 (m, 2H), 3.67 – 3.84 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 4.56 + 4.68 (2Xs, 2H), 6.96 (d, J= 9.0Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.99 (dd, J= 9.0 et 2.3Hz, 1H), 8.29 (s,1H), 8.67 (d, J= 2.3Hz, 1H).

EXEMPLE 11

Composé n°45:

Oxalate du 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-5-yl]-ethanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant le composé de la préparation 8 au lieu du composé de la préparation 7-1 et le composé de la préparation 2 au lieu du composé de la préparation 4, on obtient le composé du titre (base libre). On le dissous dans de l'acétone puis on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétone. On obtient le produit du titre sous forme de solide blanc.

Pf : (160-162)°C

RMN:(Temp. A). δ (ppm, dmso-d6): 1.61 – 1.78 (m, 2H), 1.81 – 1.98 (m, 2H), 2.34 – 2.49 (m, 2H), 2.59 – 2.90 (m, 4H), 3.23 + 3.32 (2Xs, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.40 – 4.67 (m, 4H), 5.02 (m, 2H), 7.44 + 7.46 (2Xs, 1H), 8.44 (m, 2H).

EXEMPLE 12

Composé n°130:

Ethyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;

1,88 g du chlorhydrate de la 2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine est mis en suspension dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, dans 123 mL de dichlorométhane. On ajoute 2,5g du composé de la préparation 11, 4,4mL de triéthylamine et 3,5g de BOP. On laisse réagir pendant 1 heure à la température de 20-25°C. Puis, on verse dans l'eau et on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On isole 6,07 g d'une matière hulieuse. On la purifie sur colonne par flash chromatographie au moyen d'une colonne Biotage® automatique que l'on élue avec d'éthyl acétate. On isole 1,8 g d'un

solide blanc.

RMN : (Appareil b, Temp.B). □ (ppm, dmso-d6): 1.04 (m, 6H), 1.29 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.83 + 2.94 (2Xm, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.63 – 3.85 (m, 4H), 4.13 – 4.33 (m, 4H), 4.48 – 4.77 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.29 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H).

EXEMPLE 13

Composé n°126:

Oxalate du 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 12, mais en utilisant le composé de la préparation 12 au lieu du composé de la préparation 11 et le composé préparation 10 au lieu du chlorhydrate de la 2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine, on obtient le composé du titre (base libre). On le dissous dans de l'acétone puis on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétone. On obtient le produit du titre sous forme de solide blanc.

RMN : (Appareil b, Temp.B). δ (ppm, dmso-d6): 1.11 (m, 6H), 2.57 – 3.07 (m, 4H), 3.10 – 4.73 (m, *), 5.04 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.42 (m, 1H).

EXEMPLE 14

Composé n°134

1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-{4-[5-(2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-ethanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 3, mais en utilisant le composé préparation 17 au lieu du composé de la préparation 4 et le composé préparation 6 au lieu du composé de la préparation 7-I, on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (231-237)°C

RMN : (Appareil a, Temp. B). δ (ppm, dmso-d6): 2.34 - 2.69 (m, *), 2.85 + 3.00 (2xm, 2H), 3.16 – 3.68 (m, **), 3.89 (m, 2H), 4.67 – 5.05 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.83 – 8.01 (m, 3H), 8.56 (m, 1H), 12.68 – 13.26 (m, 1H).

EXEMPLE 15

Composé n°135

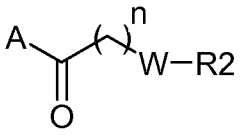
2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 7-l au lieu du composé de la préparation 6 et le composé préparation 18 au lieu du composé de la préparation 1 on obtient le composé du titre sous forme de base libre.

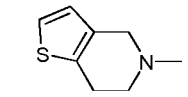
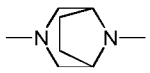
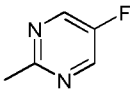
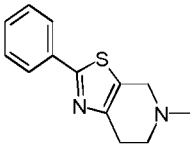
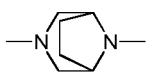
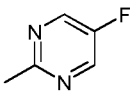
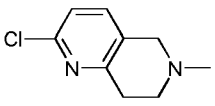
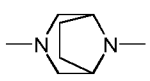
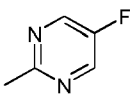
Pf (173-174)°C

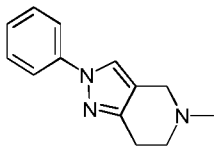
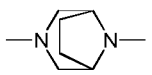
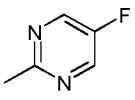
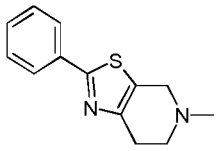
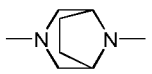
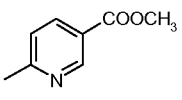
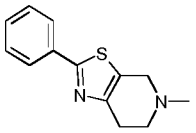
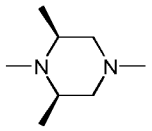
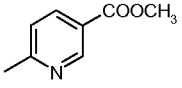
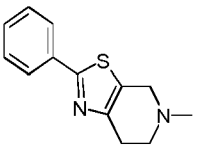
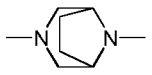
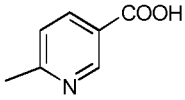
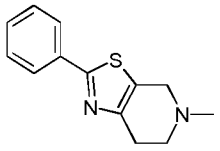
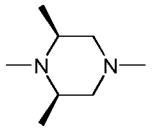
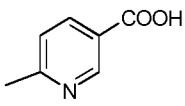
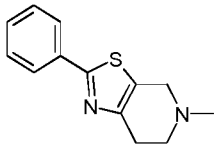
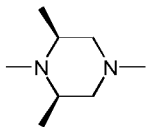
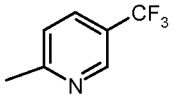
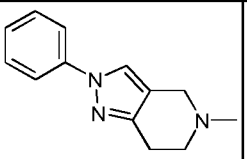
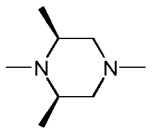
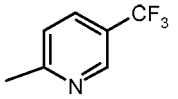
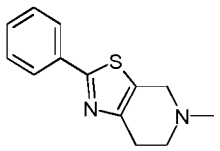
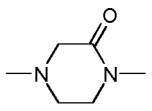
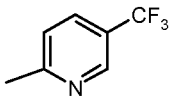
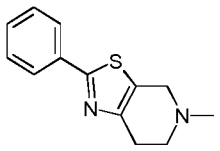
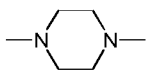
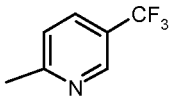
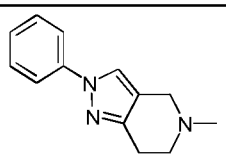
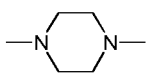
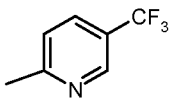
RMN : (Appareil a, Temp. B). δ (ppm, dmso-d6): 1.05 (m, 6H), 2.67 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.63 – 3.87 (m, 4H), 4.18 (m, 2H), 4.50 – 4.74 (m, 2H), 6.93 (d, J= 9.0Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.64 (d, J= 3.3Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.83 (d, J= 3.3Hz, 1H), 8.00 (dd, J= 9.0 et 2.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.66 (d, J= 2.4Hz, 1H).

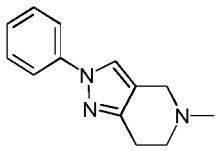
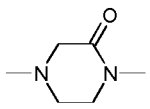
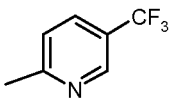
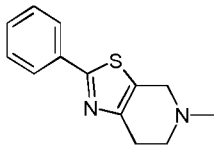
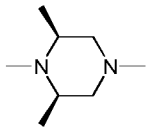
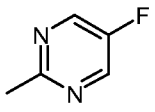
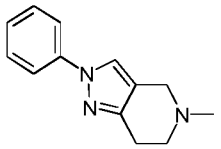
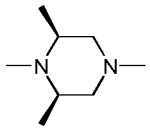
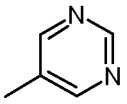
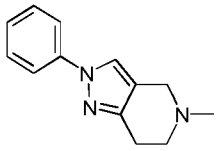
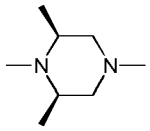
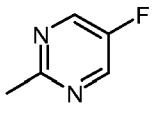
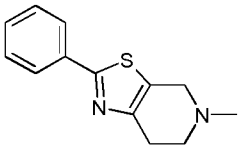
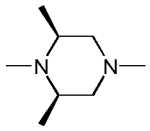
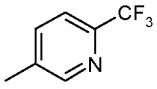
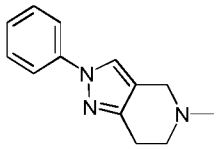
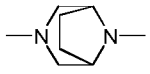
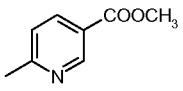
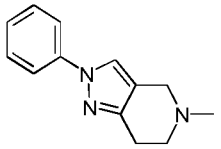
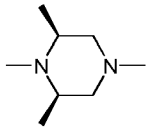
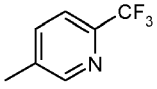
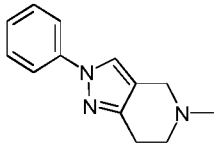
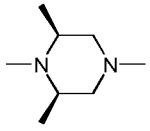
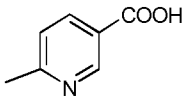
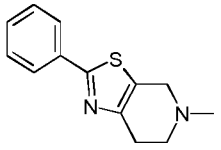
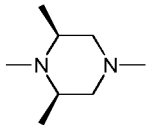
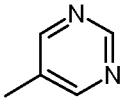
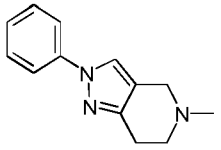
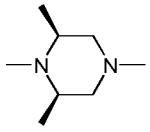
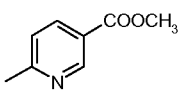
Le tableau suivant décrit les exemples obtenus par application et/ou adaptation de méthodes décrites au moyen des réactifs et produits de départ appropriés :

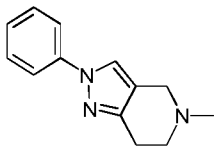
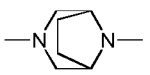
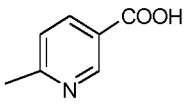
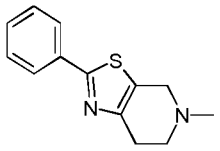
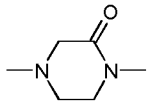
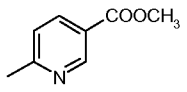
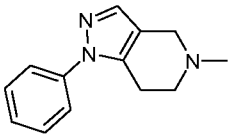
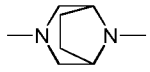
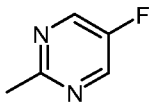
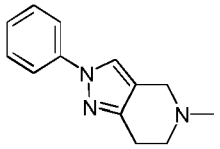
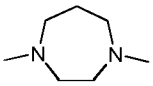
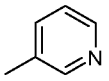
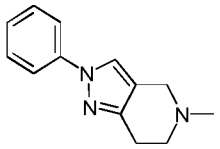
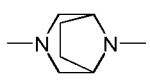
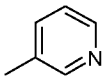
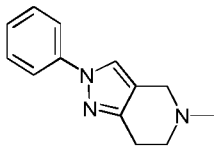
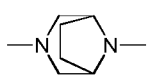
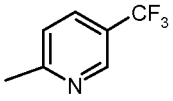
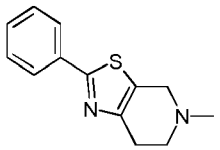
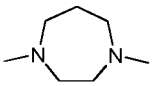
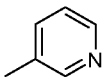
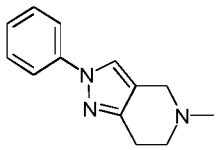
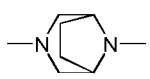
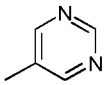
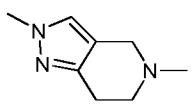
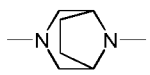
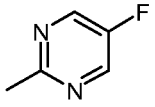
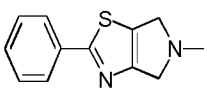
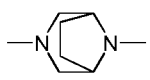
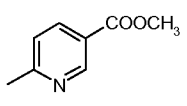


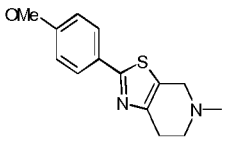
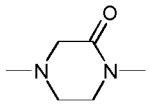
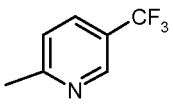
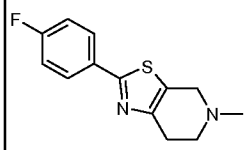
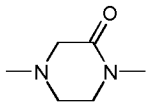
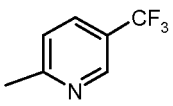
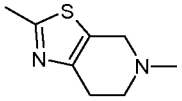
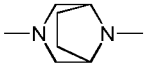
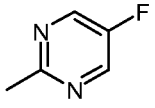
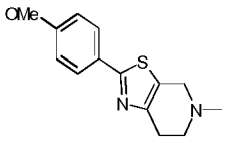
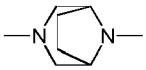
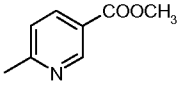
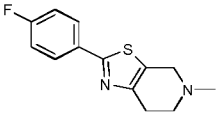
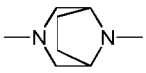
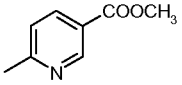
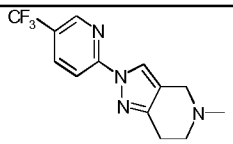
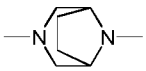
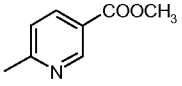
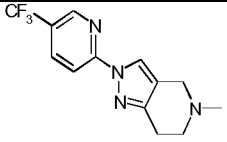
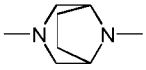
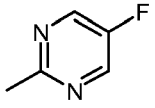
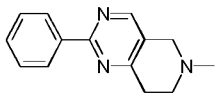
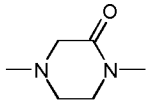
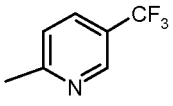
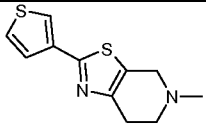
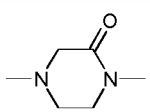
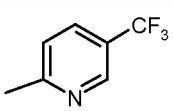
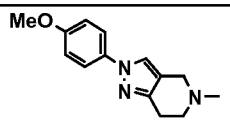
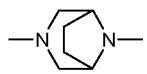
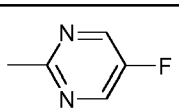
(I)

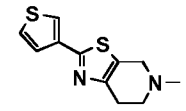
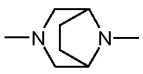
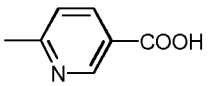
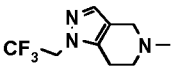
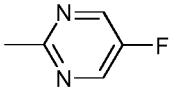
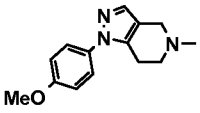
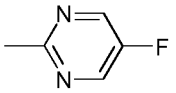
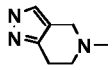
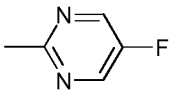
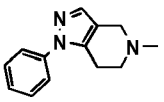
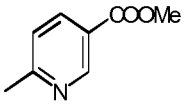
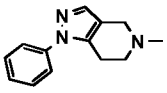
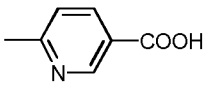
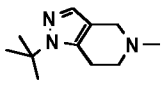
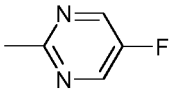
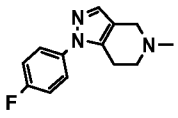
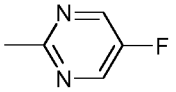
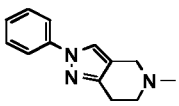
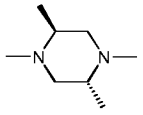
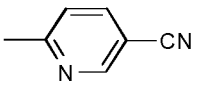
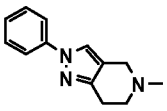
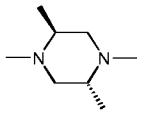
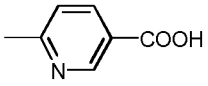
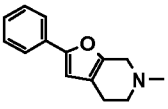
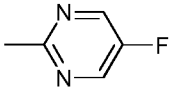
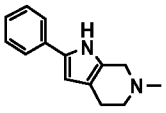
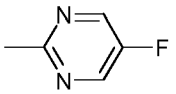
N	A	W	R2	n	Sel	PF	LCMS
1				1	--	178-180	MH+ 388 r.t. 4,3' Méthode A
2				1	--	180-181	MH+ 465 r.t. 5,2' Méthode A
3				1	--	210-212	M+ = 417 r.t. 4,3' Méthode A

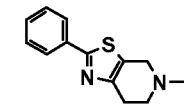
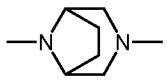
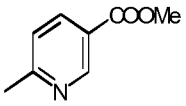
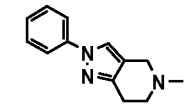
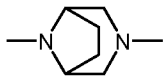
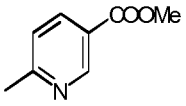
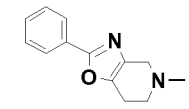
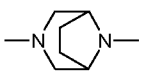
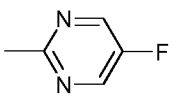
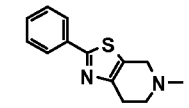
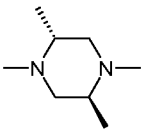
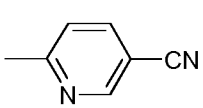
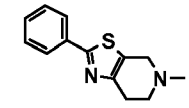
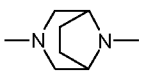
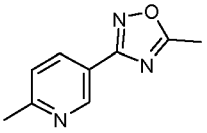
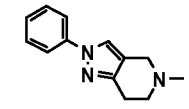
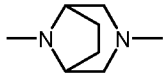
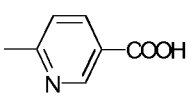
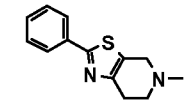
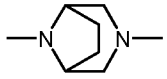
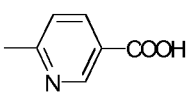
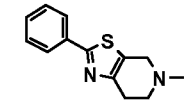
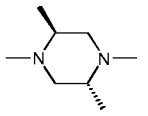
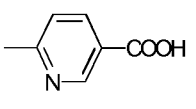
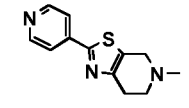
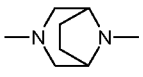
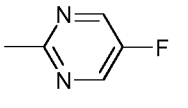
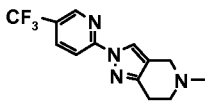
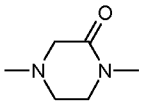
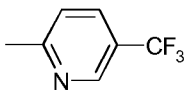
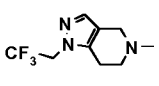
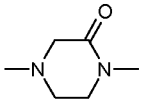
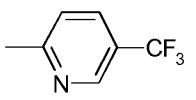
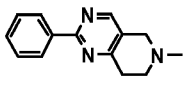
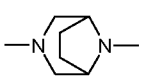
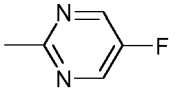
4				1	--	200-201	M+ = 448 r.t. 4,7' Méthode A
5				1	--	160-162	M+ = 504 r.t. 5,1' Méthode A
6				1	HCl	192-195	M+ = 506 r.t. 5,2' Méthode A
7				1	--	156-157	M+ = 490 r.t. 4,4' Méthode A
8				1	HCl	222-225	M+ = 492 r.t. 4,7' Méthode A
9				1	--	169-170	M+ = 516 r.t. 5,5' Méthode A
10				1	--	175-177	M+ = 489 r.t. 5,1' Méthode A
11				1	--	165-166	M+ = 502 r.t. 7,2' Méthode A
12				1	--	164-165	M+ = 488 r.t. 5,3' Méthode A
13				1	--	133-134	M+ = 471 r.t. 5,0' Méthode A

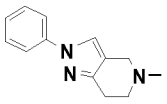
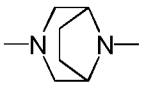
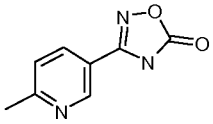
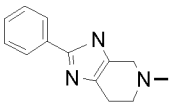
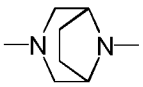
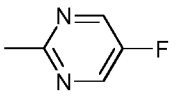
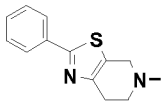
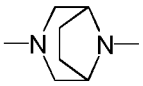
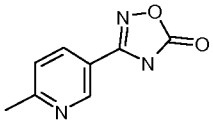
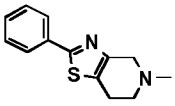
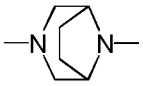
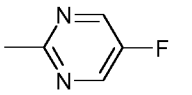
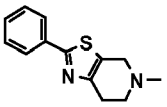
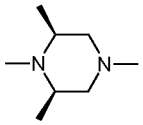
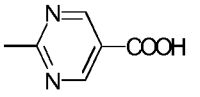
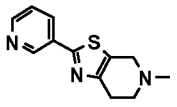
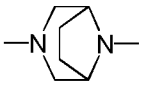
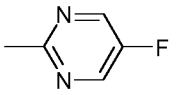
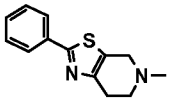
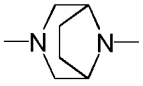
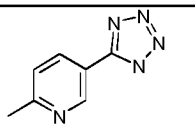
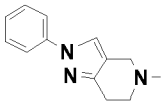
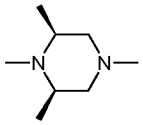
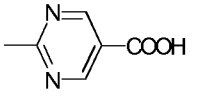
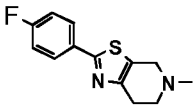
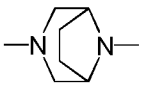
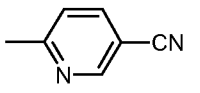
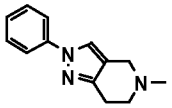
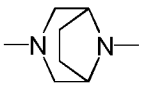
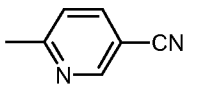
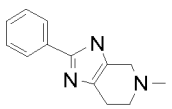
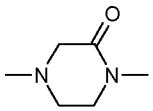
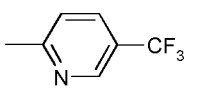
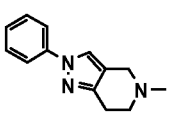
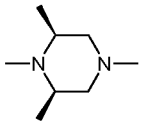
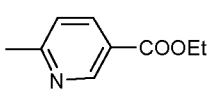
14				1	--	141-142	M+ = 485 r.t. 6,6' Méthode A
15				1	--	182-184	M+ = 467 r.t. 4,9' Méthode A
16				1	HCl	166-167	M+ = 432 r.t. 3,9' Méthode A
17				1	--	174-175	M+ = 450 r.t. 4,4' Méthode A
18				1	--	168-169	M+ = 516 r.t. 5,1' Méthode A
19				1	--	204-205	M+ = 487 r.t 5,3' Méthode A
20				1	--	174-175	M+ = 499 r.t. 4,9' Méthode A
21				1	HCl	209-211	M+ = 475 r.t. 4,3' Méthode A
22				1	--	215-216	M+ = 449 r.t. 3,7' Méthode A
23				1	HCl	210-212	M+ = 489 r.t. 4,8' Méthode A

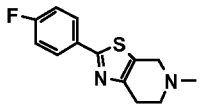
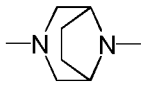
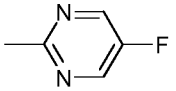
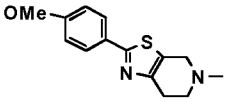
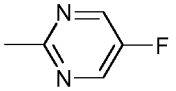
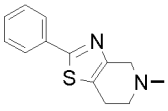
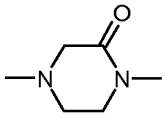
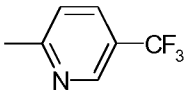
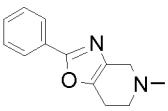
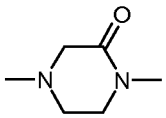
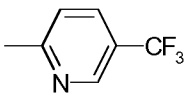
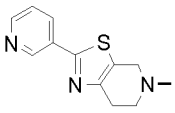
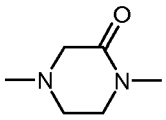
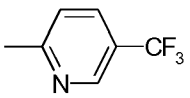
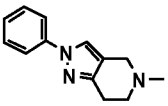
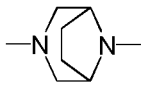
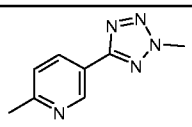
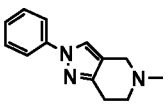
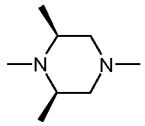
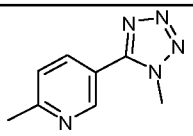
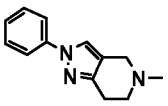
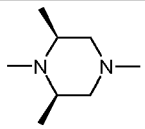
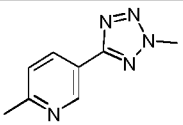
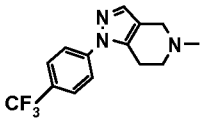
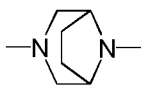
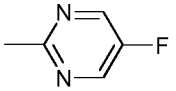
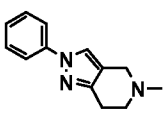
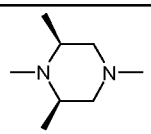
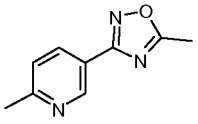
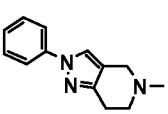
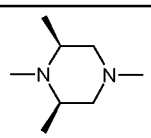
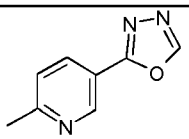
24				1	--	202-206	M+ = 473 r.t. 4,0' Méthode A
25				1	--	191-192	M+ = 492 r.t. 5,6' Méthode A
26				1	--	148-150	M+ = 448 r.t. 4,3' Méthode A
27				1	--	--	M+ = 417 r.t. 3,0' Méthode A
28				1	--	165-168	M+ = 429 r.t. 3,6' Méthode A
29				1	--	212-213	M+ = 497 r.t. 5,4' Méthode A
30				1	HCl	142-145	M+ = 434 r.t. 3,2' Méthode A
31				1	--	197-198	M+ = 430 r.t. 3,7' Méthode A
32				1	--	147-149	M+ = 386 r.t. 3,3' Méthode A
33				1	--	252-253	M+ = 490 r.t. 4,9' Méthode A

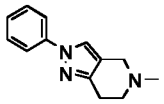
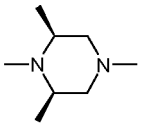
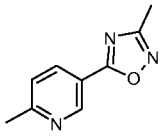
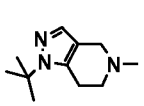
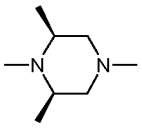
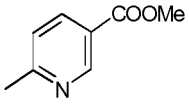
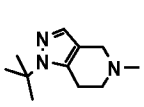
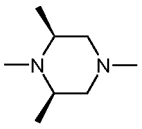
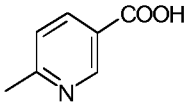
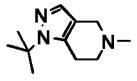
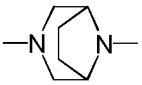
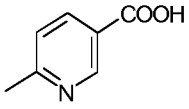
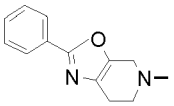
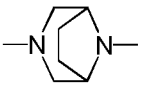
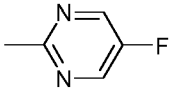
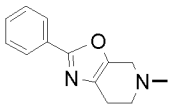
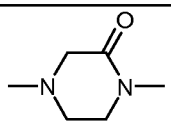
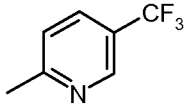
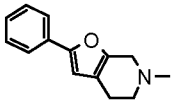
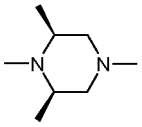
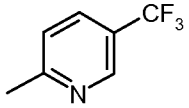
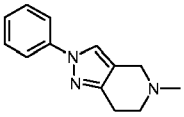
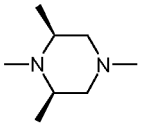
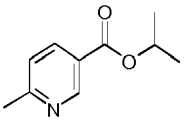
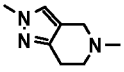
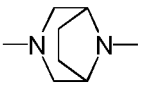
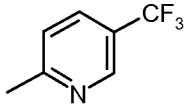
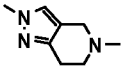
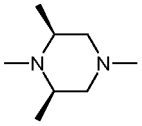
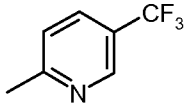
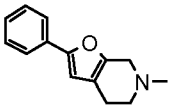
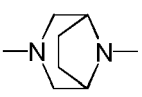
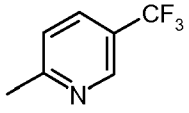
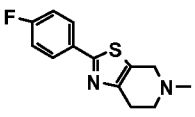
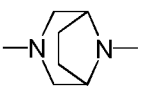
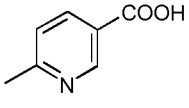
34				1	--	191-193	M+ = 532 r.t. 6,2' Méthode A
35				1	--	173-175	M+ = 532 r.t. 6,3' Méthode A
36				1	--	137-138	M+ = 403 r.t. 3,6' Méthode A
37				1	--	159-160	M+ = 534 r.t. 5,1' Méthode A
38				1	--	192-193	M+ = 523 r.t. 5,3' Méthode A
39				1	--	217-218	M+ = 556 r.t. 5,4' Méthode A
40				1	--	208-209	M+ = 517 r.t. 5,1' Méthode A
41				1	--		M+ = 497 r.t. 6,0' Méthode A
42				1	--	179-180	M+ = 508 r.t. 6,0' Méthode A
43				1	--	186-188	M+ = 478 r.t. 1,48' Méthode A

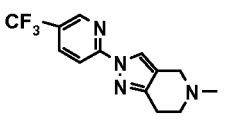
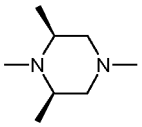
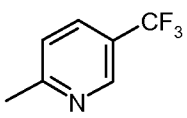
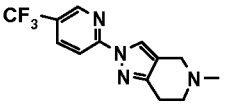
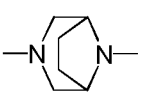
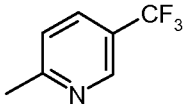
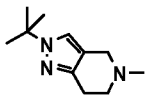
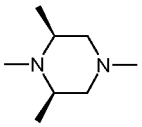
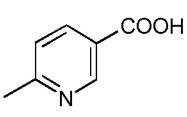
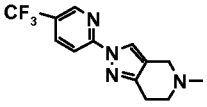
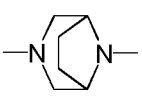
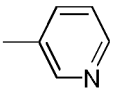
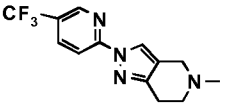
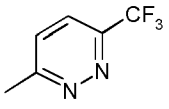
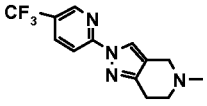
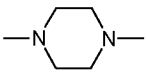
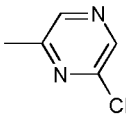
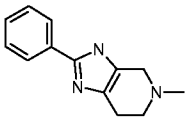
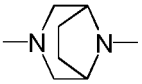
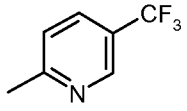
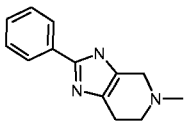
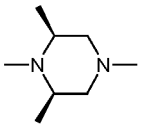
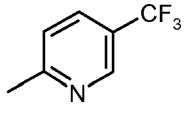
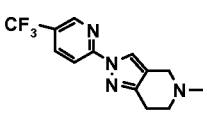
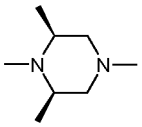
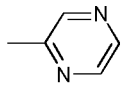
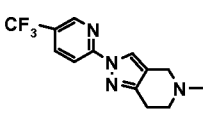
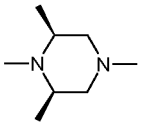
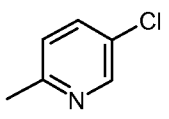
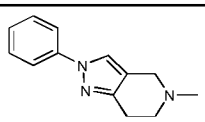
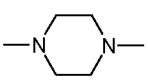
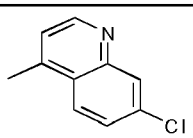
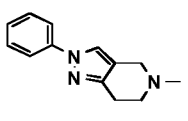
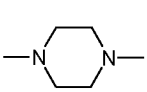
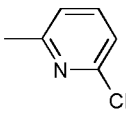
44				1	--	262-264	M+ = 496 r.t. 4,19' Méthode A
45				1	oxalate	160-162	M+ = 454 r.t. 3,81' Méthode A
46				1	--	194-195	M+ = 478 r.t. 4,3' Méthode A
47				1	--	122-123	M+ = 372 r.t. 3,17' Méthode A
48				1	--	--	M+ = 487 r.t. 4,65' Méthode A
49				1	--	--	M+ = 473 r.t. 3,95 Méthode A
50				1	--	142-143	M+ = 428 r.t. 4,05' Méthode A
51				1	--	151-152	M+ = 466 r.t. 4,29' Méthode A
52				1	--	156-159	M+ = 456 r.t. 4,61' Méthode A
53				1	--	165-167	M+ = 475 r.t. 4,05' Méthode A
54				1	--	165-167	M+ = 448 r.t. 5,54 Méthode A
55				1	--	240-242	M+ = 447 r.t. 5,11 Méthode A

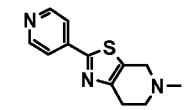
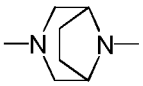
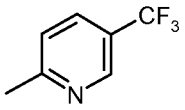
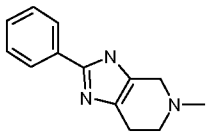
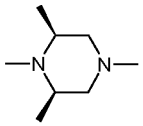
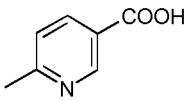
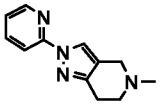
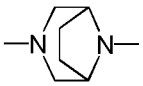
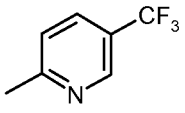
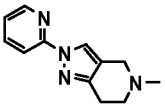
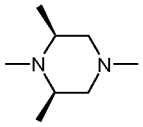
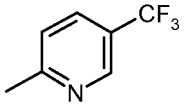
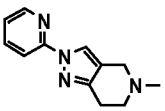
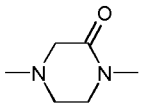
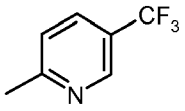
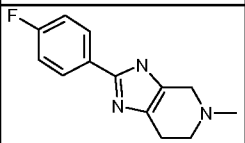
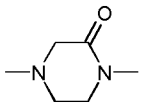
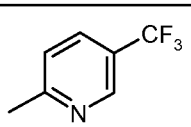
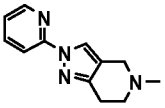
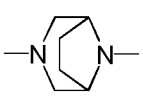
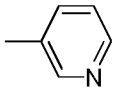
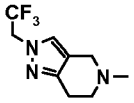
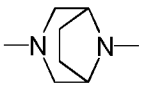
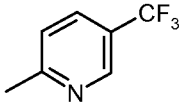
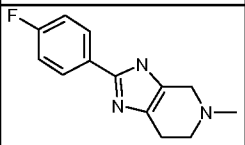
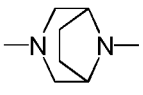
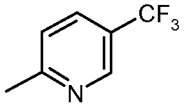
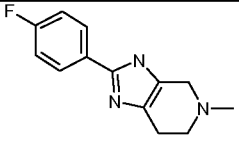
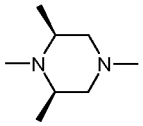
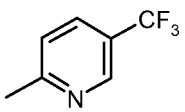
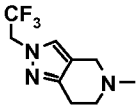
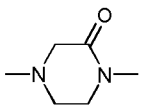
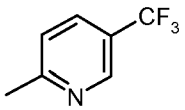
56				1	--	162-163	M+ = 504 r.t. 4,69' Méthode A
57				1	--	157-158	M+ = 487 r.t. 4,39' Méthode A
58				1	--	88-89	M+ = 449 r.t. 4,67' Méthode A
59				1	--	159-160	M+ = 473 r.t. 4,8' Méthode A
60				1	--	190-192	M+ = 528 r.t. 5,1' Méthode A
61				1	--	207-208	M+ = 473 r.t. 3,82' Méthode A
62				1	--	250-251	M+ = 490 r.t. 4,09' Méthode A
63				1	--	220-221	M+ = 490 r.t. 4,27' Méthode A
64				1	--	193-194	M+ = 466 r.t. 3,48 Méthode A
65				1	--	200-201	M+ = 554 r.t. 6,88' Méthode A
66				1	oxalate	82-83	M+ = 491 r.t. 5,31' Méthode A
67				1	--	212-213	M+ = 460 r.t. 4,75' Méthode A

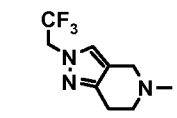
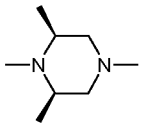
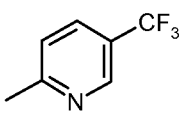
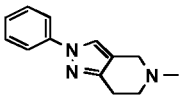
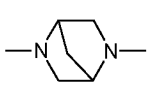
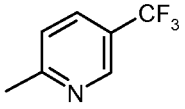
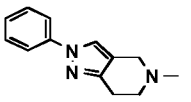
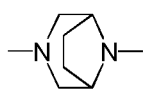
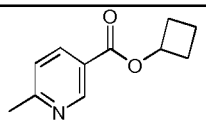
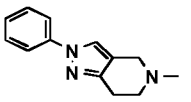
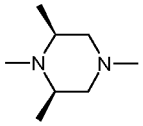
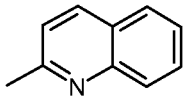
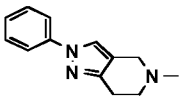
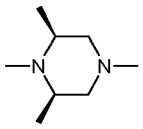
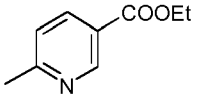
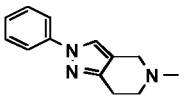
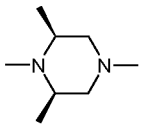
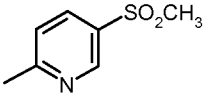
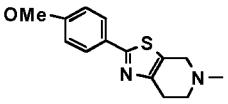
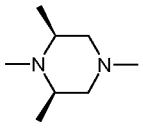
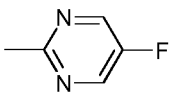
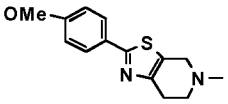
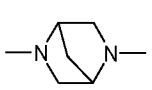
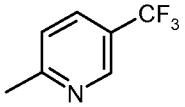
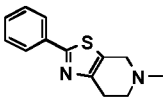
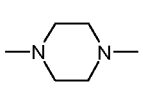
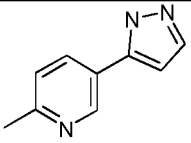
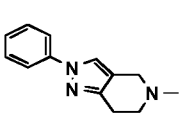
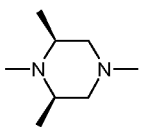
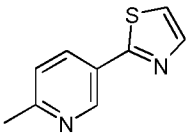
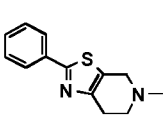
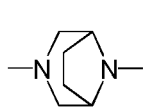
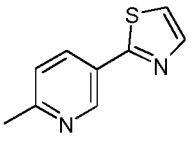
68				1	--	176-179	M+ = 513 r.t. 4,38' Méthode A
69				1	--	130-132	M+ = 448 r.t. 3,26' Méthode A
70				1	--	215-218	M+ = 530 r.t. 4,65' Méthode A
71				1	--	180-184	M+ = 465 r.t. 5,02' Méthode A
72				1	sodium salt	269-272	M+ = 493 r.t. 4,24' Méthode A
73				1	--	200-202	M+ = 466 r.t. 3,76' Méthode A
74				1	--	201-202	M+ = 514 r.t. 4,4' Méthode A
75				1	--	94-97	M+ = 476 r.t. 3,9' Méthode A
76				1	--	212-213	M+ = 489 r.t. 5,21' Méthode A
77				1	--	198-200	M+ = 454 r.t. 4,53' Méthode A
78				1	--	198-200	M+ = 485 r.t. 3,94' Méthode A
79				1	HCl	235-236	M+ = 503 r.t. 4,6' Méthode A

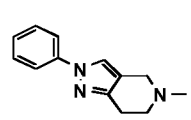
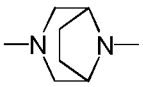
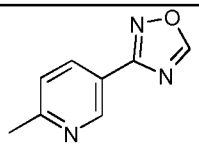
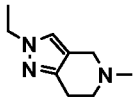
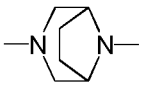
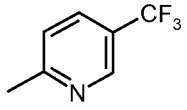
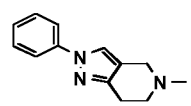
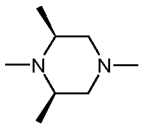
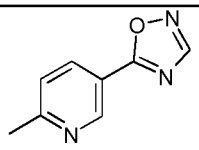
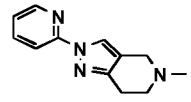
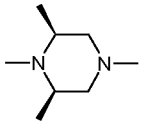
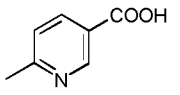
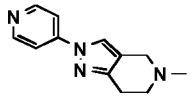
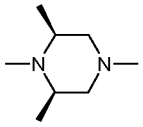
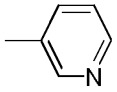
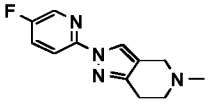
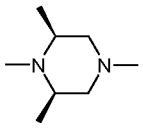
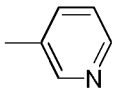
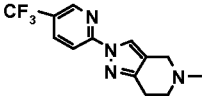
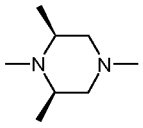
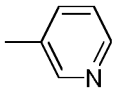
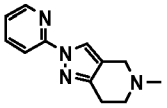
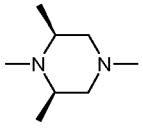
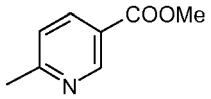
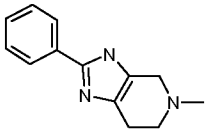
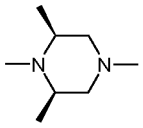
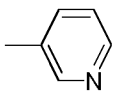
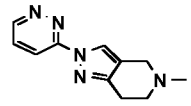
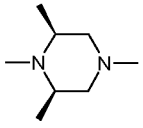
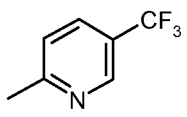
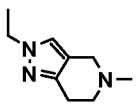
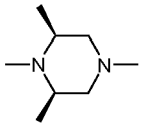
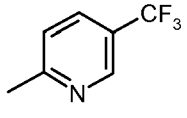
80				1	--	196-198	M+ = 483 r.t. 4,9' Méthode A
81				1	--	203-207	M+ = 495 r.t. 4,82' Méthode A
82				1	--	140-142	M+ = 502 r.t. 6,26 Méthode A
83				1	--	140-142	M+ = 486 r.t. 6,33' Méthode A
84				1	--	180-183	M+ = 503 r.t. 5,03' Méthode A
85				1	--	230-231	M+ = 511 r.t. 4,42' Méthode A
86				1	--	198-199	M+ = 513 r.t. 4,05 Méthode A
87				1	--	182-183	M+ = 513 r.t. 4,3' Méthode A
88				1	--	162-164	M+ = 516 r.t. 5,08' Méthode A
89				1	--	163-164	M+ = 513 r.t. 4,48' Méthode A
90				1	--	189-190	M+ = 499 r.t. 4,03' Méthode A

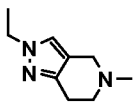
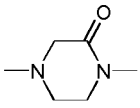
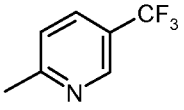
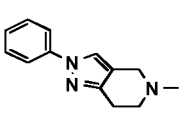
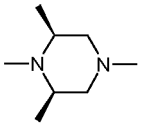
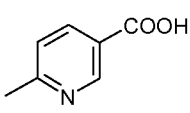
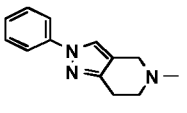
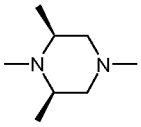
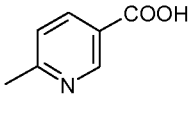
91				1	--	168-171	M+ = 513 r.t. 4,48 Méthode A
92				1	--	134-135	M+ = 469 r.t. 4,06' Méthode A
93				1	--	150-151	M+ = 455 r.t. 3,61' Méthode A
94				1	--	--	M+ = 453 r.t. 3,67' Méthode A
95				1	--	193	M+ = 449 r.t. 4,62' Méthode A
96				1	--	175	M+ = 486 r.t. 5,96' Méthode A
97				1	--	162	M+ = 499 r.t. 5,66' Méthode A
98				1	--	135-136	M+ = 517 r.t. 4,87' Méthode A
99				1	--	70-71	M+ = 435 r.t. 4,06 Méthode A
100				1	HCl	50-51	M+ = 437 r.t. 3,93' Méthode A
101				1	--	155	M+ = 497 r.t. 6,21' Méthode A
102				1	--	240-244	M+ = 508 r.t. 4,56 Méthode A

103				1	--	190-191	M+ = 568 r.t. 5,55' Méthode A
104				1	--	192-193	M+ = 566 r.t. 5,91' Méthode A
105				1	--	120-121	M+ = 455 r.t. 3,53' Méthode A
106				1	--	150-151	M+ = 498 r.t. 3,99' Méthode A
107				1	--	140-141	M+ = 553 r.t. 4,71' Méthode A
108				1	--	185-186	M+ = 507 r.t. 4,77' Méthode A
109				1	--	150-152	M+ = 497 r.t. 3.91' Méthode A
110				1	--	189-192	M+ = 499 r.t. 3,75' Méthode A
111				1	--	150-151	M+ = 501 r.t. 4,59' Méthode A
112				1	--	165-166	M+ = 534 r.t. 5,39' Méthode A
113				1	--	100-101	M+ = 487 r.t. 3,7' Méthode A
114				1	--	155-156	M+ = 437 r.t. 4,46' Méthode A

115				1	--	183-185	M+ = 515 r.t. 4,35' Méthode A
116				1	--	190-192	M+ = 475 r.t. 2,86' Méthode A
117				1	--	170-171	M+ = 498 r.t. 5' Méthode A
118				1	--	165-166	M+ = 500 r.t. 4,79' Méthode A
119				1	--	139-140	M+ = 486 r.t. 5,23' Méthode A
120				1	--	190-192	M+ = 503 r.t. 4.11' Méthode A
121				1	--	61-62	M+ = 430 r.t. 3.09' Méthode A
122				1	--	--	M+ = 503 r.t. 4.68' Méthode A
123				1	--	148-150	M+ = 515 r.t. 4.08' Méthode A
124				1	--	145-147	M+ = 517 r.t. 3.77' Méthode A
125				1	--	--	M+ = 491 r.t. 4.89' Méthode A

126				1	oxalate	151-153	M+ = 505 r.t. 4.54' Méthode A
127				1	--	174-175	M+ = 483 r.t. 4.59' Méthode A
128				1	--	176-177	M+ = 527 r.t. 5.34' Méthode A
129				1	--	203-204	M+ = 481 r.t. 4.17' Méthode A
130				1	--	--	M+ = 503 r.t. 4.66' Méthode A
131				1	--	103-105	M+ = 509 r.t. 4.07' Méthode A
132				1	--	159-161	M+ = 497 r.t. 4.69' Méthode A
133				1	--	70-73	M+ = 530 r.t. 4.97' Méthode A
134				1	--	231-237	M+ = 486 r.t. 4.13' Méthode A
135				1	--	173-174	M+ = 514 r.t. 4.56' Méthode A
136				1	--		M+ = 529 r.t. 5.04' Méthode A

137				1	--	201-202	M+ = 497 r.t. 4.45' Méthode A
138				1	--	99-100	M+ = 449 r.t. 4.37' Méthode A
139				1	--	--	M+ = 499 r.t. 4.21' Méthode A
140				1	--	147-150	M+ = 476 r.t. 4.0' Méthode B
141				1	--	163-164	M+ = 432 r.t. 4.56' Méthode B
142				1	--	180-181	M+ = 450 r.t. 3.14' Méthode A
143				1	--	196-197	M+ = 500 r.t. 6.29' Méthode B
144				1	--	--	M+ = 490 r.t. 4.22' Méthode A
145				1	--	207-209	M+ = 431 r.t. 4.69' Méthode B
146				1	--	--	M+ = 501 r.t. 4.32' Méthode A
147				1	--	--	M+ = 451 r.t. 4.35' Méthode A

148				1	--	151-152	M+ = 437 r.t. 4.44' Méthode A
149				1	--	208-209	M+ = 475 r.t. 3.98' Méthode A
150				1	2HCl 2H2O	252-253	M+ = 475 r.t. 3.95' Méthode A

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

Culture cellulaire :

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).

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 sélection.

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 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 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 %(CI_{50}) de la dimérisation du récepteur $p75^{NTR}$ des composés selon l'invention sont faibles et varient de 10^{-6} à 10^{-11}M.

Par exemple, les composés n° 9, 11, 19 et 24 ont montré respectivement une CI_{50} de 0,73 nM, 1,9 nM, 14 nM et 1,55 nM.

Mesure de l'apoptose

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

Les composés de formule (I) présentent une activité inhibitrice de l'apoptose induite par le NGF avec des CI_{50} qui varient de de10^{-6} à 10^{-11}M.

Par exemple, les composés n° 9 et 11ont montré respectivement une CI_{50} de 0,72 nM, et 4,46 nM.

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 (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 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 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.

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 de la pancréatite, et de la fibrose hépatique.

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.

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 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 sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intraauriculaire, 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.

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

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscaramellose 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 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 médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

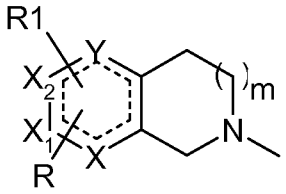
La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :

dans laquelle :

- A représente un groupe :



- n représente 1 ou 2 ;

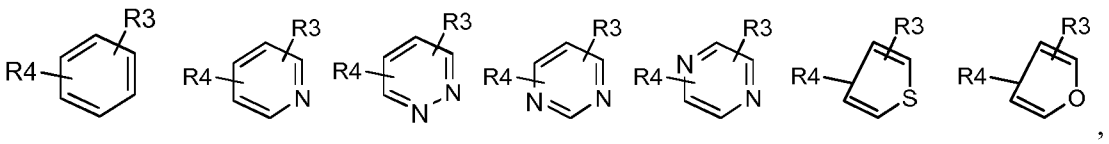
- m représente 0 ou 1 ;

- Y représente un atome de carbone, d'azote, de souffre ou d'oxygène ou une liaison simple ou double ;

- X, X_1 et X_2 représentent un atome de carbone, d'azote, de souffre ou d'oxygène, étant entendu qu'au moins un des X, X_1, X_2 est différent d'un atome de carbone ;

- R et R1, 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 perfluoroalkyle, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, CONR5R6 ou NHCOR5 ;

ou R1 représente un groupe choisi parmi :

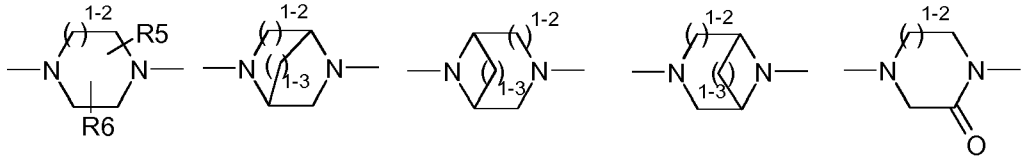


,

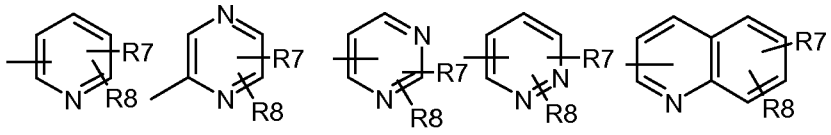
la définition de R restant inchangée;

- 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 perfluoroalkyl, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, CONR5R6 ou NHCOR5 ;

- - W- est un hétérocycle azoté choisi parmi:

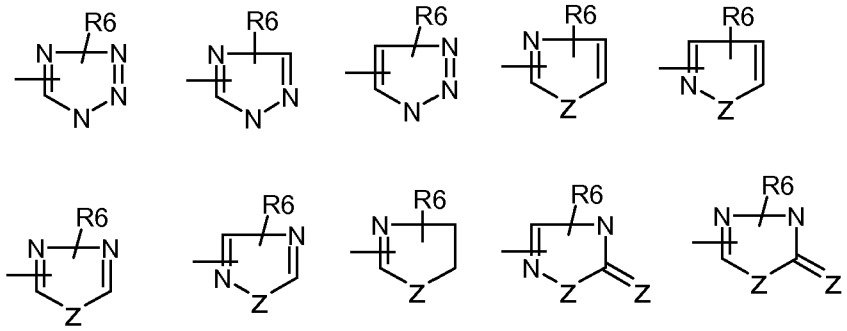


- 1-2 représente 1 ou 2 ;
- 1-3 représente 1, 2 ou 3 ;
- R2 représente un groupe de formule :



- R7 et R8, 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, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, COOcycloalkyle, SOalkyle, SO_2alkyle; CONH2, CONR5R6 ou NHCOR5 ;

ou un des R7 et R8 représente un hétérocycle choisi parmi :

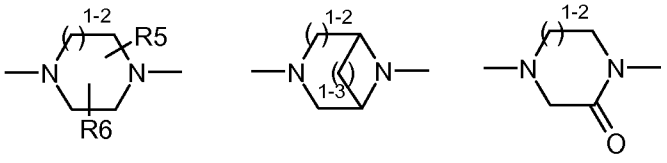


- Z représente un atome d'oxygène ou de souffre ;
- R5 et R6 représentent un hydrogène ou un groupe C1-C6 alkyle.

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

2. Composé selon la revendication 1 tel que :

- W est un groupe de formule choisi parmi:



;

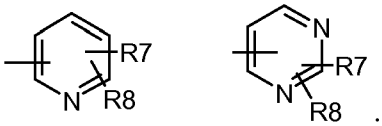
- R5 et R6 représentent un hydrogène ou un groupe méthyle ;

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

3. Composé selon les revendications 1 ou 2 tel que n représente 1 ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

4. Composé selon l'une quelquonque des revendications 1 à 3 tel que :

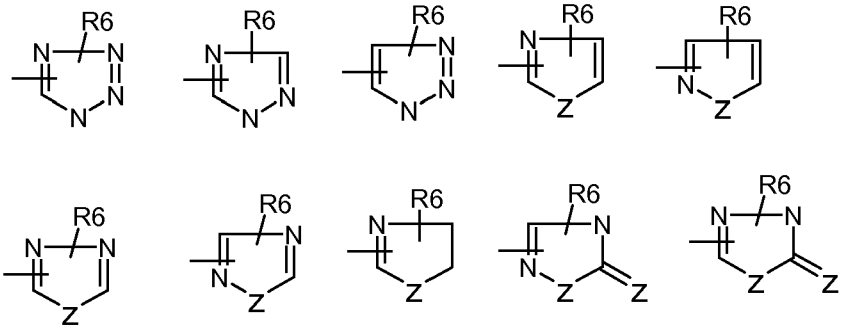
- R2 représente :



;

- R7 et R8, situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4) alkyle, un radical trifluorométhyle, un groupe COOH ou un groupe COOalkyle

Ou un des R7 et R8 représente un hétérocycle choisi parmi :



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

5. Composé selon l'une quelquonque des revendications 1 à 4 tel que Y représente un atome d'azote, ou une liaison simple ou double ; à l'état de de base ou de sel d'addition à un acide.

6. Composé selon l'une quelquonque des revendications 1 à 5 tel que X, X_1 et X_2 représentent un atome de carbone, d'azote ou de souffre, étant entendu qu'au moins

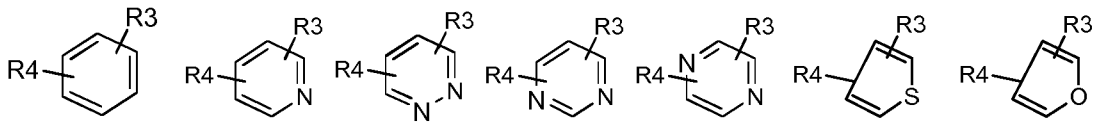
un des X, X_1, X_2 est différent d'un atome de carbone ; à l'état de de base ou de sel d'addition à un acide.

7. Composé selon l'une quelquonque des revendications 1 à 6 tel que :

- R et R1, situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un groupe (C1-C4) alkyle;

ou bien

R1 représente un groupe:



,

et R est un atome d'hydrogène;

- R3 et R4, situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C1-C4) alkoxy, un radical perfluoroalkyle; à l'état de de base ou de sel d'addition à un acide.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes choisi parmi :

- Composé n°1 : 1-(6,7-Dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°2 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°3 : 1-(2-Chloro-7,8-dihydro-5H-[1,6]naphthyridin-6-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°4 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°5 : Methyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°6 :Acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°7 :Acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°8 :Acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;

- Composé n°9 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°10 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°11 : 4-[2-Oxo-2-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one;
- Composé n°12 : 1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone;
- Composé n°13 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°14 : 4-[2-Oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one;
- Composé n°15 : 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipéazin-1-yl]-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°16 : 2-((2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-1-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°17 : 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°18 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°19 : Methyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°20 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°21 : Acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°22 : 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-1-(2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone;
- Composé n°23 : Methyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°24 : Acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°25 :Methyl ester de l'acide 6-{2-Oxo-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;

- Composé n°26 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(1-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°27 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-(4-pyridin-3-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°28 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-(8-pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°29 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°30 : 1-(2-Phényl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-(4-pyridin-3-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°31 : 1-(2-Phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-(8-pyrimidin-5-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°32 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-méthyl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°33 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phényl-4,6-dihydro-pyrrolo [3,4-d]thiazol-5-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°34 : 4-{2-[2-(4-Méthoxy-phényl)-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°35 : 4-{2-[2-(4-Fluoro-phényl)-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°36 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-méthyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthanone ;
- Composé n°37 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[2-(4-Méthoxy-phényl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°38 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[2-(4-Fluoro-phényl)-6,7-dihydro-4H -thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°39 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-Oxo-2-[2-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo [3.2.1] oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°40 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[2-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-éthanone ;
- Composé n°41 : 4-[2-Oxo-2-(2-phényl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-

éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;

- Composé n°42 : 4-[2-Oxo-2-(2-thiophén-3-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;

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

- Composé n°44: aicde 6-{3-[2-Oxo-2-(2-thiophen-3-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°45: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-5-yl]-ethanone;
- Composé n°46: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[1-(4-methoxy-phenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°47: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°48: méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(1-phenyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°49: acide 6-{3-[2-Oxo-2-(1-phenyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°50: 1-(1-tert-Butyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°51: 1-[1-(4-Fluoro-phenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°52: 6-{(2R,5S)-2,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinonitrile;
- Composé n°53: acide 6-{(2R,5S)-2,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°54: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-4,7-dihydro-5H-furo[2,3-c]pyridin-6-yl)-ethanone;
- Composé n°55: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-1,4,5,7-tetrahydro-pyrrolo[2,3-c]pyridin-6-yl)-ethanone;
- Composé n°56: méthyl ester de l'acide 6-{8-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-nicotinique;
- Composé n°57: méthyl ester de l'acide 6-{8-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-nicotinique;
- Composé n°58: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°59: 6-{(2R,5S)-2,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-

thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinonitrile;

- Composé n°60: 2-{8-[5-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°61: acide 6-{8-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-nicotinique;
- Composé n°62: acide 6-{8-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-nicotinique;
- Composé n°63: acide 6-{(2R,5S)-2,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°64: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°65: 4-{2-Oxo-2-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethyl}-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°66: 4-{2-Oxo-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo [4,3-c]pyridin-5-yl]-ethyl}-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°67: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-ethanone;
- Composé n°68: 3-(6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4] oxadiazol-5-one;
- Composé n°69: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°70: 3-(6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;
- Composé n°71: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°72: acide 2-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidine-5-carboxylique;
- Composé n°73: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°74: 1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-{8-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-ethanone;
- Composé n°75: acide 2-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidine-5-

carboxylique;

- Composé n°76: 6-(3-{2-[2-(4-Fluoro-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinonitrile;
- Composé n°77: 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinonitrile;
- Composé n°78: 4-[2-Oxo-2-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°79: éthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°80: 1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°81: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°82: 4-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°83: 4-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-oxazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°84: 4-[2-Oxo-2-(2-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°85: 2-{8-[5-(2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°86: 2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°87: 2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°88: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°89: 2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°90: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°91: 2-{(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-

pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;

- Composé n°92: 6-{(3S,5R)-4-[2-(1-tert-Butyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-nicotinic acid methyl ester;
- Composé n°93: acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(1-tert-Butyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°94: acide 6-{3-[2-(1-tert-Butyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°95: 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-oxazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°96: 4-[2-Oxo-2-(2-phenyl-6,7-dihydro-4H-oxazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°97: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-4,7-dihydro-5H-furo[2,3-c]pyridin-6-yl)-ethanone;
- Composé n°98: isopropyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°99: 1-(2-Methyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°100: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-methyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°101: 1-(2-Phenyl-4,7-dihydro-5H-furo[2,3-c]pyridin-6-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°102: acide 6-(3-{2-[2-(4-Fluoro-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique;
- Composé n°103: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°104: 2-[8-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°105: acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(2-tert-Butyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°106: 2-(8-Pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;

- Composé n°107: 2-[5-(6-Trifluoromethyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo [2.2.1] hept-2-yl]-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°108: 2-(6'-Chloro-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°109: 1-(2-Phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°110: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°111: 2-((3S,5R)-3,5-Dimethyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°112: 2-[(2S,6R)-4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°113: 2-[4-(7-Chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°114: 2-[4-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°115: 1-(2-Pyridin-4-yl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°116: acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°117: 1-(2-Pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°118: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n 119: 4-[2-Oxo-2-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c] pyridin-5-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n 120: 4-{2-[2-(4-Fluoro-phenyl)-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-ethyl}-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°121: 2-(8-Pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°122: 1-[2-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]

pyridin-5-yl]-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;

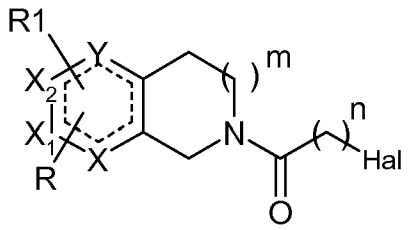
- Composé n°123: 1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl]-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°124: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°125: 4-{2-Oxo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethyl}-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°126: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°127: 1-(2-Phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[5-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-ethanone;
- Composé n°128: cyclobutyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°129: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°130: éthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-[2-oxo-2-(2-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-pipérazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°131: 2-[(2S,6R)-4-(5-Methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°132: 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°133: 1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl]-2-[5-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-ethanone;
- Composé n°134: 1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-{4-[5-(2H-pyrazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-ethanone;
- Composé n°135: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°136: 1-(2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[5,4-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°137: 2-[8-(5-[1,2,4]Oxadiazol-3-yl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo

[3.2.1]oct-3-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;

- Composé n°138: 1-(2-Ethyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone;
- Composé n°139: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°140: acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°141: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyridin-3-yl-piperazin-1-yl)-1-(2-pyridin-4-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°142: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyridin-3-yl-piperazin-1-yl)-1-[2-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°143: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyridin-3-yl-piperazin-1-yl)-1-[2-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-ethanone;
- Composé n°144: methyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-pyridin-2-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°145: 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-pyridin-3-yl-piperazin-1-yl)-1-(2-phenyl-3,4,6,7 -tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°146: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-pyridazin-3-yl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°147: 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(2-ethyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethanone;
- Composé n°148: 4-[2-(2-Ethyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one;
- Composé n°149: acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique;
- Composé n°150: acide 6-{(3S,5R)-3,5-Dimethyl-4-[2-oxo-2-(2-phenyl-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-nicotinique ;

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

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle Y, X, X1, X2, R1, R, n et m sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et Hal représente un atome d'halogène,

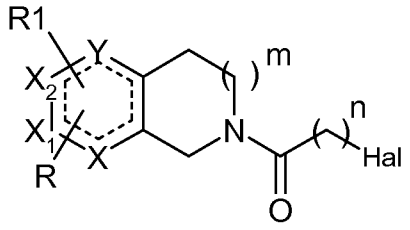
et un composé de formule générale (III) :

H-W-R2

(III)

dans laquelle W et R2 sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10. Composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle Y, X, X1, X2, R1, R, n et m sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et Hal représente un atome d'halogène ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

11. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

12. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 comme médicament.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 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, la dégénérescence du pigment rétinien, le 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, la pancréatite, la fibrose hépatique,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, et neurologique, les douleurs chroniques neuropathiques et inflammatoires, les maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis en plaques, les fractures osseuses, les maladies osseuses, l'ostéoporose.

15. Composé selon la revendication 14 ayant la capacité d'inhiber la dimérisation du récepteur $p75^{NTR}$ indépendamment de son ligand.

16. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 8 pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement et la prévention 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,

la dégénérescence du pigment rétinien, le 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, la pancréatite, la fibrose hépatique,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, et neurologique, les douleurs chroniques neuropathiques et inflammatoires, les maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis en plaques, les fractures osseuses, les maladies osseuses, l'ostéoporose.