NOUVEAUX DERIVES (HETEROCYCLE-TETRAHYDRO-PYRIDINE)-(PIPERAZINYL)-1-ALCANONE ET (HETEROCYCLE-DIHYDRO-PYRROLIDINE)-(PIPERAZINYL)-1-ALCANONE ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE p75

La présente invention a pour objet des dérivés (hétérocycle-tétrahydro-pyridine)-(pipérazinyl)-1-alcanone et (hétérocycle-dihydro-pyrrolidine)-(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

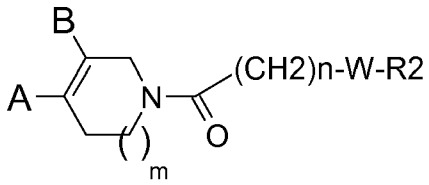
une implication dans le processus apoptotique du pancréas exocrine et endocrine. (Zhu Z. et al., Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (4): 717-25).

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.

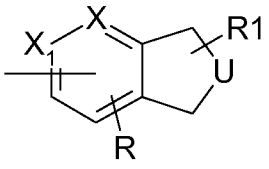
La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- n represente 1 ou 2 ;
- m représente 0 ou 1 ;
- A représente un groupe hétérocyclique condensé de formule (Y)



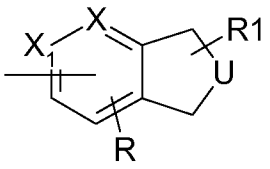
(Y)

et B représente un atome d'hydrogène ;

ou

A représente un atome d'hydrogène ;

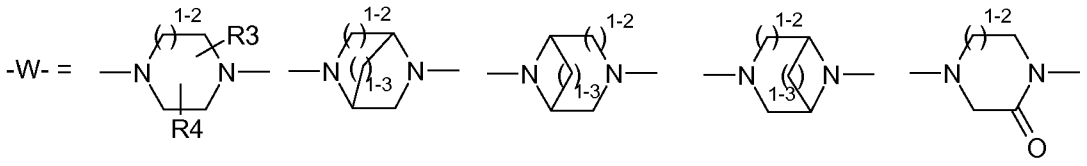
et B représente un groupe hétérocyclique condensé de formule (Y)



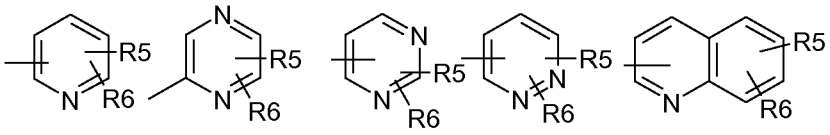
(Y)

L'hétérocycle condensé de formule Y pouvant être rattaché au reste de la molécule par l'un quelquonque des atomes de carbone disponibles et dans lequel :

- U complète :
  - soit un noyau à 6 atomes, aromatique ou saturé, contenant 1 ou 2 atomes d'azote, le noyau pouvant être substitué par un ou deux atomes d'halogène, un ou deux groupes (C1-C4) alkyle ou (C1-C4) alcoxy, un ou deux radicaux perfluoroalkyle ;
  - soit un noyau à 5 atomes, aromatique ou saturé, contenant un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, le noyau pouvant être substitué par un ou deux groupes (C1-C4) alkyle ;
- X et X1 représentent CH ou N ;
- 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) alcoxy, un radical perfluoroalkyle, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, CONR3R4 ou NHCOR3 ;
- -W- est un hétérocycle azoté choisi parmi :

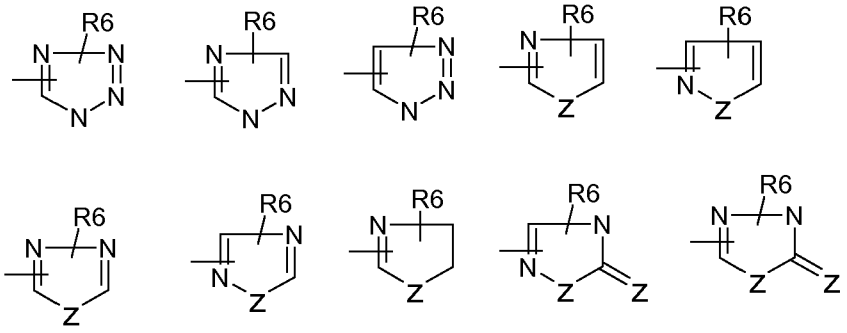


- 1-2 représente 1 ou 2 ;
- 1-3 représente 1, 2 ou 3 ;
- R2 représente un groupe de formule :



- dans lequel R5 et R6, 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) alcoxy, un radical trifluorométhyle, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, COOcycloalkyle, SOalkyle, SO_2alkyle, CONR3R4, NR3R4 ou NHCOR3 ;

ou un des R5 et R6 peut aussi représenter un hétérocycle choisi parmi :



- Z représente un atome d'oxygène ou de souffre ;
- R3 et R4 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.

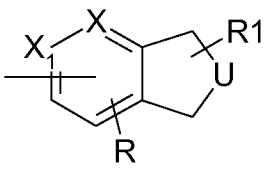
Dans le cadre de la présente invention, on entend par:

- 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-C4) alkyle pouvant représenter un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, le cyclopropyl ou le cyclobutyl ;
- un groupe fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;

- un groupe perfluoroalkyle : un groupe alkyle dont tous les atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor, par exemple trifluoroalkyle ;
- un groupe alcoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe perfluoroalcoxy : un groupe alcoxy dont tous les atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor, par exemple trifluoroalcoxy ;
- 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 ou 2 ; et/ou
- m représente 0 ou 1 ; et/ou
- A représente un groupe hétérocyclique condensé de formule (Y)



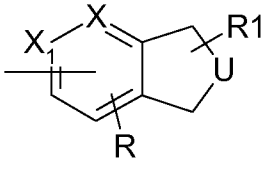
(Y)

et B représente un atome d'hydrogène ;

ou

A représente un atome d'hydrogène ;

et B représente un groupe hétérocyclique condensé de formule (Y)

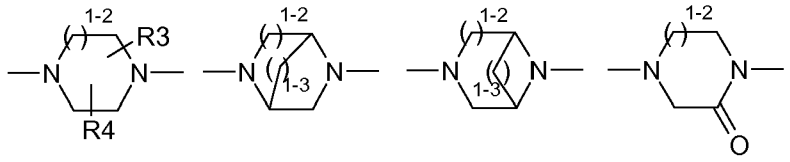


(Y)

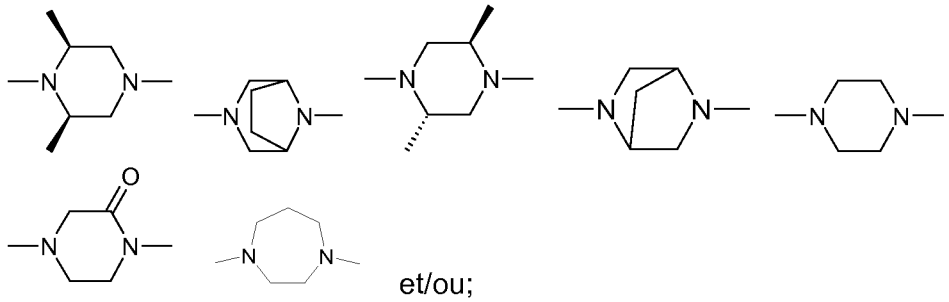
l'hétérocycle condensé de formule Y pouvant être rattaché au reste de la molécule par l'un quelquonque des atomes de carbone disponibles du noyau benzénique ;

- U complète :
  - soit un noyau à 6 atomes, aromatique ou saturé, contenant 1 ou 2 atomes d'azote, le noyau pouvant être substitué par un ou deux atomes d'halogène, un ou deux groupes (C1-C4) alkyle ou (C1-C4) alcoxy, un ou deux radicaux perfluoroalkyle ;
  - soit un noyau à 5 atomes, aromatique ou saturé, contenant un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, le noyau pouvant être substitué par un ou deux groupes (C1-C4) alkyle ;et/ou
- X et X1 représentent CH ou N ;et/ou
- 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, COOalkyle;et/ou
- -W- est un hétérocycle azoté choisi parmi :

-W- =

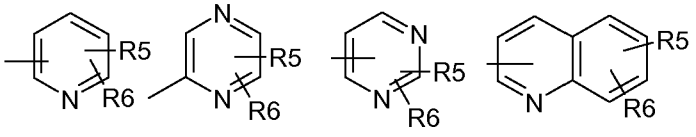


Ou bien



et/ou;

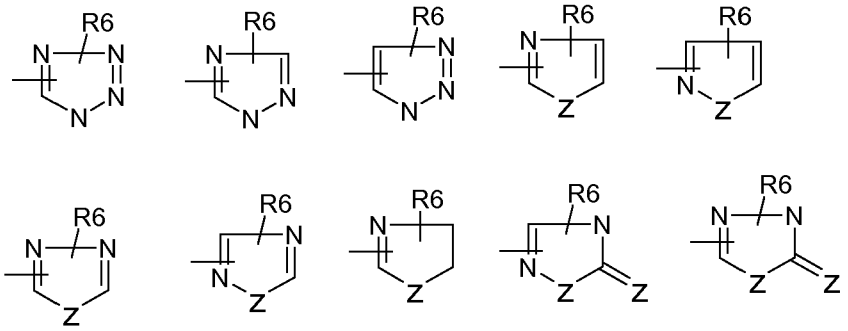
- R2 représente un groupe de formule :



; et/ou

- R5 et R6 situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un groupe COOH, COOalkyle ou COOcycloalkyle; ou

un des R5 et R6 peut aussi représenter un hétérocycle choisi parmi :



; et/ou

- Z représente un atome d'oxygène ou de souffre ;et/ou
- R3 et R4 représentent un hydrogene ou un groupe méthyle.

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

- Composé n°1 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(3,5-diméthyl-2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-éthanone ;
- Composé n° 2: 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(8-pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°3 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(8-pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°4 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°5 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,5R)-2,5-diméthyl-2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-éthanone ;
- Composé n°6 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,5R)-2,5-diméthyl-2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-éthanone ;
- Composé n°7 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°8 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;

- Composé n°9 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2R,5S)-2,5-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°10 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-7-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°11 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-propyl-benzo[b]thiophèn-7-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°12 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[5-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
- Composé n°13 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-6-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2R,5S)-2,5-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°14 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2R,5S)-2,5-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°15 : 1-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°16 : 1-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°17 : 4-{2-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°18 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°19 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,6R)-2,6-diméthyl-4-quinolein-2-yl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°20 : 1-(4-Quinolin-8-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°21 : 1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°22 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°23 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°24 : 1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°25 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(4-thieno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone ;

- Composé n°26 : 1-(4-Benzofuran-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°27 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°28 : 1-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°29 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°30 : 4-{2-[4-(1H-Indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°31 : 4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°32 : 4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°33 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°34 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°35 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,6R)-2,6-diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°36 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°37 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°38 : 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°39 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°40 : 2-((2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°41 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,6R)-2,6-diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°42 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-éthanone ;

- Composé n°43 : 4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°44 : 1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°45 : 1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[(2S,6R);-2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°46 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°47 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°48 : Acide 5-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-pyridine-2-carboxylique ;
- Composé n°49 : 4-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°50 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°51 : Méthyl ester de l'acide 5-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-pyridine-2-carboxylique ;
- Composé n°52 : Méthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;

  Composé n°53 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°54 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°55 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,6R)-2,6-diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°56 : Acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°57 : Acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°58 : Méthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;

- Composé n°59 : Acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°60 : 4-[2-(4-Benzofuran-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°61 : Méthyl ester de l'acide 6-((3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-{2-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-pipérazin-1-yl)-nicotinique ;
- Composé n°62 :Acide 6-((3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-{2-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-pipérazin-1-yl)-nicotinique ;
- Composé n°63 : 1-(5-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°64 : Ethyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°65 :Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°66 : Méthyl ester de l'acide 7-(1-{2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-acétyl}-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxylique ;
- Composé n°67 : Méthyl ester de l'acide 5-(1-{2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-acétyl}-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxylique ;
- Composé n°68 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-propyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éhanone ;
- Composé n°69 : Méhtyl ester de l'acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°70 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°71 : Acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°72 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(7-fluoro-benzofuran-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°73 : 1-[4-(2,3-Diméthyl-benzofuran-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°74 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin

-1-yl]-1-(4-quinolein-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone ;

- Composé n°75 : 1-(4-Benzofuran-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-éthanone ;
- Composé n°76 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(4-thiéno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°77 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°78 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(4-pyridin-3-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°79 : Acide 6-{3-[2-Oxo-2-(4-thiéno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°80 : Acide 6-(3-{2-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°81 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(3-Benzofuran-7-yl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°82 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(3-Benzo[b]thiophèn-7-yl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°83 : 4-[2-(3-Benzofuran-7-yl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°84 : acide 6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°85 : acide 6-{3-[2-(5-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°86 : acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°87 : méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique;
- Composé n°88 : acide 2-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-pyrimidine-5-carboxylique;
- Composé n°89 : 3-(6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one ;
- Composé n°90 : 3-(6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-

oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one ;

- Composé n°91 : 6-(3-{2-[4-(2-Methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinonitrile ;
- Composé n°92 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°93 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(8-pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-ethanone ;
- Composé n°94 : 6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinonitrile ;
- Composé n°95 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[5-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-ethanone ;
- Composé n°96 : cyclobutyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(2-Methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°97 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°98 : 1-[4-(1H-Indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°99 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°100 : 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°101 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)- 4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°102 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2R,5S)-2,5-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-ethanone ;
- Composé n°103 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone ;
- Composé n°104 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone ;
- Composé n°105 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°106 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;

- Composé n°107 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°108 : 2-[4-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°109 : 1-[4-(1H-Indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°110 : 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°111 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(4-pyridin-3-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°112 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5,6-dichloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°113 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(6-bromo-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°114 : 1-[4-(2-Methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°115 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[5-(6-trifluoromethyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-ethanone ;
- Composé n°116 : 1-[4-(2-Methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°117 : 2-[4-(7-Chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-[4-(2-methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°118 : 4-[2-Oxo-2-(4-thieno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one ;
- Composé n°119 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-dimethyl-4-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°120 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-{(2S,6R)-2,6-dimethyl-4-[5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-ethanone ;
- Composé n°121 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(4-quinolin-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°122 : 4-[2-Oxo-2-(4-quinolin-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one ;
- Composé n°123 : 1-(4-Quinolin-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone ;

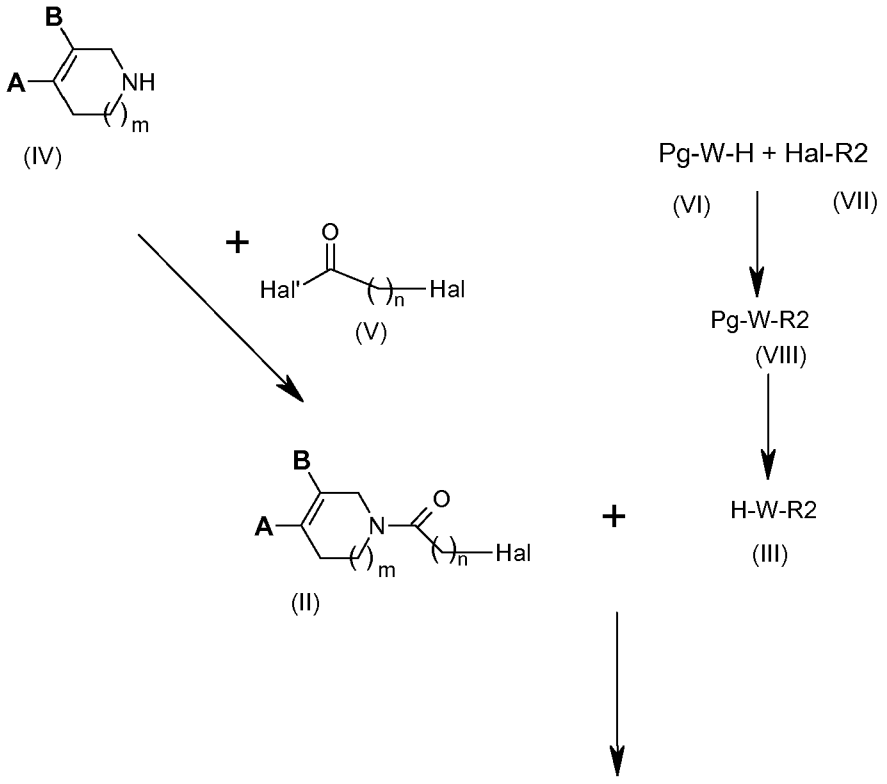
- Composé n°124 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-{8-[5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-ethanone ;
- Composé n°125 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone ;

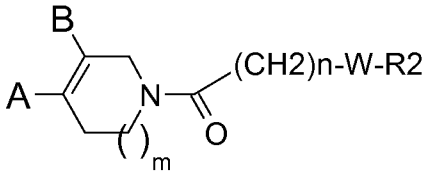
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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.

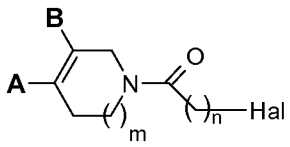
Schéma 1





(I)

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



(II)

dans laquelle A, B, 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. Cettes réactions peuvent aussi être conduites dans un réacteur à micro-ondes.

Dans les produits de formule générale (I) ainsi obtenus, R, R1, R3, R4, R5 et R7

peuvent être modifiés par des traitements communément utilisés par l'homme du métier, comme par exemple par hydrolyse d'un groupe ester pour donner un groupe carboxylique 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)

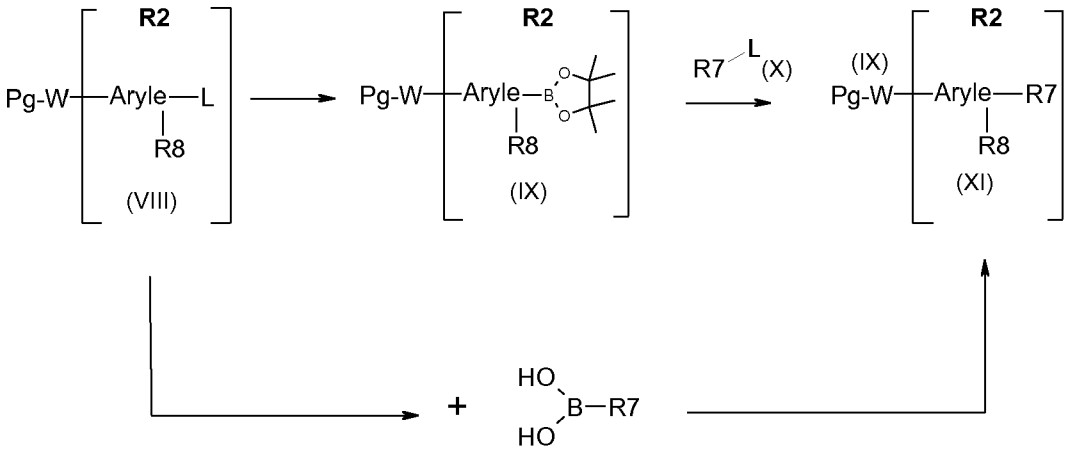
dans lesquelles Pg, W, R2 sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore. Cette réaction s'effectue généralement dans les mêmes conditions que la réaction de préparation des composés de formule (I) à partir des composés de formule (II) et (III).

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 choisis, en utilisant comme solvant des solvants inertes tels que le toluène ou le xylène, à une température comprise entre la température ambiante et 110°C.

Dans les composés de formule générale (VIII) ainsi obtenus, R7 et R8, peuvent être modifiés 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 la formation d'un intermédiaire boronique et par couplage de Suzuki comme décrit dans le schéma ci-dessous.

Schéma 2



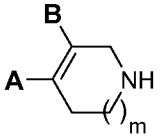
Dans le schéma 2 ci-dessus, L réprésente un groupe partant comme le Iodo, le bromo ou le trifluorométhanesulphonate, R7 représente des hétérocycles tels que décrits dans la formule générale (I), R8 est tel que défini dans la formule générale (I) et de B est l'atome de Bore.

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 (VIII), selon des méthodes qui sont décrites ou connues de l'homme du métier.

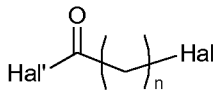
Des exemples des telles préparations sont décrits dans la partie expérimentale.

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



(IV)

dans laquelle A, B 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.

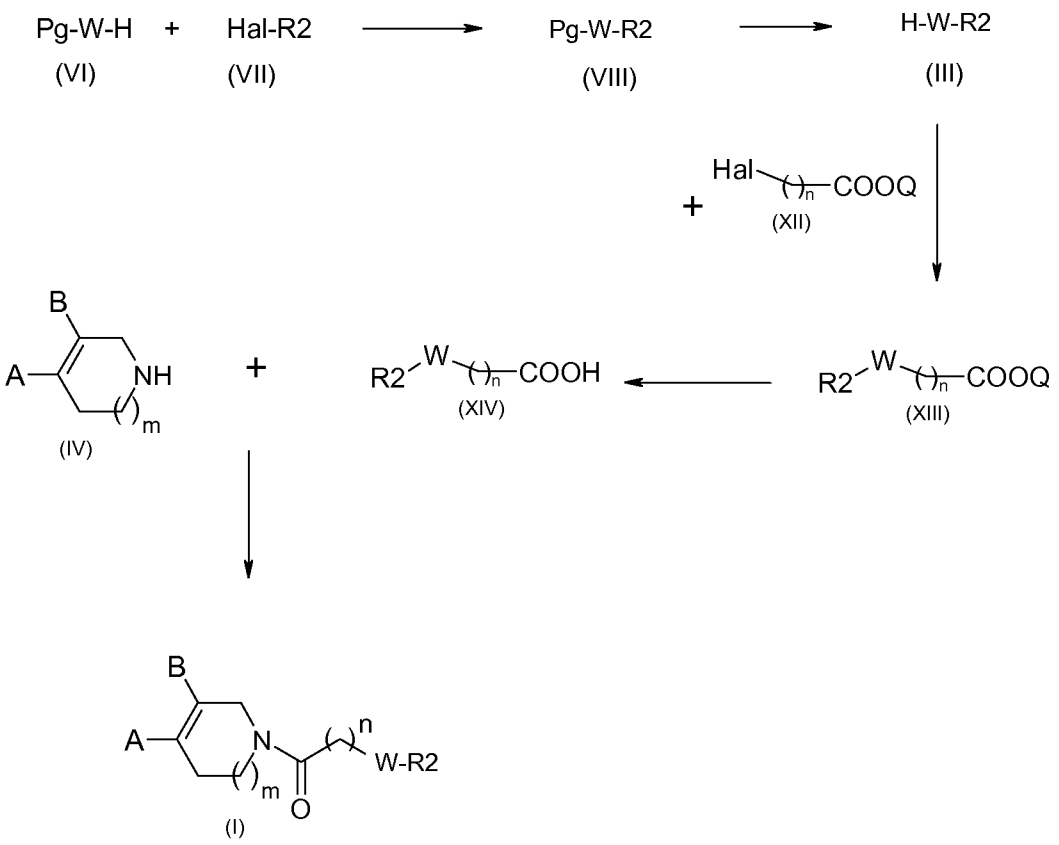
Cette réaction s'effectue généralement en présence d'une base, telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofuranne, le dioxane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre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

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

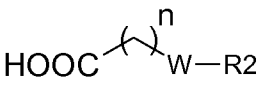
Les produits de formules (IV) (V), (VI), (VII), et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui sont décrites ou connues de l'homme du métier.

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

Schéma 3



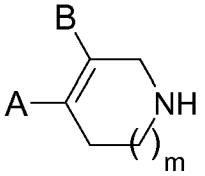
Plus précisément, le procédé de préparation des composés de formule générale (I) dans laquelle A, B, R2, m et n sont tels que définis précédemment comprend la réaction d'un composé de formule (XIV) :



(XIV)

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

et d'un composé de formule générale (IV)



(IV)

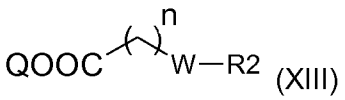
dans laquelle A, B et m sont définis comme en formule générale (I), selon des

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 telle que la pyridine, la triéthylamine, la N,N-diisopropylamine, la Diisopropyl-éthylamine (DPEA) et d'un agent condensant tel que le BOP, le DBU ou le 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 à 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 (XIV) peuvent être obtenus à partir de composés de formule (XIII)



(XIII)

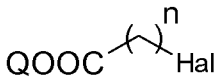
dans laquelle R2, W et n sont définis comme en formule générale (I) et Q répresente un résidu adpte à former un ester, tel que le méthyl, l'éthyl ou le benzyl, par hydrolyse de la liaison ester, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple par un traitement en milieu acqueux acide ou 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, et 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 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 (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 (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 modifiés 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.

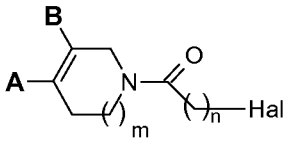
Des exemples des telles préparations sont décrits dans la partie expérimentale.

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

Les produits de formules (IV), (VI), (VII), (XII) 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 A, B, n et m sont définis comme en formule générale (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ; éventuellement sous forme de sel d'addition 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 lec 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 dû à l'eau.

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

2Xs= deux singulet partiellement superposés.

2Xbs= deux singulet large partiellement superposés.

2Xm= deux multiplets partiellement superposés.

Les composés sont analysés par couplage HPLC-UV-MS (chromatographie liquide –détection UV et détection masse).

L'appareil utilisé est composé d'une chaîne chromatographique Thermo Surveyor équipé d'un détecteur à barrette de diodes Thermo et d'un spectromètre de masse Thermo Deca XPMax à trappe d'ions.

Les conditions analytiques sont les suivantes :

Conditions HPLC

Différentes conditions HPLC ont été utilisées selon les composés :

Méthode A

Eluant A: H_2O + TFA 0,005% + CH_3CN 5%

Eluant B: CH_3CN

Gradient:

Temps (min)	% B
0	5
17	90
22	90
23	5
30	5

Température colonne: 30°C

Débit: 0,3 ml/min

Détection: λ = 220 nm

Méthode B

Eluant A: H_2O + TFA 0,005%

Eluant B: CH_3CN

Gradient:

Temps (min)	% B
0	5
22	90
29	90
30	5
40	5

Température colonne: non contrôlée

Débit: 0,3 ml/min

Détection: λ = 220 nm

Méthode C

Eluant A: $AcONH_4$ 5mM à pH 6,5

Eluant B: CH_3CN

Gradient:

Temps (min)	% B
0	5
25	90
30	90
32	5
40	5

Température colonne: non contrôlée

Débit: 0,3 ml/min

Détection: λ = 220 nm

Méthode D

Eluant A: $AcONH_4$ 5mM à pH 6,5

Eluant B: CH_3CN

Gradient:

Temps (min)	% B
0	5
17	90
22	90
23	5
30	5

Température colonne: non contrôlée

Débit: 0,3 ml/min

Détection: λ = 220 nm

Méthode E

Eluant A: H_2O + TFA 0,01%

Eluant B: CH_3CN

Gradient:

Temps (min)	% B
0	10
18	95
20	95
21	10
25	10

Température colonne: 40°C

Débit: 0,5 ml/min

Détection: λ = 220 nm

Méthode F

Eluant A: H_2O + TFA 0,005%

Eluant B: CH_3CN

Gradient:

Temps (min)	% B
0	10
18	60
20	60
21	10
25	10

Température colonne: non contrôlée

Débit: 0,3 ml/min

Détection: λ = 220 nm

Méthode G

Eluant A: $AcONH_4$ 5mM à pH 6,5

Eluant B: CH_3CN

Gradient:

Temps (min)	% B
0	40
25	40

Température colonne: non contrôlée

Débit: 0,3 ml/min

Détection: λ = 220 nm

Méthode H

Eluant A: H_2O + TFA 0,05%

Eluant B: CH_3CN + TFA 0,035%

Gradient:

Temps (min)	% B
0	10
22	90
29	90
30	10
40	10

Température colonne: 40°C

Débit: 0,3 ml/min

Détection: λ = 220 nm

Méthode I

Eluant A: H_2O + TFA 0,01%

Eluant B: CH_3CN

Gradient:

Temps (min)	% B
0	2
10	95
15	95

16	2
20	2

Température colonne: 40°C

Débit: 0,5 ml/min

Détection: λ = 220 nm

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

Conditions de spectrométrie de masse

L'enregistrement des spectres de masse est effectué en mode électrospray (ESI) positif ou négatif, afin d'observer les ions issus de la protonation de composés analysés (MH^+ ou MH^-), ou de la formation d'adduits avec d'autres cations tels que Na^+, K^+, etc...

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-diméthyl pipérazine (composé de formule (VI)) , 0,67 g de carbonate de potassium et 0,3 g de NaI 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

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

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant la 2,5-trans-diméthyl-pipérazine au lieu de la cis-2,6-diméthyl pipérazine, on obtient le composé du titre sous forme d'une matière huileuse.

Préparation 3

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)), 2,2 g 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 NaI dans 27 mL de N-méthylpyrrolidone. On chauffe à 110°C pendant 5 heures. Puis on verse dans une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur 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 4

(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 correspondant au produit du titre.

Préparation 5

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 méthyle(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 correspondent au produit du titre.

Préparation 6

Chlorhydrate du 1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazine-2-one

On chauffe à 135° C pendant 6 heures dans un ballon, 10 g de 2-chloro-5-(trifluorométhyl)-pyridine et 40,5 ml de N-benzyléthylèndiamine. On verse dans l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et on évapore sous vide ; le brut ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie. Le produit isolé (composé de formule (VIII)), 14 g, est solubilisé dans 200 ml d'une solution 2N de HCl. On ajoute 30 g de dihydrate de glyoxal trimérique et laisse agiter à température ambiante pendant 72 heures. On extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et évapore sous vide; le brut ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie. Le produit isolé, 10 g, est solubilisé dans 450 ml d'éthanol, puis on ajoute 15 ml d'une solution d'isopropanol saturé avec HCl et 3 g de Pd/C à 10%. On laisse à réagir sous flux d'hydrogène pendant 4 heures à la température de 40°C. On filtre et on évapore sous vide et on obtient 3 g du composé du titre Pf 205-207°C.

Préparation 7

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

Etape a) préparation de la 1-(t-butoxycarboyl)-4-(7-benzo(b)thiophène)-4-hydroxy pipéridine:

On dissous dans 135 ml de THF, 45 g de 7-bromobenzothiophène et la solution

ainsi obtenu est ajouté goutte à goutte à une suspension de 5,13 g de Magnesium dans 10 ml de THF dans un ballon sous azote. On ajoute de l'iode en quantité catalytique et on chauffe à la température de reflux pendant 3 heures. On refroidit à température ambiante et on ajoute une solution de 36 g de 1-(t-butoxycarbonyl)-4-pipéridone dans 80 ml de THF. On agite pendant 3 heures à température ambiante et on ajoute une solution saturée du chlorure d'ammonium.

On extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et on évapore sous vide ; le brut ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie au moyen de l'éluant hexane 95/acétate d'éthyle 5. On isole 47,5 g d'un solide blanc avec un point de fusion de 130-131°C.

Etape b) préparation du chlorhydrate de la 4-(7-benzo(b)thiophène)-4-hydroxy pipéridine:

On dissous dans 650 ml d'acétate d'éthyle 40 g du produit de l'étape a). On ajoute lentement 88 ml de HCl 37% et on agite à température ambiante pendant 30 minutes. On évapore les solvants et le résidu est traité avec de l'acétone. On filtre et on obtient 34 g d'un solide blanc avec un point de fusion de 232-233°C.

Etape c) préparation du chlorhydrate de la 4-(7-benzo(b)thiophène)-1,2,3,6-tétrahydropyridine :

On dissous dans 437 ml d'acide acétique 34 g du produit de l'étape b).

On ajoute 20 ml d'acide sulphorique 96% et on chauffe à la température de 60°C pendant 2 heures. On verse dans un mélange eau/glace et on rend le pH basique avec de la soude 40%. On extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et on évapore sous vide et on obtient 30 g de produit sous forme d'une matière huileuse. On obtient la formation du chlorhydrate dans de l'isopropanol à l'aide d'une solution d'isopropanol saturé avec du HCl. On filtre on obtient 25,8 g d'un solide blanc avec un point de fusion de 226-227°C.

Etape d) préparation du 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 produit de l'étape c) 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 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 1,1 mg du produit du titre sous forme d'une huile claire.

Préparation 8

1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-chloro-éthanone

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant le 7-bromobenzofurane au lieu du 7-bromo benzothiophène, on obtient le composé du titre.

Préparation 9

1-(5-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-chloro-éthanone

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant le 7-bromobenzofurane au lieu du 7-bromo benzothiophène et le 1-(t-butoxycarbonyl)-3-pipéridone au lieu du 1-(t-butoxycarbonyl)-4-pipéridone, on obtient le composé du titre.

Préparation 10

Méthyl ester de l'acide5-[1-(2-Chloro-acétyl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl]-benzo[b]thiophène-3-carboxylique

Etape a) préparation du tert-butyl ester de l'acide 4-(2-Méthoxycarbonyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylique :

On charge dans un ballon sous flux d'azote 1,1 g de tert-butyl ester de l'acide 4-(4,4,5,5-Tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylique (pureté 70%), 0,7 g du méthyl ester de l'acide 5-Bromo-benzo[b]thiophène-2-carboxylique, 0,15 g de PalladiumTetrakis (PdP(Ph3)4), 5,5 ml d'une solution de carbonate de sodium 2M, 0,42 g de chlorure de litium, et 30 ml de DME. On chauffe à la température de reflux pendant 3 heures.On évapore le solvant et on dissous dans 35 ml d'acétate d'éthyle. On lave avec une solution de carbonate de sodium 2M. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On isole 1,6 g d'une matiere huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage®, au moyen de l'éluant cyclohexane 98/acétate d'éthyle 2. On isole 0,45 g de solide jaunâtre.

Etape b) préparation du chlorhydrate de méthyl ester de l'acide 5-(1,2,3,6-

tétrahydro-pyridin-4-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxylique) :

On dissous dans 25 ml d'acétate d'éthyle 0,45 g du produit de l'étape a). On ajoute lentement 50 ml d'une solution d'acétate d'éthyl saturé avec HCl et on agite à température ambiante pendant 3 heures. On évapore les solvants et le résidu est traité avec de l'acétone. On filtre et on obtient 0,35 g d'un solide blanchâtre.

Etape c) préparation du Méthyl ester de l'acide-5-[1-(2-Chloro-acétyl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl]-benzo[b]thiophène-3-carboxylique)

En opérant comme décrit dans l'étape d) de la préparation 7, mais en utilisant le produit de l'étape b) au lieu du produit de l'étape c) de la préparation 7 on obtient 0,4 g du produit du titre sous forme d'une huile claire.

Préparation 11

2-Chloro-1-(4-quinolin-8-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone

En opérant comme décrit dans la préparation 10, mais en utilisant le 8-bromoquinoléine au lieu du méthyl ester de l'acide 5-Bromo-benzo[b]thiophène-2-carboxylique, on obtient le composé du titre.

Préparation 12

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

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant le 6-bromobenzodioxane au lieu du 7-bromo benzothiophène on obtient le composé du titre.

Préparation 13

1-(3-Benzofuran-7-yl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-chloro-éthanone

En opérant comme décrit dans la préparation 7, mais en utilisant le 1-(t-butoxycarbonyl)-3-pyrrolidone au lieu du 1-(t-butoxycarbonyl)-4-pipéridone et le le 7-bromobenzofurane au lieu du 7-bromo benzothiophène, on obtient le composé du titre.

Préparation 14

Methyl ester de l'acide 6-((3S,5R)-3,5-Dimethyl-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 de la 2-trifluorométhyl-5-bromo-pyridine on obtient le composé du titre sous forme d'un huile claire.

Préparation 15

Chlorhydrate du 3-[6-(3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyridin-3-yl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

Etape a) Chlorhydrate du 6-(3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinonitrile

En opérant comme décrit dans la préparation 3 mais en utilisant le 6-Chloro-nicotinonitrile au lieu de la 2-chloro-5-fluoropyrimidine on obtient le composé du titre sous forme d'un solid blanc.

Etape b) Tert-butyl ester de l'acide 8-(5-Cyano-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylique

On dissous dans 83 ml de DMF 7 g du produit de l'étape a). On ajoute 11,7 ml de triéthylamine. On ajoute à 0°C 6,7g de $(BOC)_2O$ et on agite à température ambiante pendant 1 heure. On évapore sous vide. On lave avec l'eau 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 12 g d'une matiere huileuse que l'on purifie par flash chromatographie sur colonne Biotage® automatique, au moyen de l'éluant cyclohexane 8/acétate d'éthyle 2 en gradient jusqu'à acétate d'éthyle 100%. On isole 7,6 g du composé du titre sous forme d'un solid blanc.

Etape c) Tert-butyl ester de l' acide 8-[5-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylique

On dissous le produit de l'étape b) (7,6 g) dans 75 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 3,36 g d'hydroxylamine chlorhydrate dissous dans 38 ml d'eau puis 5 g de carbonate de sodium. On agite à 90°C pendant 4 heures. On laisse refroidir et on filtre. On obtient 8 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Etape d) Tert-butyl ester de l'acide 8-[5-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylique

On charge dans un ballon sous flux d'azote 1 g de composé de l'étape c), on ajoute 10mL de DMF et 0,3mL de pyridine. On ajoute à 0°C 0,23 ml de méthylchloroformate et on agite à température ambiante pendant 3 heures. On lave avec l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et évaporée sous vide. On ajoute 30 ml de toluène et on agite à reflux

pendant 4 heures. On évapore le solvant et on obtient 0,8 g du composé du titre.

Etape e) Chlorhydrate du 3-[6-(3,8-Diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyridin-3-yl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

On dissous le produit dans 20 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute une solution d'acétate d'éthyle saturée avec du HCl et on agite à température ambiante pendant 2 heures. On évapore le solvant et le résidu est traité avec de l'isopropanol. On filtre et on obtient 0,65 g du composé du titre sous forme d'un solide jaune.

Préparation 16

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

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge : 3,6 g du produit de la préparation 1, 100 ml de THF, 1,9 ml d'éthyl-bromoacétate, 4,7 ml de triéthylamine. On laisse réagir pendant 7 heures à 80°C. On évapore le solvant, on lave avec l'éther éthylique et on filtre. On purifie l'eau de filtrage par flash chromatographie sur colonne Biotage® automatique au moyen de l'éluant cyclohexane 8/acétate d'éthyle 2 en gradient jusqu'à acétate d'éthyle 7/méthanol 3. On isole 2,5 g du produit du titre sous forme de solide.

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

2,5 g de produit de l'étape précedente sont solubilisés dans 22 ml d'éthanol, puis on ajoute 5 ml d'une solution acqueuse 40% de NaOH. On laisse réagir pendant 3 heures à 70°C. On règle le pH à 6 à l'aide d'une solution 1N de HCl. On extrait à l'acetate 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 17

Chlorhydrate de 2-(1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin-4-yl)-quinoline

En opérant comme décrit dans la préparation 10 mais en utilisant le quinolin-2-yl ester de l'acide trifluoro-méthanesulfonique au lieu du méthyl ester de l'acide 5-Bromo-benzo[b]thiophène-2-carboxylique on obtient le 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-Diméthyl-1-(5-Iodo-2-yl-pyridin-2-yl)-pipérazine

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant le 2-fluoro-5-iodo-pyridine au lieu du 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-Diméthyl-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 la température de 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 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 0,28 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 (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 0,15 g du composé du titre sous forme d'un solide beige.

Préparation 19

Acide [3-Oxo-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-acétique

Etape a) Benzyl ester de l'acide [3-Oxo-4-(3-trifluoromethyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-acétique

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge : 1,12 g de 1-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one, 40 ml de THF, 0,87 ml de benzyl-bromoacétate, 1,5 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 1/acétate d'éthyle 1. On isole 2,9 g du produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Etape b) Acide [3-Oxo-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-acétique

1 g du produit de l'étape précédente est solubilisé dans 150 ml d'éthanol, puis on ajoute 0,15 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 0,74 g du composé du titre sous forme d'un solide blanc.

EXEMPLE 1

- **Composé n 34 :**

1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone

On fait réagir 0,18 g du composé obtenu à la préparation 8 (composé de formule (II)), 0,17 g du composé obtenu à la préparation 1 (composé de formule (III)), 0,1 g de carbonate de potassium et 0,04 g de NaI dans 3 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 0,36 g 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 6/acétate d'éthyle 4. On isole 0,180 g d'un solide jaune pâle que l'on crystalise avec de l'éther éthylique. On filtre et on obtient 0,08 g du produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (138-139)°C

RMN Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 1,06 (m, 6H); 2,56 – 2,79 (m, 4H); 3,19 (m, *), 3,73 (m, 4H); 4,18 (m, 3H); 4,31 (m, 1H); 6,57 (m, 1H); 6,95 (d, J= 9,2Hz, 1H); 6,99 (d, J= 1,8Hz, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,58 (d, J= 7,2Hz, 1H); 7,76 (dd, J= 9,2 et 2,2Hz, 1H); 8,01 (d, J= 1,7Hz, 1H); 8,39 (bs, 1H).

EXEMPLE 2

- **Composé n°1 :**

1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-éthanone et son oxalate

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 7 au lieu du composé de la préparation 8, on obtient le composé du titre.

On dissous dans de l'acétone et on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétone et on obtient l'oxalate sous forme d'un solide blanc.

Pf : (60-61)°C

RMN :(Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 1,17 (m, 6H), 2,60 + 2,68 (2 x m, 2H); 2,97 (m, *); 3,36 (m, *); 3,76 (m, *); 4,00 (m, *); 4,14 – 4,43 (m, *); 6,30 (bs, 1H); 7,03 (d, J= 9,0Hz, 1H); 7,32 (d, J= 7.1Hz, 1H); 7,42 (t, J= 7,6Hz, 1H); 7,51 (d, J= 5.3Hz, 1H); 7,77 (d, J= 5,5Hz, 1H); 7,83 (m, 2H); 8,43 (bs, 1H).

EXEMPLE 3

- **Composé n 14 :**

1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2R,5S)-2,5-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone et son oxalate

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 2 au lieu du composé de la préparation 1 et le composé de la préparation 8 au lieu du composé de la préparation 7, on obtient le composé du titre.

On dissous dans de l'acétone et on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétone et on obtient l'oxalate sous forme d'un solide blanc.

Pf :(130-131)°C

RMN (Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 1,02 (m, 3H); 1,15 – 1,32 (m, 3H); 2,64 (m, 2H); 2,78 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 3,26 (m, *); 3,34 – 3,67 (m, *); 3,66 -3,99 (m, *); 4,07 – 4,54 (m, *); 4,64 (m, *); 6,58 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,98 (d, J= 1,9Hz, 1H); 7,20 – 7,33 (m, 2H); 7,58 (d, J= 7,2Hz, 1H); 7,76 (m, 1H); 8,00 (d, J= 1,8Hz, 1H); 8,39 (m, 1H).

EXEMPLE 4

- **Composé n°69 :**

Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique

On met à réagir 0,47 g du composé obtenu à la préparation 7 (composé de formule (II)), 0,45 g du composé obtenu à la préparation 5 (composé de formule (III)), 0,57 ml de diisopropyl-éthyl-amine et 18 mL de DMF. On chauffe pendant 3 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 0,58 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 1/acétate d'éthyle 1. On isole 0,24 g du produit du titre. On traite avec du diéthyl éther, on filtre et on obtient 0,21g d'un solide blanc.

Pf : (153-154)°C

RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d6): 1,87 (m, 2H), 1,98 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,56 (m, 1H); 2,71 (m, 3H); 3,17 + 3,20 (2 x s, 2H); 3,69 – 3,88 (m, 5H); 4,16 (s, 1H); 4,42 (s, 1H); 4,67 (bs, 2H); 6,29 + 6,32 (2 x m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,31 (d, J= 7,2Hz, 1H); 7,42 (t, J= 7,6Hz, 1H); 7,50 (d, J= 54Hz, 1H); 7,77 (d, J=5,3Hz, 1H); 7,82 (d, J= 7,5Hz, 1H); 7,93 (d, J= 8,7Hz, 1H); 8,64 (bs, 1H).

EXEMPLE 5

- **Composé n 36 :**

1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 4, mais en utilisant le composé de la préparation 8 au lieu du composé de la préparation 7 et le composé préparation 4 au lieu du composé de la préparation 5 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (174-175)°C

RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d6): 1,71 – 2,03 (m, 4H); 2,39 (m, 2H); 2,57 – 2,80 (m, 4H); 3,16 + 3,19 (2 x s, 2H); 3,73 + 3,82 (2 x m, 2H); 4,17 (bs, 1H); 4,42 (bs, 1H); 4,60 (m, 2H); 6,56 + 6,59 (2 x m, 1H); 6,98 (d, J= 2,3Hz, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,58 (dd, J= 7,35 et 1,8Hz, 1H); 8,01 (d, J= 2,1Hz, 1H); 8,44 (m, 2H).

EXEMPLE 6

- **Composé n°71 :**

Acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique

On dissous 0,147 g du composé de l'exemple 4 dans 2 ml de solution aqueuse de HCl 3N. On chauffe à la température de reflux pendant 2 heures. On ajoute 2 ml de solution aqueuse de HCl 3N. On chauffe à la température de reflux pendant 1 heure. On lave avec de l'éther éthylique. On ajuste le pH à 6 avec une solution de NaHCO3 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 0,015 g d'un solide jaune pâle correspondant au produit du titre.

Pf : (121-122)°C

RMN (Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 1,75 – 2,06 (m, 4H); 2,41 (m, 2H); 2,56 (m, **); 2,70 (m, 3H); 3,12 – 3,33 (m, *); 3,68 – 3,90 (m, 2H); 4,16 (bs, 1H); 4,42 (bs, 1H); 4,66 (bs, 2H); 6,29 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,31 (d, J= 7Hz, 1H); 7,42 (dd → t, J= ~8Hz, 1H); 7,50 (d, J= 5,6Hz, 1H); 7,77 (d, J= 5,4Hz, 1H); 7,82 (d, J= 8Hz, 1H); 7,91 (m, 1H); 8,63 (bs, 1H); 11,72 – 12,49 (bs, 1H).

EXEMPLE 7

- **Composé n°32 :**

4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one

En opérant comme décrit dans l'exemple 4, mais en utilisant le composé de la préparation 8 au lieu du composé de la préparation 7 et le composé de la préparation 6 au lieu du composé de la préparation 5 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf :(151-152)°C

RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d6): 2,64 (m, 0,9H); 2,73 (m, 1,1H); 2,99 (m,

2H); 3,51 (s, 3H); 3,77 (m, 2H); 3,98 (m, 2H); 4,22 (s, 1,1H); 4,33 (s, 0,9H); 6,57 (bs, 1H); 6,98 (d, J=2,2Hz, 1H); 7,22 – 7,34 (m, 2H); 7,58 (bd, J= 7,5Hz, 1H); 7,99 (bs, 1H); 8,22 (m, 2H); 8,84 (m, 1H).

EXEMPLE 8

- **Composé n°20 :**

1-(4-Quinolin-8-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone et son oxalate

En opérant comme décrit dans l'exemple 4, mais en utilisant le composé de la préparation 11 au lieu du composé de la préparation 7 et la (5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazine au lieu du composé de la préparation 5 on obtient le composé du titre.

On dissous dans de l'acétone et on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétone et on obtient l'oxalate sous forme d'un solide amorphe beige.

RMN (Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 2,77 + 2,87 (2 x m, 2H); 3,02 (m, 4H); 3,53 – 3,98 (m, *); 4,22 (m, 2H); 5,96 (m, 1H); 7,03 (d, J= 9,1Hz, 1H); 7,50 – 7,65 (m, 3H); 7,86 (dd, J= 9,0 et 2,1Hz, 1H); 7,92 (m, 1H); 8,38 (dd, J= 8,2 et 1,8 Hz, 1H); 8,46 (bs, 1H); 8,90 (m, 1H).

EXEMPLE 9

- **Composé n°45 :**

1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 12 au lieu du composé de la préparation 7 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf :(200-201)°C

RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d6): 1,05 (m, 6H); 2,39 + 2,50 (2 x m, **); 2,60 (m, 2H); 3,21 – 3,32 (m, *); 3,56 – 3,73 (m, 4H); 3,77 (m, 2H); 4,05 + 4,18 (2 x m, 2H); 4,24 (s, 4H); 6,05 (m, 1H); 6,82 (d, J= 8,4Hz, 1H); 6,89 – 6,96 (m, 2H); 7,39 (dd, J= 8,8 et 2,6Hz, 1H); 7,60 (d, J= 8,8Hz, 1H); 8,39 (d, J= 2,7Hz, 1H).

EXEMPLE 10

- **Composé n°63 :**

1-(5-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 9 au lieu du composé de la préparation 7 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf :(129-130)°C

RMN (Appareil a). δ (ppm, dmso-d6): 1,06 (m, 6H); 2,33 + 2,44 (2 x m, 2H); 2,71 (m, 2H); 3,19 (m, *); 3,68 (m, 2H); 3,73 (s, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,47 + 4,58 (2 x bs, 2H); 6,63 (bs, 1H); 6,94 (m, 1H); 6,70 (bs, 1H); 7,22 – 7,39 (m, 2H); 7,59 (d, J= 7,4Hz, 1H); 7,75 (bd, J= 9,0Hz, 1H); 8,02 (bs, 1H); 8,38 (bs, 1H).

EXEMPLE 11

- **Composé n°67 :**

Méthyl ester de l'acide 5-(1-{2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-acétyl}-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl)-benzo[b] thiophène -2-carboxylique et son oxalate

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 10 au lieu du composé de la préparation 7 on obtient le composé du titre.

On le dissous dans de l'acétone et on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétone et on obtient l'oxalate sous forme d'un solide amorphe beige.

RMN (Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 1,15 (m, 6H); 2,58 + 2,68 (2 x m, 2H); 2,95 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,74 (m, *); 3,82 – 4,08 (m, *); 4,12 – 4,40 (m, *); 6,31 (m, 1H); 7,03 (d, J= 9,0Hz, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,83 (bd, J= 9,1Hz, 1H); 8,01 – 8,11 (m, 2H); 8,20 (bs, 1H); 8,43 (bs, 1H).

EXEMPLE 12

- **Composé n°83 :**

4-[2-(3-Benzofuran-7-yl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one

En opérant comme décrit dans l'exemple 4, mais en utilisant le composé de la préparation 13 au lieu du composé de la préparation 7 et le composé de la préparation 6 au lieu du composé de la préparation 5 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (184-186)°C

RMN (Appareil b). δ (ppm, dmso-d6): 2,89 – 3,12 (m, 4H); 3,45 – 3,59 (m, 4H); 3,80 – 4,02 (m, 4H); 4,74 + 4,83 (2 x s, 2H); 7,51 (m, 3H); 8,20 (m, 2H), 8,37 (m, 2H); 8,65 – 8,88 (m, 2H).

EXEMPLE 13

- **Composé n°89:**

3-(6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one ;

En opérant comme décrit dans l'exemple 4, mais en utilisant le composé de la préparation 8 au lieu du composé de la préparation 7 et le composé de la préparation 15 au lieu du composé de la préparation 5 on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (230-232)°C

RMN :(Temp. B). δ (ppm, dmso-d6): 1.76 – 2.04 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.56 – 2.81 (m, 4H), 3.17 + 3.21 (2Xs, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 6.56 (m, 0.5H), 6.61 (m, 0.5H), 6.89 (m, 1H), 6.99 (d, J= 2.2Hz, 1H), 7.24 – 7.32 (m, 2H), 7.58 (dd, J= 7.3 et 1.4Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 12.69 (bs, 1H).

EXEMPLE 14

- **Composé n°51:**

Methyl ester de l'acide 6-{(3R,5S)-4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-nicotinique

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 8 au lieu du composé de la préparation 7 et le composé de la préparation 14 au lieu du composé de la préparation 1 on obtient le composé du titre.

On le dissous dans de l'acétone, on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétone et on obtient l'oxalate sous forme d'un solide amorphe blanc.

RMN : (Appareil b, Temp. A). δ (ppm, dmso-d6): 1.19 (m, 6H), 2.67 + 2.76 (2Xm, 2H), 3.04 (m, **), 3.43 (m, **), 3.58– 4.58 (m, **), 6.58 (m, 1H), 6.88 - 7.12 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.90 – 8.12 (m, 2H), 8.68 (m, 1H).

EXEMPLE 15

- **Composé n°57:**

Acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique

En opérant comme décrit dans l'exemple 6, mais en utilisant le composé de l'exemple 13 au lieu du composé de l'exemple 4 on obtient le composé du titre sous forme de matière huileuse. On le traite avec du diéthyl éther, on filtre et on obtient un solide jaune pâle correspondant au produit du titre.

Pf :(272-274)°C

RMN : (Temp. B). δ (ppm, dmso-d6): 1.06 (m, 6H), 2.55 – 2.76 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.18 (m, 3H), 3.41 (s, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.81 (d, J= 9.0Hz, 1H), 7.00 (d, J= 2.1Hz, 1H), 7.22 – 7.32 (m, 2H), 7.58 (d, J= 7.4Hz, 1H), 7.93 (d, J= 9.0Hz, 1H), 8.02 (s,1H), 8.62 (m, 1H).

EXEMPLE 16

- **Composé n°118**

4-[2-Oxo-2-(4-thieno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one

0,11 g du composé de la préparation 19 sont mis en suspension dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, dans 13 mL de dichlorométhane. On ajoute 0,1 g de 4-(1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin-4-yl)-thieno[3,2-c]pyridine, 0,19 mL de triéthylamine et 0,15 g de BOP. On laisse réagir pendant 1 heure à température ambiante. 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 0,22 g d'une matière hulieuse. On purifie sur colonne par flash chromatographie au moyen d'une colonne Biotage® que l'on élue avec de l'éthyl acétate. On isole 0,7 g d'un solide blanc.

Pf :(145-148)°C

RMN : (Appareil a, Temp. B). δ (ppm, dmso-d6): 2.69 (m, 0.9H), 2.79 (m, 1.1H), 3.00 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.25 (m, 1.1H), 4.35 (m, 0.9H), 6.34 + 6.37 (2Xm, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.84 + 7.88 (2Xm, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.84 (m, 1H).

EXEMPLE 17

- **Composé n°119**

Oxalate du 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-dimethyl-4-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant le composé de la préparation 8 au lieu du composé de la préparation 7 et le composé de la préparation 18 au lieu du composé de la préparation 1, on obtient le composé du titre sous forme de 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 : (140-145)°C

RMN : (Appareil a, Temp.B). (ppm, dmso-d6): 1.21 (m, 6H), 2.67 (m, *), 2.77 (m, *), 2.91 – 3.95 (m, *), 4.04 – 4.47 (m, *), 6.59 (m, 1H), 7.00 (d, J= 2.1Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.59 (d, J= 7.4Hz, 1H), 7.68 (bd, J= 3.2Hz, 1H), 7.86 (bd, J=3.2Hz, 1H), 8.03 (bd, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.71 (bs, 1H)

EXEMPLE 18

- **Composé n°121**

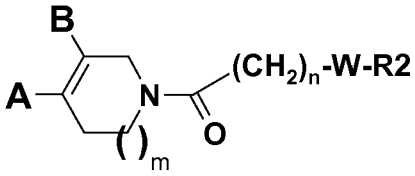
2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(4-quinolin-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethanone

En opérant comme décrit dans l'exemple 16, mais en utilisant le composé de la préparation 16 au lieu du composé de la préparation 19 et le composé de la préparation 17 au lieu de la 4-(1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin-4-yl)-thieno[3,2-c]pyridine, on obtient le composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Pf : (94-95)°C

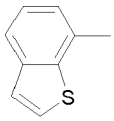
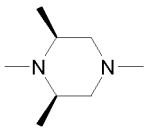
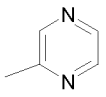
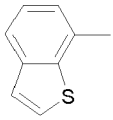
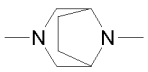
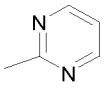
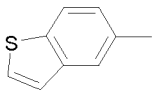
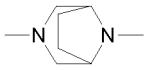
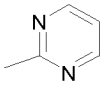
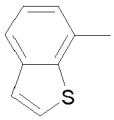
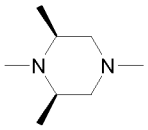
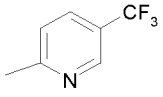
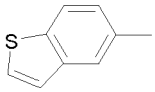
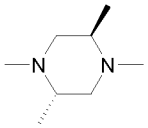
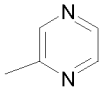
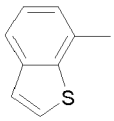
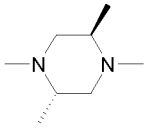
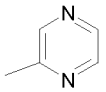
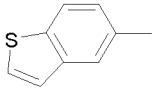
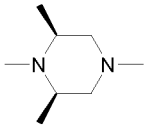
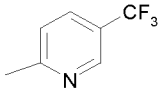
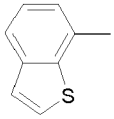
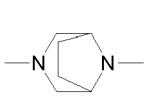
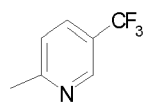
RMN: (Appareil a, Temp.B). (ppm, dmso-d6): 1.06 (m, 6H), 2.66 – 2.78 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.66– 3.79 (m, 4H), 4.20 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.95 (d, J= 9.1Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.72 – 7.79 (m, 2H), 7.87 (d, J= 8.7Hz, 1H), 7.92 – 7.99 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 8.39 (m, 1H).

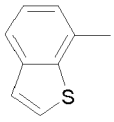
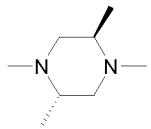
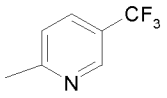
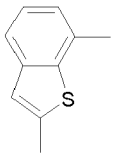
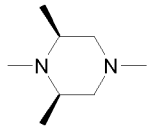
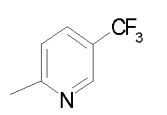
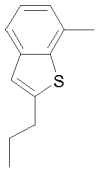
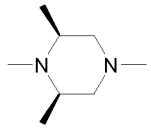
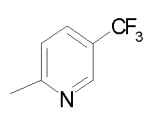
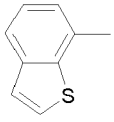
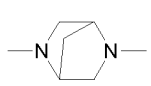
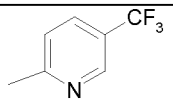
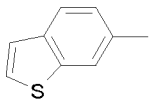
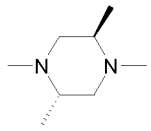
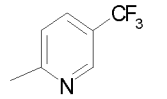
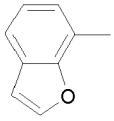
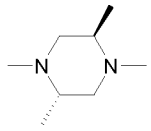
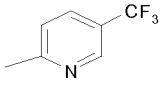
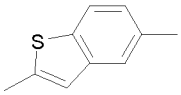
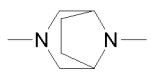
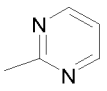
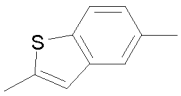
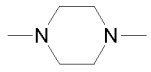
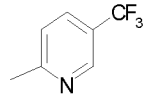
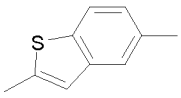
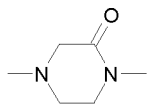
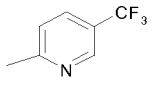
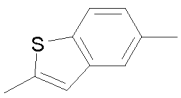
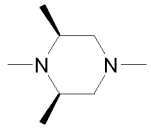
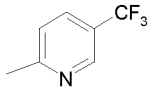
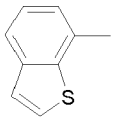
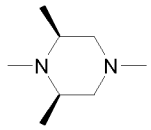
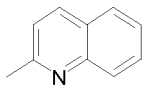
Le tableau suivant décrit les exemples obtenus par application et/ou adaptation de méthodes décrites au moyen des réactifs et produits de départ appropriés :

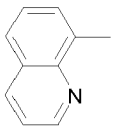
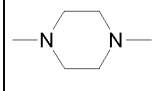
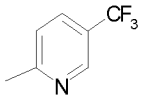
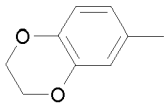
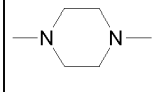
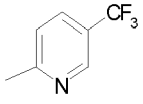
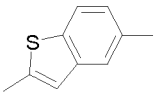
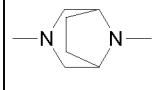
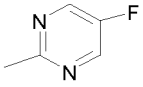
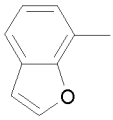
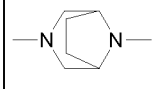
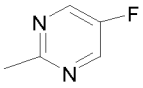
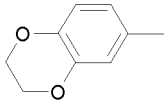
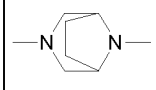
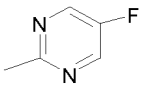
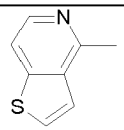
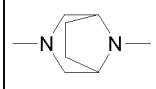
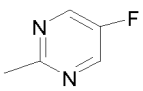
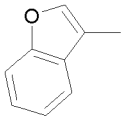
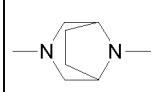
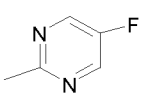
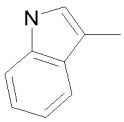
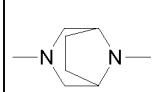
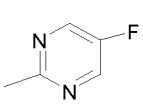
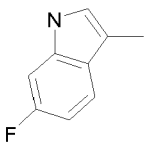
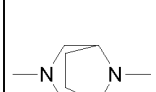
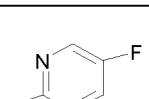
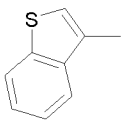
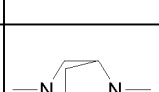
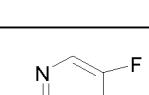
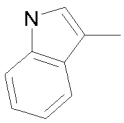
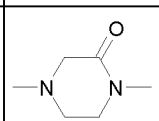
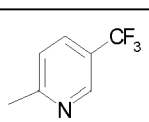
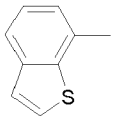
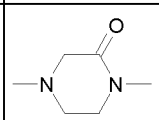
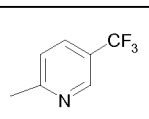


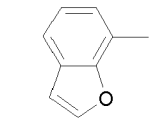
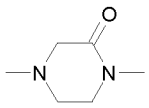
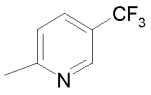
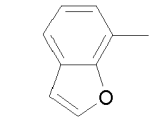
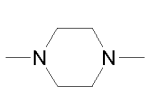
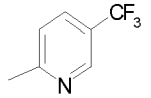
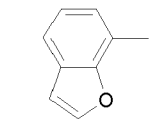
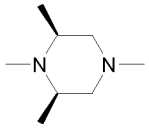
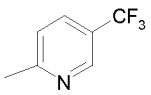
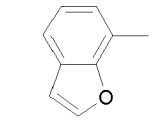
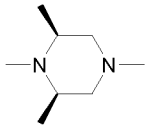
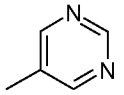
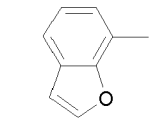
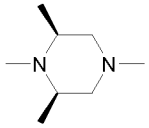
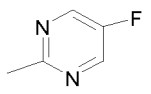
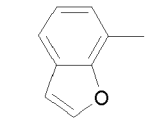
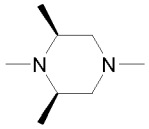
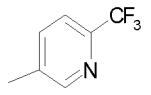
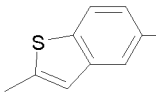
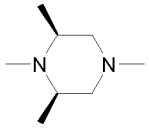
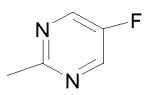
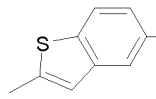
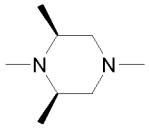
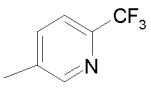
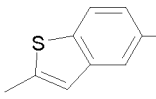
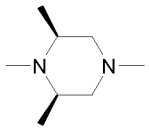
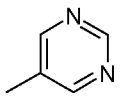
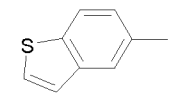
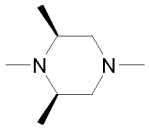
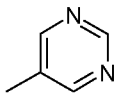
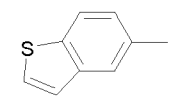
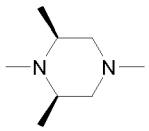
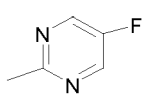
(I)

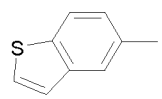
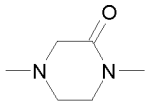
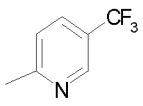
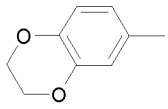
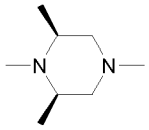
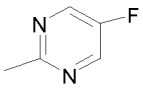
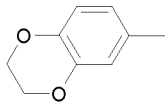
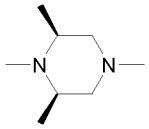
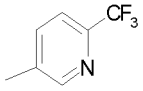
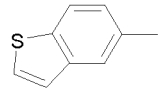
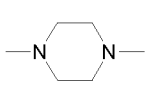
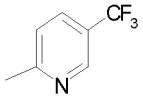
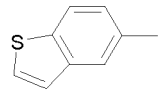
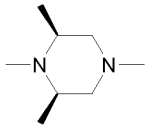
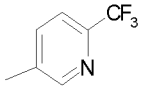
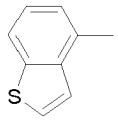
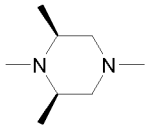
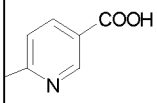
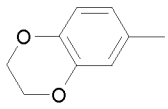
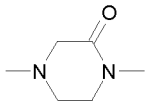
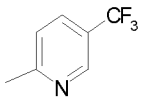
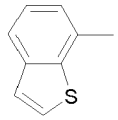
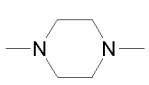
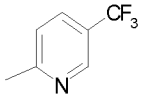
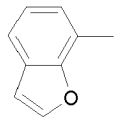
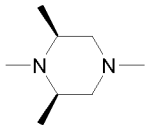
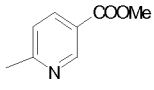
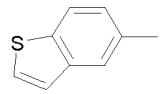
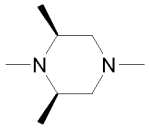
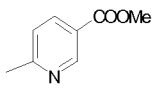
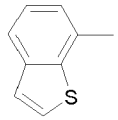
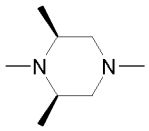
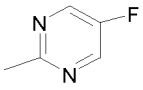
5

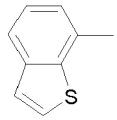
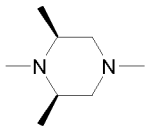
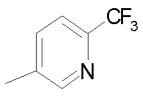
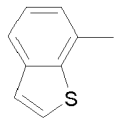
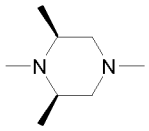
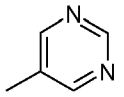
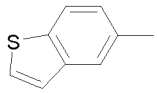
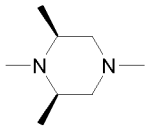
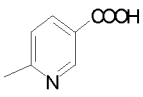
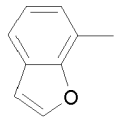
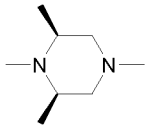
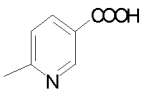
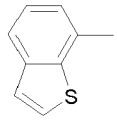
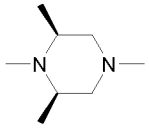
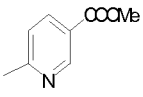
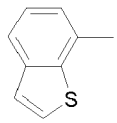
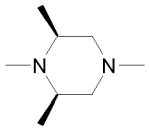
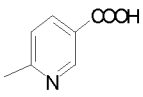
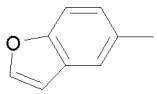
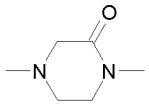
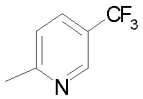
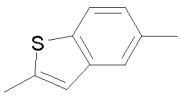
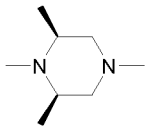
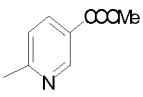
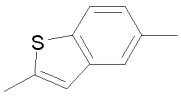
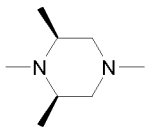
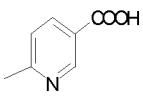
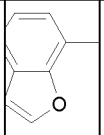
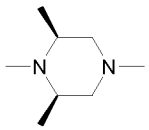
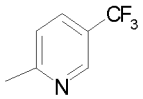
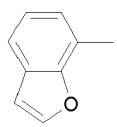
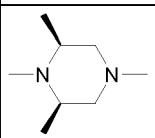
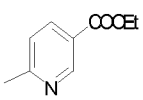
N	A	B	m	W	R2	n	Sel	PF °C	LCMS
1		H	1			1	oxalate	60-61	MH+ 448 r.t. 8.4' Méthode A
2		H	1			1	HCl	111-112	MH+ 446 r.t. 8.4' Méthode A
3		H	1			1	--		MH+ 446 r.t. 9.5' Méthode A
4		H	1			1	oxalate		MH+ 515 r.t. 19.1' Méthode A
5		H	1			1	oxalate	101-102	MH+ 448 r.t. 16.4' Méthode G
6		H	1			1	oxalate	96-97	MH+ 448 r.t. 8.6' Méthode A
7		H	1			1	--		MH+ 515 r.t. 22.7' Méthode C
8		H	1			1	--	162-163	MH+ 513 r.t. 14.6' Méthode B

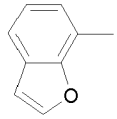
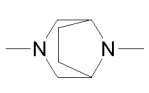
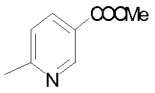
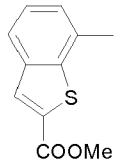
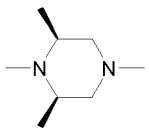
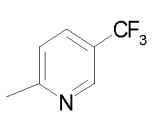
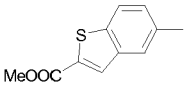
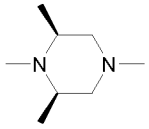
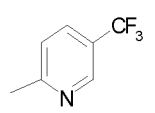
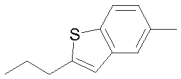
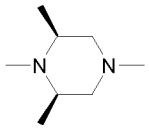
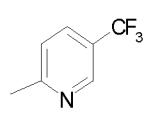
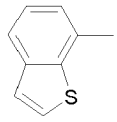
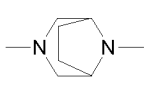
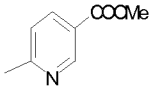
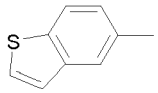
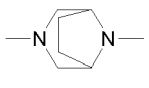
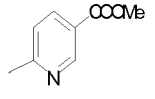
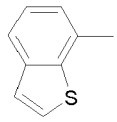
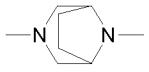
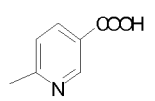
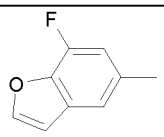
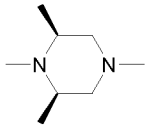
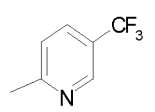
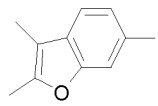
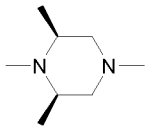
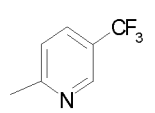
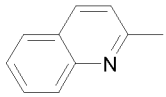
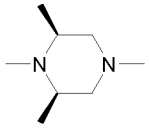
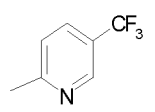
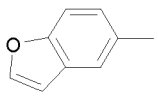
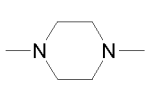
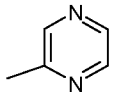
9		H	1			1	oxalate	107-108	MH+ 515 r.t. 22.2' Méthode C
10		H	1			1	oxalate	93-94	MH+ 529 r.t. 12.7' Méthode B
11		H	1			1	oxalate	90-91	MH+ 557 r.t. 17.0' Méthode D
12		H	1			1	oxalate	105-106	MH+ 499 r.t. 12.7' Méthode D
13		H	1			1	oxalate	141-143	MH+ 515 r.t. 6.3' Méthode A
14		H	1			1	oxalate	130-131	MH+ 499 r.t. 8.6' Méthode B
15		H	1			1	--	171-173	MH+ 460 r.t. 5.7' Méthode A
16		H	1			1	--	159	MH+ 5.1 r.t. 7.6' Méthode A
17		H	1			1	--	141-143	MH+ 515 r.t. 8.2' Méthode A
18		H	1			1	--	162-163	MH+ 529 r.t. 6.3' Méthode A
19		H	1			1	HCl	192-193	MH+ 497 r.t. 5.5' Méthode A

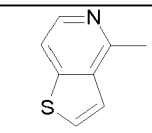
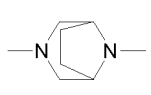
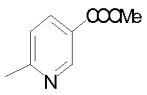
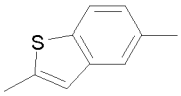
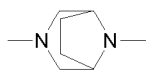
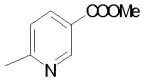
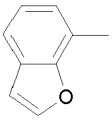
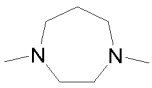
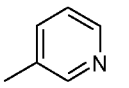
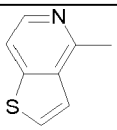
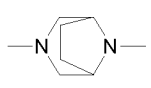
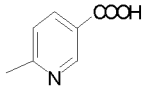
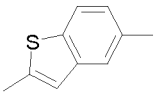
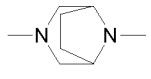
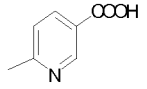
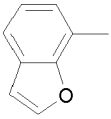
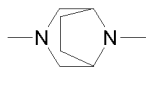
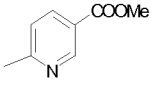
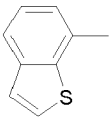
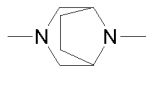
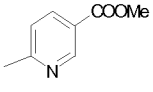
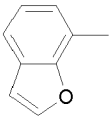
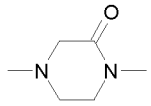
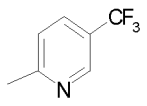
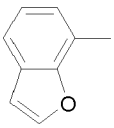
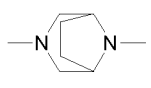
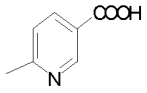
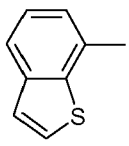
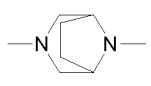
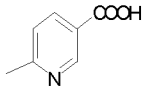
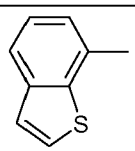
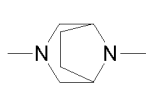
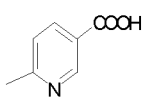
20		H	1			1	oxalate	--	MH+ 482 r.t. 4.7' Méthode A
21		H	1			1	--	142-143	MH+ 489 r.t. 5.3' Méthode A
22		H	1			1	--	177-179	MH+ 478 r.t. 6.7' Méthode A
23		H	1			1	--	157-158	MH+ 448 r.t. 5.6' Méthode C
24		H	1			1	--	163-165	MH+ 466 r.t. 5.0' Méthode A
25		H	1			1	--	167-168	MH+ 465 r.t.3.8' Méthode A
26		H	1			1	--	207-210	MH+ 448 r.t. 5.6' Méthode A
27		H	1			1	oxalate	128-130	MH+ 447 r.t. 4.8' Méthode A
28		H	1			1	oxalate	95-96	MH+ 465 r.t. 5.3' Méthode A
29		H	1			1	--	172-174	MH+ 464 r.t. 5.5' Méthode A
30		H	1			1	--	230-233	MH+ 484 r.t. 6.8 ' Méthode A
31		H	1			1	--	143-146	MH+ 501 r.t. 7.7' Méthode A

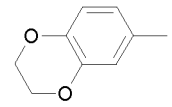
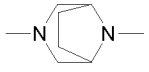
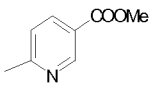
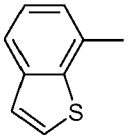
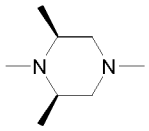
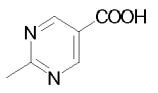
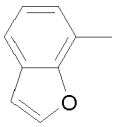
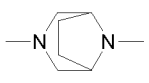
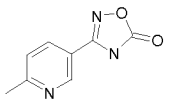
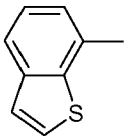
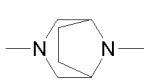
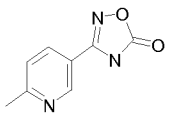
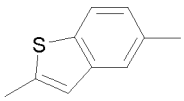
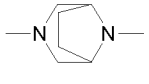
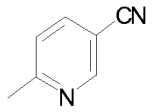
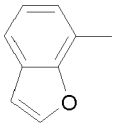
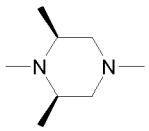
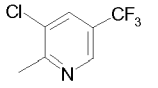
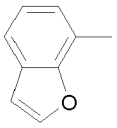
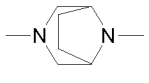
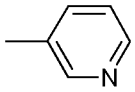
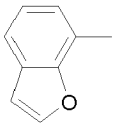
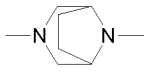
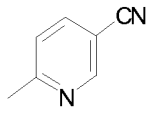
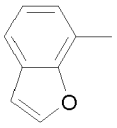
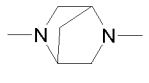
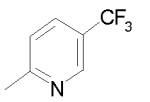
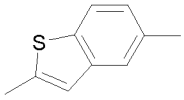
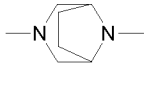
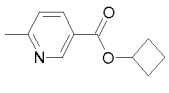
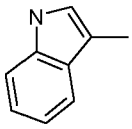
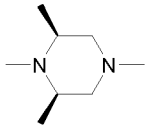
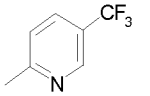
32		H	1			1	--	151-152	MH+ 485 r.t. 7.5' Méthode A
33		H	1			1	--	155-156	MH+ 471 r.t. 5.7' Méthode A
34		H	1			1	--	138-139	MH+ 499 r.t. 5.8' Méthode A
35		H	1			1	--	142-143	MH+ 432 r.t. 4.6' Méthode A
36		H	1			1	HCl	174-175	MH+ 450 r.t. 5.4' Méthode A
37		H	1			1	--	119-120	MH+ 499 r.t. 5.7' Méthode A
38		H	1			1	--	205-206	MH+ 480 r.t. 5.1' Méthode A
39		H	1			1	--	217-218	MH+ 529 r.t. 5.4' Méthode A
40		H	1			1	--	191-192	MH+ 462 r.t. 4.5' Méthode A
41		H	1			1	--	218-220	MH+ 448 r.t. 4.5' Méthode A
42		H	1			1	oxalate	--	MH+ 466 r.t. 5.6' Méthode E

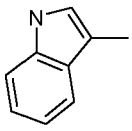
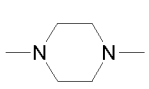
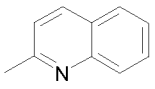
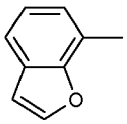
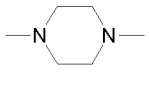
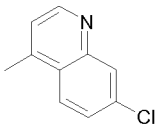
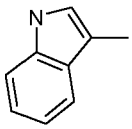
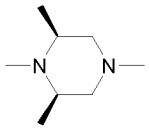
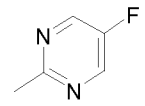
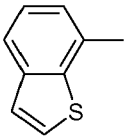
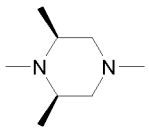
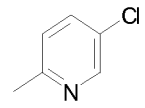
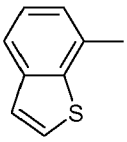
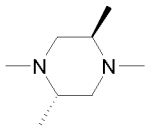
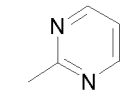
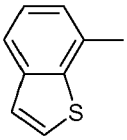
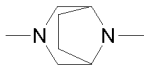
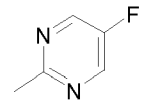
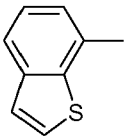
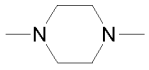
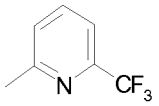
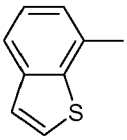
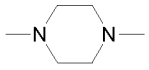
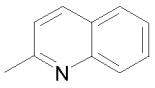
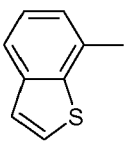
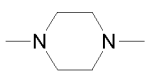
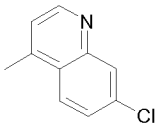
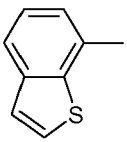
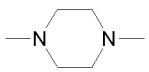
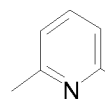
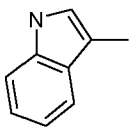
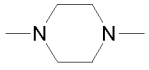
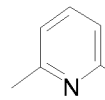
43		H	1			1	--	169-170	MH+ 501 r.t. 7.0' Méthode A
44		H	1			1	oxalate	90-91	MH+ 468 r.t. 4.3' Méthode A
45		H	1			1	--	200-201	MH+ 517 r.t. 4.5' Méthode A
46		H	1			1	--	170-171	MH+ 487 r.t. 5.3' Méthode A
47		H	1			1	--	136-137	MH+ 515 r.t. 6.3' Méthode E
48		H	1			1	--	--	MH+ 491 r.t. 4.4' Méthode A
49		H	1			1	--	161-162	MH+ 503 r.t. 6.2' Méthode A
50		H	1			1	--	120-121	MH+ 487 r.t. 5.7' Méthode A
51		H	1			1	oxalate	--	MH+ 489 r.t. 5.1' Méthode A
52		H	1			1	--	130-132	MH+ 505 r.t. 6.7' Méthode E
53		H	1			1	--	--	MH+ 466 r.t. 5.2' Méthode A

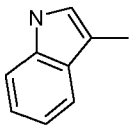
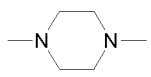
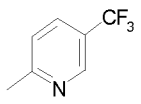
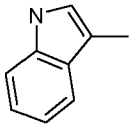
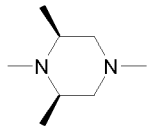
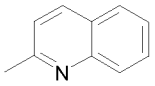
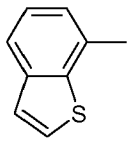
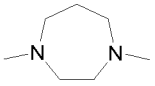
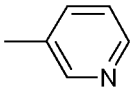
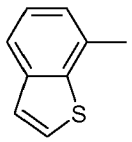
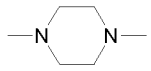
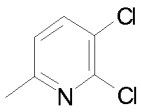
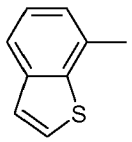
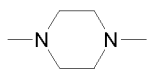
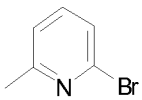
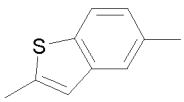
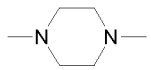
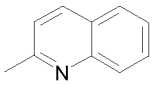
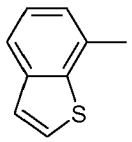
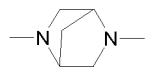
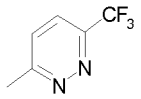
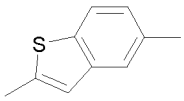
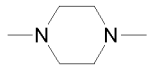
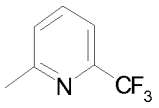
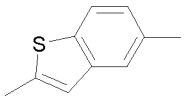
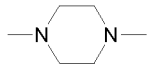
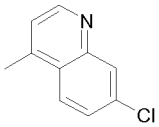
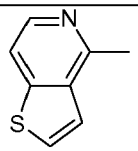
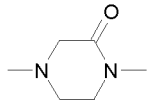
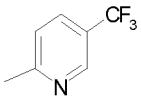
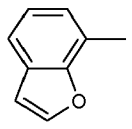
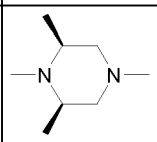
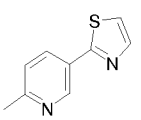
54		H	1			1	HCl	225-226	MH+ 515 r.t. 5.6' Méthode A
55		H	1			1	--	195-196	MH+ 448 r.t. 4.6' Méthode A
56		H	1			1	--	--	MH+ 491 r.t. 6.1' Méthode A
57		H	1			1	--	272-274	MH+ 475 r.t. 4.7' Méthode A
58		H	1			1	HCl	208-210	MH+ 505 r.t. 6.6' Méthode E
59		H	1			1	--	--	MH+ 491 r.t. 6.2' Méthode F
60		H	1			1	--	154-155	MH+ 485 r.t. 7.3' Méthode A
61		H	1			1	--	148-150	MH+ 519 r.t. 8.2' Méthode A
62		H	1			1	--	--	MH+ 505 r.t. 5.4' Méthode A
63	H		1			1	--	129-130	MH+ 499 r.t. 5.8' Méthode A
64		H	1			1	HCl	--	MH+ 503 r.t. 5.5' Méthode A

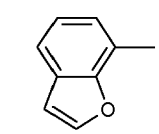
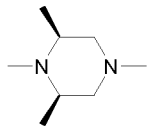
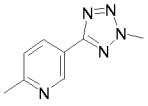
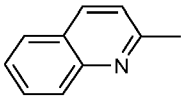
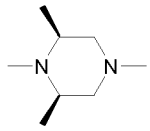
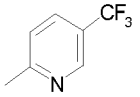
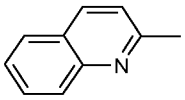
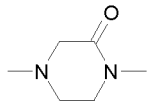
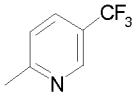
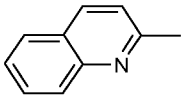
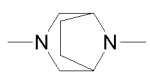
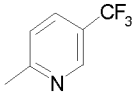
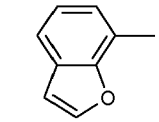
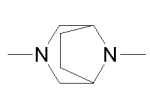
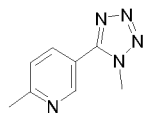
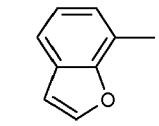
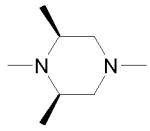
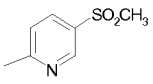
65		H	1			1	--	158-159	MH+ 487 r.t. 5.1' Méthode A
66		H	1			1	HCl	138-141	MH+ 573 r.t. 6.0' Méthode A
67		H	1			1	oxalate	--	MH+ 573 r.t. 6.0' Méthode A
68		H	1			1	--	157-159	MH+ 557 r.t. 6.8' Méthode A
69		H	1			1	--	153-154	MH+ 503 r.t. 5.5' Méthode A
70		H	1			1	--	150-151	MH+ 503 r.t. 5.5' Méthode A
71		H	1			1	--	121-122	MH+ 489 r.t. 5.0' Méthode A
72		H	1			1	oxalate	--	MH+ 517 r.t. 5.6' Méthode A
73		H	1			1	oxalate	--	MH+ 527 r.t. 6.1' Méthode A
74		H	1			1	--	--	MH+ 510 r.t. 4.5' Méthode A
75		H	1			1	--		MH+ 404 r.t. 11.5' Méthode H

76		H	1			1	--	170-171	MH+ 504 r.t. 3.7' Methode A
77		H	1			1	--	179-180	MH+ 517 r.t. 5.8' Méthode A
78		H	1			1	oxalate	100-101	MH+ 417 r.t. 3.4' Méthode A
79		H	1			1	--	159-160	MH+ 490 r.t. 3.8' Méthode A
80		H	1			1	--	160-161	MH+ 503 r.t. 8.5' Méthode A
81		H	0			1	--	169-170	MH+ 473 r.t. 5.0' Méthode A
82		H	0			1	--	172-173	MH+ 489 r.t. 5.17' Méthode A
83		H	0			1	--	184-186	MH+ 471 r.t. 10.9' Méthode A
84		H	0			1	--	188-189	MH+ 459 r.t. 4,81' Méthode A
85		H	1			1	--	191-192	MH+ 489 r.t. 5,22' Méthode A
86		H	0			1	--	189-190	MH+ 475 r.t. 4,97' Méthode A

87		H	1			1	--	172-174	MH+ 505 r.t. 4,77' Méthode A
88		H	1			1	HCl	275-278	MH+ 492 r.t. 4,65' Méthode A
89		H	1			1	--	230-232	MH+ 513 r.t. 4,86' Méthode A
90		H	1			1	--	215-217	MH+ 529 r.t. 5,07' Méthode A
91		H	1			1	--	171-172	MH+ 484 r.t. 5,87' Méthode A
92		H	1			1	--	130-131	MH+ 533 r.t. 5,75' Méthode A
93		H	1			1	--	121-123	MH+ 429 r.t. 4,06' Méthode A
94		H	1			1	--	184-185	MH+ 454 r.t. 5,35' Méthode A
95		H	1			1	HCl	--	MH+ 483 r.t. 5,05' Méthode A
96		H	1			1	--	153-154	MH+ 557 r.t. 6,5' Méthode A
97		H	1			1	--	198-200	MH+ 498 r.t. 5,27' Méthode

98		H	1			1	--	213-215	MH+ 452 r.t. 4,19' Méthode I
99		H	1			1	oxalate	99-100	MH+ 487 r.t. 4,18' Méthode I
100		H	1			1	--	235-237	MH+ 449 r.t. 4,6' Méthode I
101		H	1			1	--	157-158	MH+ 481 r.t. 5,46' Méthode I
102		H	1			1	--	--	MH+ 448 r.t. 4.78 Méthode I
103		H	1			1	--	112-113	MH+ 464 r.t. 5.17' Méthode I
104		H	1			1	--	74-75	MH+ 487 r.t. 5.67' Méthode I
105		H	1			1	--	177-178	MH+ 469 r.t. 4.8' Méthode I
106		H	1			1	--	90-91	MH+ 503 r.t. 4.39' Méthode I
107		H	1			1	--	92-93	MH+ 453 r.t. 5.26' Méthode I
108		H	1			1	--	202-204	MH+ 436 r.t. 4.67' Méthode I

109		H	1			1	--	220-222	MH+ 470 r.t. 4.93' Méthode I
110		H	1			1	--	198-200	MH+ 480 r.t. 4.45' Méthode I
111		H	1			1	--	--	MH+ 433 r.t. 3.62' Méthode I
112		H	1			1	--	89-90	MH+ 487 r.t. 5.59' Méthode I
113		H	1			1	--	80-81	MH+ 499 r.t. 5.3' Méthode I
114		H	1			1	--	189-190	MH+ 483 r.t. 5.11 Méthode I
115		H	1			1	--	--	MH+ 500 r.t. 4.83' Méthode I
116		H	1			1	--	121-123	MH+ 501 r.t. 5.94' Méthode I
117		H	1			1	--	90-93	MH+ 517 r.t. 4.86' Méthode I
118		H	1			1	--	145-148	MH+ 502 r.t. 4.13' Méthode I
119		H	1			1	oxalate	140-145	MH+ 514 r.t. 5.19' Méthode I

120		H	1			1	oxalate	165-170	MH+ 513 r.t. 4.97' Méthode I
121		H	1			1	--	94-95	MH+ 510 r.t. 4.95' Méthode I
122		H	1			1	--	135-136	MH+ 496 r.t. 5.24' Méthode I
123		H	1			1	--	101-102	MH+ 508 r.t. 5.1' Méthode I
124		H	1			1	--	178-180	MH+ 511 r.t. 4.72' Méthode I
125		H	1			1	--	--	MH+ 509 r.t. 4.71' Méthode I

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 de10^{-6} à 10^{-11}M.

Les composés de formule (I) présentent une activité dans ce test avec des CI_{50} qui varient de 10^{-6} à 10^{-11}M.

Par exemple, les composés n° 1, 14, 34 et 36 ont montré respectivement une CI_{50} de 0,08 nM, 1,09 nM, 0,94 nM et 20 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 dans ce test avec des CI_{50} qui varient de 10^{-6} à 10^{-11}M.

Par exemple, les composés n° 19, 14, et 34 ont montré respectivement une CI_{50} de 1,07 nM, 1,33 nM, et 3,39 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, 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

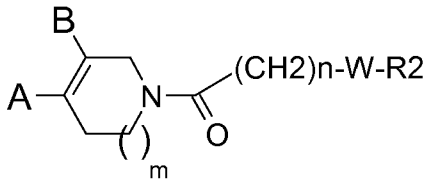
La dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg. En général, la dose journalière du composé de l'invention sera la dose efficace la plus faible du composé capable de produire un effet thérapeutique.

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

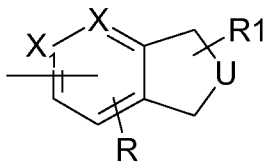
1. Composé répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- n represente 1 ou 2 ;
- m représente 0 ou 1 ;
- A représente un groupe hétérocyclique condensé de formule (Y)



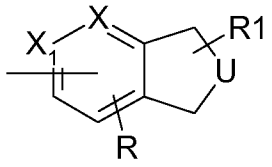
(Y)

et B représente un atome d'hydrogène ;

ou

A représente un atome d'hydrogène ;

et B représente un groupe hétérocyclique condensé de formule (Y)



(Y)

L'hétérocycle condensé de formule Y pouvant être rattaché au reste de la molécule par l'un quelquonque des atomes de carbone disponibles et dans lequel :

- U complète :

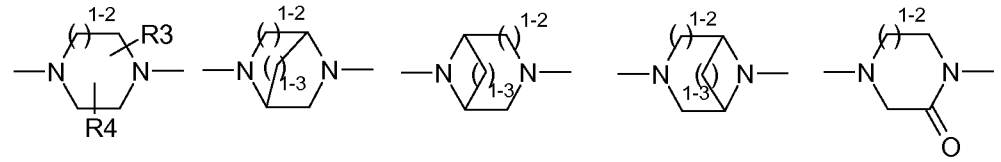
- soit un noyau à 6 atomes, aromatique ou saturé, contenant 1 ou 2 atomes d'azote, le noyau pouvant être substitué par un ou deux atomes d'halogène, un ou deux groupes (C1-C4) alkyle ou (C1-C4) alcoxy, un ou deux radicaux perfluoroalkyle ;

- soit un noyau à 5 atomes, aromatique ou saturé, contenant un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, le noyau pouvant être substitué par un ou deux groupes (C1-C4) alkyle ;

- X et X1 représentent CH ou N ;

- 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) alcoxy, un radical perfluoroalkyle, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, CONR3R4 ou NHCOR3 ;

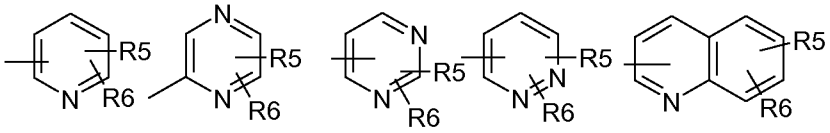
- -W- est un hétérocycle azoté choisi parmi :

-W- = 

- 1-2 représente 1 ou 2 ;

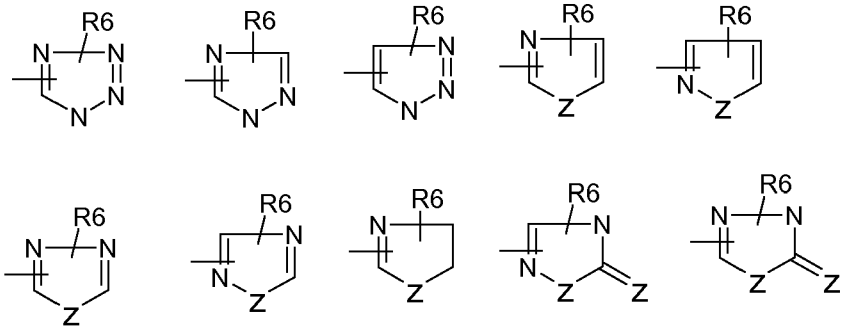
- 1-3 représente 1, 2 ou 3 ;

- R2 représente un groupe de formule :



- dans lequel R5 et R6, 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) alcoxy, un radical trifluorométhyle, trifluorométhoxy, un cyano, un groupe COOH, COOalkyle, COOcycloalkyle, SOalkyle, SO_2alkyle, CONR3R4, NR3R4 ou NHCOR3 ;

ou un des R5 et R6 peut aussi représenter un hétérocycle choisi parmi :

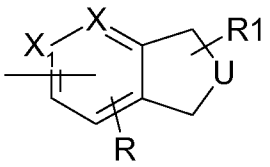


- Z représente un atome d'oxygène ou de souffre ;
- R3 et R4 représentent un hydrogène ou un groupe C1-C6 alkyle ;

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

2. Composé selon la revendication 1 tel que

- A représente un groupe hétérocyclique condensé de formule (Y)



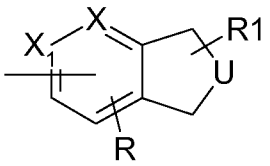
(Y)

et B représente un atome d'hydrogène ;

ou

A représente un atome d'hydrogène ;

et B représente un groupe hétérocyclique condensé de formule (Y)



(Y)

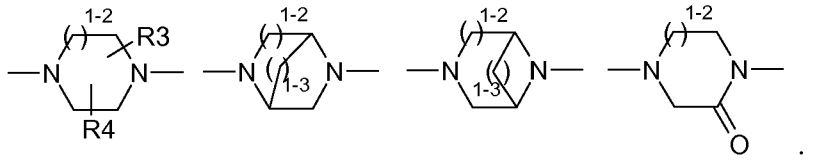
, l'hétérocycle condensé de formule Y pouvant être rattaché au reste de la molécule par l'un quelquonque des atomes de carbone disponibles du noyau benzénique ;

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

3. Composé selon l'une des revendications 1 à 2 tel que R et R1 situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, COOalkyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

- -W- est un hétérocycle azoté choisi parmi :

-W- = 

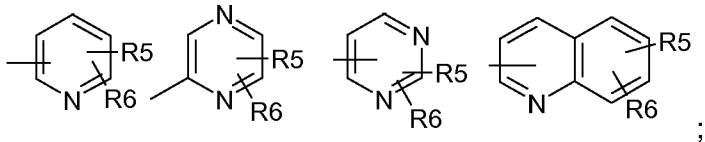
;

- R3 et R4 représentent un hydrogène ou un groupe méthyle ;

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

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

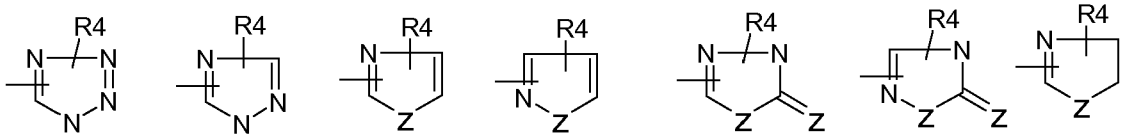
- R2 représente un groupe de formule :



;

-R5 et R6 situés sur l'une quelconque des positions disponibles, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical trifuorométhyle, un groupe COOH, COOalkyle ou COOcycloalkyle; ou

un des R5 et R6 peut aussi représenter un hétérocycle choisi parmi :



- Z représente un atome d'oxygène ou de souffre ;
- R3 et R4 représentent un hydrogène ou un groupe méthyle ;

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

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 choisi parmi :

- Composé n°1 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(3,5-diméthyl-2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-éthanone ;

- Composé n° 2: 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(8-pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°3 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(8-pyrimidin -2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°4 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°5 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,5R)-2,5-diméthyl-2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-éthanone ;
- Composé n°6 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,5R)-2,5-diméthyl-2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-éthanone ;
- Composé n°7 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°8 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°9 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2R,5S)-2,5-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°10 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-7-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°11 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-propyl-benzo[b]thiophèn-7-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°12 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[5-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-éthanone ;
- Composé n°13 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-6-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2R,5S) -2,5-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°14 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2R,5S)-2,5-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°15 : 1-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(8-pyrimidin-2-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-éthanone ;
- Composé n°16 : 1-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°17 : 4-{2-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°18 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;

- Composé n°19 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,6R) -2,6-diméthyl-4-quinolein-2-yl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°20 : 1-(4-Quinolin-8-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°21 : 1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°22 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°23 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°24 : 1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°25 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-(4-thieno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°26 : 1-(4-Benzofuran-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°27 : 2-[8-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°28 : 1-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°29 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-éthanone ;
- Composé n°30 : 4-{2-[4-(1H-Indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°31 : 4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°32 : 4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°33 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°34 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°35 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,6R)-2,6-diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;

- Composé n°36 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°37 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°38 : 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°39 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°40 : 2-((2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-1-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°41 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,6R) -2,6-diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°42 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R) -4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°43 : 4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°44 : 1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°45 : 1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[(2S,6R);-2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°46 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°47 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°48 : Acide 5-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-pyridine-2-carboxylique ;
- Composé n°49 : 4-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-1-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°50 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°51 : Méthyl ester de l'acide 5-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-pyridine-2-carboxylique ;

- Composé n°52 : Méthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
  Composé n°53 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R) -4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-diméthyl-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°54 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R) -2,6-diméthyl-4-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°55 : 1-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2S,6R) -2,6-diméthyl-4-pyrimidin-5-yl-pipérazin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°56 : Acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°57 : Acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°58 : Méthyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°59 : Acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°60 : 4-[2-(4-Benzofuran-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;
- Composé n°61 : Méthyl ester de l'acide 6-((3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-{2-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-pipérazin-1-yl)-nicotinique ;
- Composé n°62 :Acide 6-((3S,5R)-3,5-Diméthyl-4-{2-[4-(2-méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-pipérazin-1-yl)-nicotinique ;
- Composé n°63 : 1-(5-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°64 : Ethyl ester de l'acide 6-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,5-diméthyl-pipérazin-1-yl}-nicotinique ;
- Composé n°65 :Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°66 : Méthyl ester de l'acide 7-(1-{2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-acétyl}-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxylique ;
- Composé n°67 : Méthyl ester de l'acide 5-(1-{2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-acétyl}-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl)-

benzo[b]thiophène-2-carboxylique ;

- Composé n°68 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(2-propyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éhanone ;
- Composé n°69 : Méhtyl ester de l'acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°70 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°71 : Acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophèn-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°72 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-[4-(7-fluoro-benzofuran-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°73 : 1-[4-(2,3-Diméthyl-benzofuran-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[(2S,6R) -2,6-diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone ;
- Composé n°74 : 2-[(2S,6R)-2,6-Diméthyl-4-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-1-(4-quinolein-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°75 : 1-(4-Benzofuran-5-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(2,3,5,6-tétrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-éthanone ;
- Composé n°76 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-Oxo-2-(4-thiéno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°77 : Méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°78 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(4-pyridin-3-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-éthanone ;
- Composé n°79 : Acide 6-{3-[2-Oxo-2-(4-thiéno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°80 : Acide 6-(3-{2-[4-(2-Méthyl-benzo[b]thiophèn-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°81 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(3-Benzofuran-7-yl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-éthyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°82 : Méthyl ester de l'acide 6-{3-[2-(3-Benzo[b]thiophèn-7-yl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°83 : 4-[2-(3-Benzofuran-7-yl-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-éthyl]-1-(5-trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-2-one ;

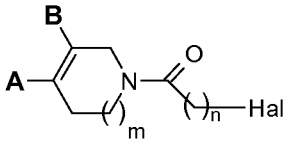
- Composé n°84 : acide 6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°85 : acide 6-{3-[2-(5-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-yl) -2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique;
- Composé n°86 : acide 6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinique ;
- Composé n°87 : méthyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique;
- Composé n°88 : acide 2-{(3S,5R)-4-[2-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-pyrimidine-5-carboxylique;
- Composé n°89 : 3-(6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one ;
- Composé n°90 : 3-(6-{3-[2-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one ;
- Composé n°91 : 6-(3-{2-[4-(2-Methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinonitrile ;
- Composé n°92 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°93 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(8-pyridin-3-yl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-ethanone ;
- Composé n°94 : 6-{3-[2-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-nicotinonitrile ;
- Composé n°95 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[5-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-ethanone ;
- Composé n°96 : cyclobutyl ester de l'acide 6-(3-{2-[4-(2-Methyl-benzo[b]thiophen-5 -yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-nicotinique ;
- Composé n°97 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin -1-yl]-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°98 : 1-[4-(1H-Indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°99 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;

- Composé n°100 : 2-[(2S,6R)-4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°101 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°102 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-((2R,5S)-2,5-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-ethanone ;
- Composé n°103 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone ;
- Composé n°104 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone ;
- Composé n°105 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°106 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(7-chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°107 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°108 : 2-[4-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°109 : 1-[4-(1H-Indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°110 : 2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-1-[4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°111 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-(4-pyridin-3-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°112 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(5,6-dichloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°113 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[4-(6-bromo-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°114 : 1-[4-(2-Methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-(4-quinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°115 : 1-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[5-(6-trifluoromethyl-pyridazin-3-yl)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-ethanone ;
- Composé n°116 : 1-[4-(2-Methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-2-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;

- Composé n°117 : 2-[4-(7-Chloro-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-[4-(2-methyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°118 : 4-[2-Oxo-2-(4-thieno[3,2-c]pyridin-4-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one ;
- Composé n°119 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-2,6-dimethyl-4-(5-thiazol-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethanone ;
- Composé n°120 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-{(2S,6R)-2,6-dimethyl-4-[5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl}-ethanone ;
- Composé n°121 : 2-[(2S,6R)-2,6-Dimethyl-4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-1-(4-quinolin-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethanone ;
- Composé n°122 : 4-[2-Oxo-2-(4-quinolin-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-2-one ;
- Composé n°123 : 1-(4-Quinolin-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[8-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-ethanone ;
- Composé n°124 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-{8-[5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-2-yl]-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-ethanone ;
- Composé n°125 : 1-(4-Benzofuran-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-[(2S,6R)-4-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-yl)-2,6-dimethyl-piperazin-1-yl]-ethanone ;

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

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle A, B, m et n sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et Hal représente un atome d'halogène,

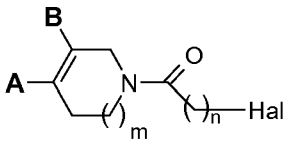
et un composé de formule générale (III) :

H-W-R2

(III)

dans laquelle W et R2 sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

8. Composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle A, B, m et n sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et Hal représente un atome d'halogène ;

à l'exception du 2-Chloro-1-[4-(2-méthoxyphényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone et du 2-Chloro-1-[4-(4-bromophényl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-éthanone ;

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

9. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

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

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 comme médicament.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou le traitement de maladies neurodégénératives centrales et périphériques, la démence sénile, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la chorée d'Huntington, le syndrome de Down, les maladies à prion, l'amnésie, la schizophrénie, la dépression, le désordre bipolaire, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques, les affections cardiovasculaires, les dommages cardiaques post-ischémiques, les cardiomyopathies, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie cardiaque, l'infarctus cérébral ; les neuropathies périphériques, les dommages au nerf optique et à la rétine, dégénérescence du pigment rétinien, 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.

13. Composé selon la revendication 12 ayant la capacité d'inhiber la dimérisation du récepteur $p75^{NTR}$ indépendamment de son ligand.

14. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 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, 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.