

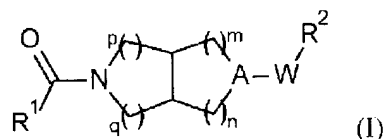
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39792 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/407; A61K 31/55; C07D 487/04; A61P 3/00; A61P 1/16**
- (43) Date de publication : **31.12.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **39792**
- (22) Date de Dépôt : **23.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **26.03.2014 EP 14161760**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/056032 23.03.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15711203.8
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **KUEHNE, Holger ; RUDOLPH, Markus ; HUNZIKER, Daniel ; MATTEI, Patrizio ; HERT, Jérôme ; DI GIORGIO, Patrick**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS BICYCLIQUES EN TANT QU'INHIBITEURS DE PRODUCTION D'AUTOTAXINE (ATX) ET D'ACIDE LYSOPHOSPHATIDIQUE (LPA)**
- (57) Abrégé : L'invention propose de nouveaux composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle R1, R2, A, W, m, n, p et q sont tels que décrits dans la présente, des compositions comprenant les composés. Les composés de formule (I) sont utiles en tant qu'inhibiteurs de l'autotaxine (ATX), inhibiteurs de la production d'acide lysophosphatidique (LPA) et donc modulateurs des taux de LPA et de la signalisation associée; en particulier, ils sont utiles pour le traitement ou la prophylaxie des affections rénales, des affections du foie, des affections inflammatoires, des affections du système nerveux, des affections du système respiratoire, des affections vasculaires et cardiovasculaires, des affections fibrotiques, du cancer, des affections oculaires, des affections métaboliques, du cholestérol et autres formes de prurit chronique et de rejet aigu et chronique de greffes d'organes.

COMPOSÉS BICYCLIQUES EN TANT QU'INHIBITEURS DE PRODUCTION
D'AUTOTAXINE (ATX) ET D'ACIDE LY SOPHOSPHATIDIQUE (LPA)

Revendications

1. Composés de formule (I)



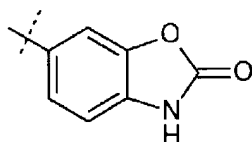
dans laquelle

R¹ représente un phényle substitué ou un pyridinyle substitué, dans lequel le phényle substitué et le pyridinyle substitué sont substitués par R³, R⁴ et R⁵ ;

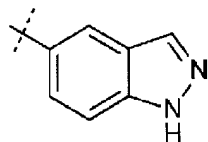
A représente -N- ou -CH- ;

- 10 W représente -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- ou -CR⁶R⁷- ;

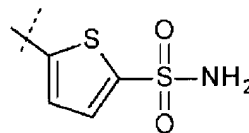
R² est choisi parmi les systèmes cycliques B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU et AV ;



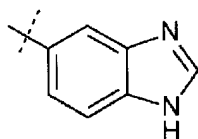
B



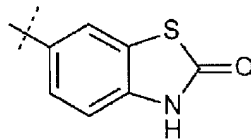
C



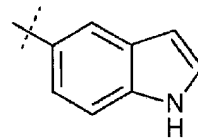
D



E

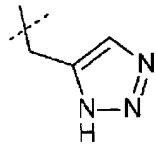


F

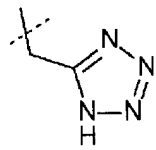


G

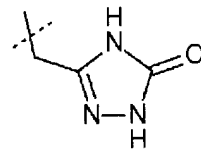
2



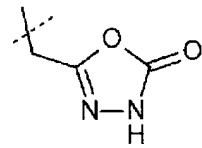
H



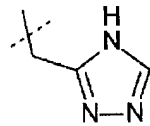
I



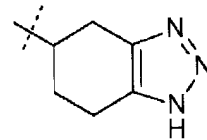
J



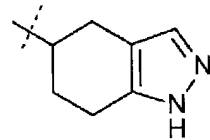
K



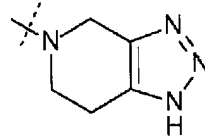
L



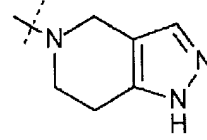
M



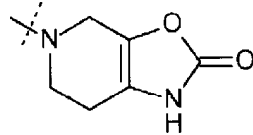
N



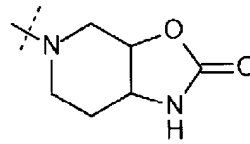
O



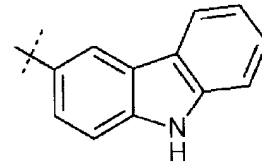
P



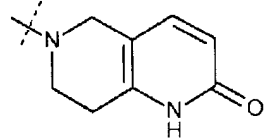
Q



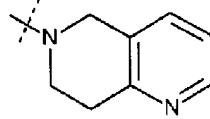
R



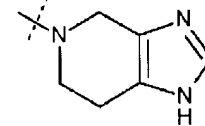
S



T

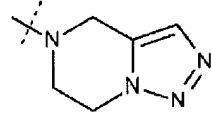


U

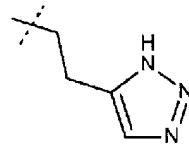


V

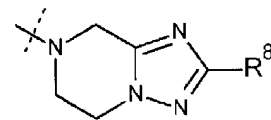
5



X



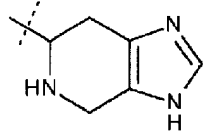
Z



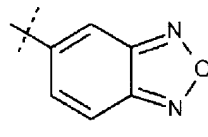
AA

	Langue: EN	
	[2019/36]	
Rapport(s) de recherche	Rapport de recherche internationale - publié le:	EP 01.10.2015
Classification	Internationale:	C07D487/04, A61K31/407, A61K31/55, A61P3/00, A61P1/16 [2017/05]
Etats contractants désignés	AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR [2017/05]	
Etats autorisant l'extension	BA	Pas encore payé
	ME	Pas encore payé
État(s) autorisant la validation	MA	26.10.2016
Titre	Allemand:	BICYCLISCHE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DER AUTOTAXIN (ATX)- UND LYSOPHOSPHATIDSÄURE (LPA)-PRODUKTION [2017/05]
	Anglais:	BICYCLIC COMPOUNDS AS AUTOTAXIN (ATX) AND LYSOPHOSPHATIDIC ACID (LPA) PRODUCTION INHIBITORS [2017/05]
	Français:	COMPOSÉS BICYCLIQUES EN TANT QU'INHIBITEURS DE PRODUCTION D'AUTOTAXINE (ATX) ET D'ACIDE LYSOPHOSPHATIDIQUE (LPA) [2017/05]
Entrée dans la phase régionale	26.10.2016	Taxe nationale de base payée
	26.10.2016	Taxe(s) de désignation payée(s)
	26.10.2016	Taxe d'examen payée
Procédure d'examen	26.08.2016	Date à laquelle la division d'examen est devenue compétente
	26.10.2016	Requête en examen déposée [2017/05]
	23.05.2017	Modification par le demandeur (revendications et/ou description)
	16.11.2017	Envoi d'une notification de la division d'examen (délai : M06)
	25.05.2018	Réponse à une notification de la division d'examen
	11.09.2018	Envoi d'une notification de la division d'examen (délai : M04)
	17.12.2018	Réponse à une notification de la division d'examen
	03.05.2019	Notification relative à l'intention de délivrer le brevet
	26.07.2019	Taxe de délivrance payée
	26.07.2019	Taxe publication/d'impression payée
26.07.2019	Réception des traductions de la/des revendication(s)	
Demande(s) divisionnaire(s)	EP19187080.7	
Taxes payées	Taxe annuelle	
	07.03.2017	Taxe annuelle Année du brevet 03
	08.03.2018	Taxe annuelle Année du brevet 04
	08.03.2019	Taxe annuelle Année du brevet 05
Cité dans	Recherche internationale	[A]WO2010112124 (MERCK PATENT GMBH [DE], et al) [A] 1-29 * claims 1,8,9 *;
		[YP]WO2014139978 (HOFFMANN LA ROCHE [CH], et al) [YP] 1-29 * exemples;; claims 1,29 *;
		[YP]WO2014048865 (HOFFMANN LA ROCHE [CH], et al) [YP] 1-29 * exemples;; claims 1, 52 *

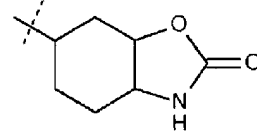
3



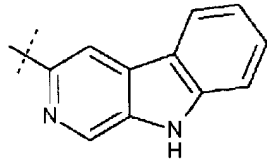
AB



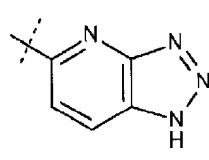
AC



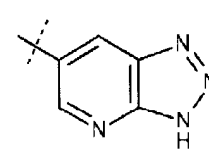
AD



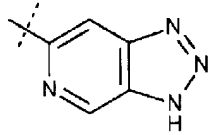
AE



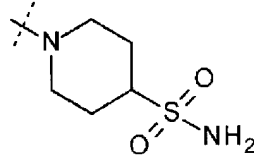
AF



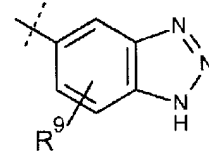
AG



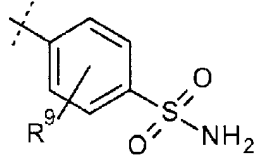
AH



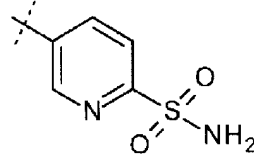
AI



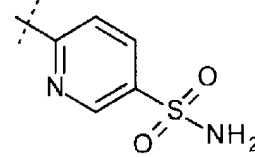
AJ



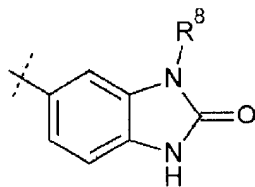
AK



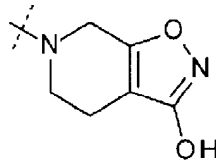
AL



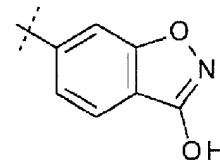
AM



AN



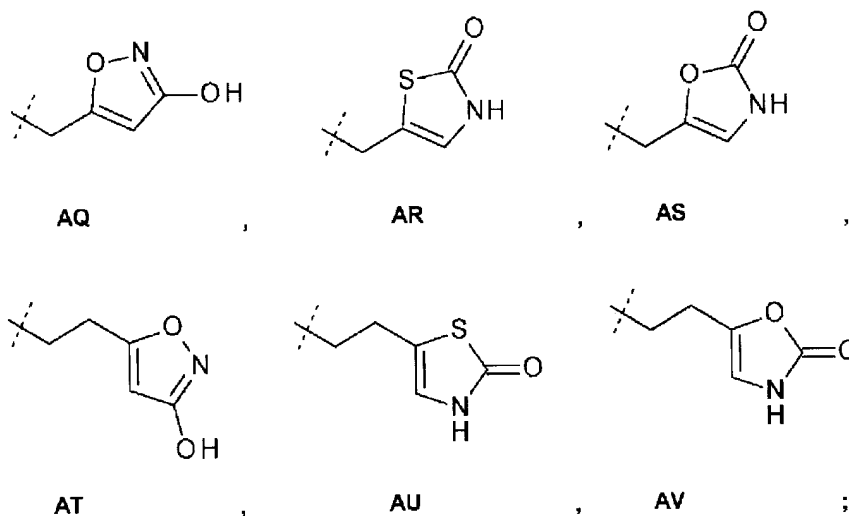
AO



AP

5

4



5 R^3 représente un hétérocycloalcoxy substitué, un hétérocycloalkylalcoxy substitué, un hétérocycloalkylamino substitué ou un hétérocycloalkylalkylamino substitué, dans lequel l'hétérocycloalcoxy substitué, l'hétérocycloalkylalcoxy substitué, l'hétérocycloalkylamino substitué et l'hétérocycloalkylalkylamino substitué sont substitués par R^{11} , R^{12} et R^{13} ;

10 R^4 et R^5 sont indépendamment choisis parmi H, un amino, un alkylamino, un dialkylamino, un alkyle, un halogénoalkyle, un cycloalkyle, un cycloalkylalkyle, un halogène et un cyano ;

m , n , p et q sont indépendamment choisis parmi 1 ou 2 ;

R^6 et R^7 sont indépendamment choisis parmi H ou un alkyle ;

R^8 représente H, un alkyle, un halogénoalkyle ou un cycloalkyle ;

R^9 représente H, un alkyle, un halogène, un halogénoalkyle et un alcoxy ;

15 R^{10} représente H ou un alkyle ;

R^{11} , R^{12} et R^{13} sont indépendamment choisis parmi H, un alkyle, un alcoxy, un cycloalkyle, un cycloalcoxy, un halogène, un halogénoalkyle et un cyano ;

ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R^1 représente un pyridinyle substitué par R^3 , R^4 et R^5 .
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R^3 représente un hétérocycloalcoxy substitué, un hétérocycloalkylalcoxy substitué ou un hétérocycloalkylamino substitué, dans lequel l'hétérocycloalcoxy substitué, l'hétérocycloalkylalcoxy substitué et l'hétérocycloalkylamino substitué sont substitués par R^{11} , R^{12} et R^{13} .
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R^4 représente un dialkylamino, un halogénoalkyle, un cycloalkyle ou un halogène.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R^2 est choisi parmi les systèmes cycliques B, H, M, O, Z, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AQ et AT.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel
 - R^1 représente un pyridinyle substitué par R^3 , R^4 et R^5 ;
 - A représente -N- ;
 - W représente -C(O)- ;
 - R^2 représente le système cyclique AJ ;
 - R^3 représente un hétérocycloalkylalcoxy substitué par R^{11} , R^{12} et R^{13} ;
 - R^4 représente un cycloalkyle ;
 - R^5 représente H ;
 - m et n représentent 1 ;
 - p et q représentent 2 ;
 - R^9 représente H ;
 - R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent H ;

ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, choisi parmi
- le 5-((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-2-sulfonamide ;
- 5 le 6-((3aR,6aR)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-3-sulfonamide ;
- le 4-((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;
- 10 le 4-((3aR,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;
- la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- 15 la ((3aS,6aS)-5-(3-cyclopropyl-4-(tétrahydrofuran-3-yloxy)benzoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- la ((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(3-cyclopropyl-4-(tétrahydrofuran-3-yloxy)phényl)méthanone ;
- 20 la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyridin-3-yl)méthanone ;
- la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-yl)méthanone ;
- 25 la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-3-yloxy)pyridin-3-yl)méthanone ;

- la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)méthanone ;
- 5 la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(6-(oxétan-3-yloxy)-5-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl)méthanone ;
- la ((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- 10 le 4-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)-2-fluorobenzènesulfonamide ;
- le 2-chloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;
- 15 le 4-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
- 20 la ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-6(7H)-yl)(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- le 4-((3aS,6aS)-5-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;
- 25 le 4-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)décahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;

- la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-3-yl)méthanone ;
- 5 la ((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)nicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- la 1-((3aS,6aS)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)propan-1-one ;
- 10 la ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-6(2H)-yl)(3-cyclopropyl-5-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)phényl)méthanone ;
- la 1-((3aR,8aS)-6-(3-cyclopropyl-5-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-one ;
- 15 la ((3aS,6aS)-5-(3-cyclopropyl-5-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- le 4-((3aS,6aS)-5-(3-cyclopropyl-5-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;
- 20 le 4-((3aR,6aR)-5-(3-cyclopropyl-5-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
- la 5-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)décahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2-carbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one ;
- 25

- la 6-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)décahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2-carbonyl)-1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one ;
- 5 la 5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)-3-oxopropyl)oxazol-2(3H)-one ;
- la 5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)-3-oxopropyl)thiazol-2(3H)-one ;
- 10 la 1-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)-3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propan-1-one ;
- la ((3aS,6aS)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- 15 la ((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- la ((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- 20 le 6-((3aR,6aR)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-3-sulfonamide ;
- le 6-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-3-sulfonamide ;
- 25

- la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-3-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- 5 la ((3aS,6aS)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-3-yl)méthoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- le 6-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-3-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-3-sulfonamide ;
- 10 la ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- la ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-3-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- 15 la ((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- la ((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- 20 la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-(diméthylamino)-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- 25 la 6-(((3aS,6aS)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)méthyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one ;

- la ((3aS,6aS)-5-(2-(diméthylamino)-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- 5 la ((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- le 4-((3aR,6aS)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;
- 10 la ((3aR,8aS)-6-(3-cyclopropyl-5-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(3-cyclopropyl-5-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)phényl)méthanone ;
- 15
- le 6-((3aR,6aR)-5-(3-cyclopropyl-5-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-3-sulfonamide ;
- la 6-((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one ;
- 20
- la 6-((3aS,6aS)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one ;
- 25
- la 6-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)décahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one ;

- la 6-(((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)méthyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one ;
- 5 la ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)méthanone ;
- la ((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)méthanone ;
- 10 le 1-(((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pipéridine-4-sulfonamide ;
- la ((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)méthanone ;
- 15 la ((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)(3-hydroxy-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-6(7H)-yl)méthanone ;
- le (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-6-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2(1H)-carboxamide ;
- 20 le (3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)-N-((3-hydroxyisoxazol-5-yl)méthyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2(1H)-carboxamide ;
- 25 le (3aS,8aR)-6-[2-cyclopropyl-6-(oxan-4-ylméthoxy)pyridine-4-carbonyl]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2-carboxylate de 1H-triazol-4-ylméthyle ;

le 5-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-2-sulfonamide ;

5 la ((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)(4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;

la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-chloro-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;

10 la ((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)((S)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, choisi parmi

15 le 5-((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-2-sulfonamide ;

le 6-((3aR,6aR)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-3-sulfonamide ;

20 le 4-((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;

le 4-((3aR,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;

25 la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;

la ((3aS,6aS)-5-(3-cyclopropyl-4-(tétrahydrofuran-3-yloxy)benzoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;

5 la ((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(3-cyclopropyl-4-(tétrahydrofuran-3-yloxy)phényl)méthanone ;

la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyridin-3-yl)méthanone ;

10 la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-yl)méthanone ;

la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-3-yloxy)pyridin-3-yl)méthanone ;

15 la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)méthanone ;

la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(6-(oxétan-3-yloxy)-5-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl)méthanone ;

20 la ((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, choisi parmi

25 le 5-((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-2-sulfonamide ;

- la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- 5 la ((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;
- le 2-chloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)benzènesulfonamide ;
- 10 le 4-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
- 15 la ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-6(7H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;
- la 5-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)décahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2-carbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one ;
- 20 la 6-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)décahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2-carbonyl)-1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one ;
- le 6-((3aR,6aR)-5-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-3-sulfonamide ;
- 25 la ((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;

la ((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;

5 la 6-((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)décahydropyrrolo[3,4-d]azépine-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one ;

la ((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)méthanone ;

10 la ((3aR,8aS)-6-(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)isonicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azépin-2(1H)-yl)(3-hydroxy-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-6(7H)-yl)méthanone ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, choisi parmi

15 le 5-((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridine-2-sulfonamide ;

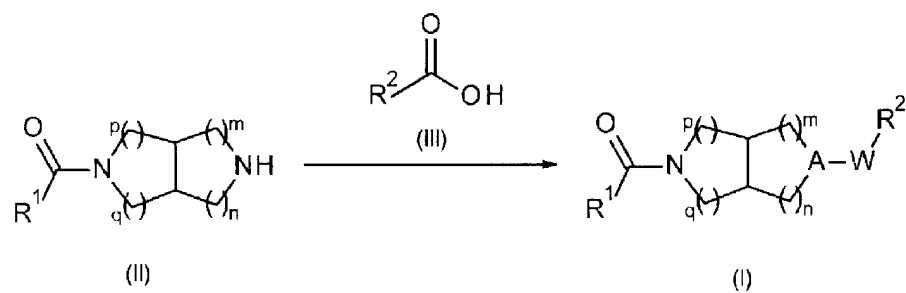
la ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclopropyl-6-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)pyridin-4-yl)méthanone ;

20 la ((3aS,6aS)-5-(5-cyclopropyl-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)méthanone ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

11. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à
25 10 comprenant la réaction d'un composé de formule (II) en présence d'un composé de formule (III), dans lesquelles R¹, R², m, n, p et q sont tels que définis ci-dessus, A représente -N- et W représente -C(O)-.

17



12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation comme substance thérapeutiquement active.
13. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et un véhicule thérapeutiquement inerte.
14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation dans le traitement ou la prophylaxie de pathologies rénales, de pathologies hépatiques, de pathologies inflammatoires, de pathologies du système nerveux, de maladies fibrotiques et d'un rejet aigu et chronique de greffe d'organe.