

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 54447 B1** (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/4196; A61K 31/46;**  
**A61K 31/501; C07D 487/04;**  
(43) Date de publication : **30.08.2024** **A61P 25/28; A61P 27/16;**  
**A61K 31/506**

- 
- (21) N° Dépôt : **54447**
- (22) Date de Dépôt : **11.12.2019**
- (30) Données de Priorité : **13.12.2018 EP 18212199**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2019/084538 11.12.2019**
- (71) Demandeur(s) :  
**F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) :  
**FREI, Beat ; RATNI, Hasane**
- (74) Mandataire :  
**SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : 19824250.5

---

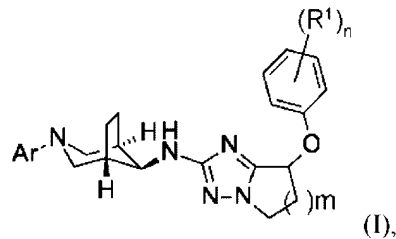
(54) Titre : **DÉRIVÉS DE 7-PHÉNOXY-N-(3-AZABICYCLO[3.2.1]OCTAN-8-YL)-6,7-DIHYDRO-5H-PYRROLO[1,2-B][1,2,4]TRIAZOL-2-AMINE ET COMPOSÉS SIMILAIRES EN TANT QUE MODULATEURS DE LA SECRETASE GAMMA POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de 7-phénoxy-N-(3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine et des composés apparentés de formule générale (I) dans laquelle R1, Ar, n et m sont tels que définis dans la description, des compositions comprenant les composés, des procédés de fabrication des composés et des composés destinés à être utilisés dans des méthodes de traitement médical. Les présents composés sont des modulateurs de gamma-sécrétase pour le traitement de maladies associées au dépôt de  $\beta$ -amyloïde dans le cerveau, telles que la maladie d'Alzheimer, l'angiopathie amyloïde cérébrale, la synaptopathie cochléaire, la perte auditive, l'hémorragie cérébrale héréditaire avec amyloïdose de type hollandais (HCHWA-D), la démence à infarctus multiples, la démence pugilistique et le syndrome de Down. La présente invention concerne la préparation de composés donnés à titre d'exemple ainsi que des données pharmacologiques de ceux-ci (par exemple, pages 54 à 74 ; exemples

1 à 64 ; tableaux). Un exemple de composé est par exemple (R)-7-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine (exemple 1).

## Revendications

1. Composé de formule (I)



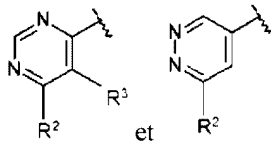
10 dans lequel

$R^1$  représente un halogène, un alkyle en  $C_{1-7}$ , un alkyle en  $C_{1-7}$  substitué par un halogène, un alcoxy en  $C_{1-7}$  ou un alcoxy en  $C_{1-7}$  substitué par un halogène, et les  $R^1$  peuvent être différents si  $n = 2$  ou  $3$  ;

$m$  représente 1, 2 ou 3 ;

15  $n$  représente 1, 2 ou 3 ;

Ar représente un groupe hétéroaryle à six chaînons, choisi parmi



dans lequel

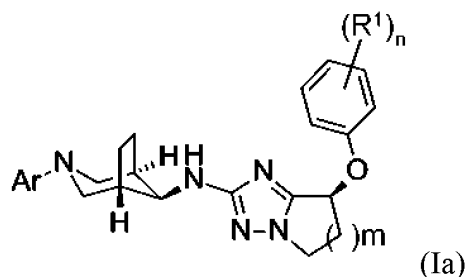
20  $R^2$  représente un hydrogène, un halogène, un alkyle en  $C_{1-7}$ , un alkyle en  $C_{1-7}$  substitué par un halogène ou un alcoxy en  $C_{1-7}$  ;

$R^3$  représente un hydrogène ou un halogène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

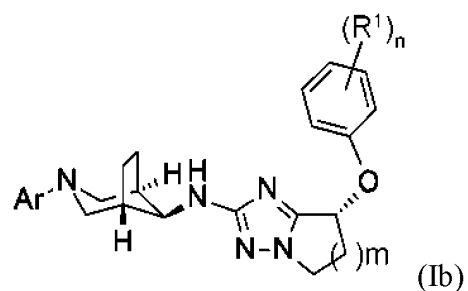
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement

acceptable de celui-ci, dans lequel le composé de formule (I) est un composé de formule (Ia) :



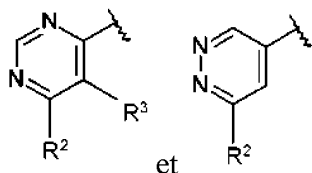
dans lequel  $R^1$ ,  $m$ ,  $n$  et  $Ar$  sont tels que définis dans la revendication 1.

- 5 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel le composé de formule (I) est un composé de formule (Ib) :



dans lequel  $R^1$ ,  $m$ ,  $n$  et  $Ar$  sont tels que définis dans la revendication 1.

- 10 4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel  $R^1$  représente un halogène.
5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel  $R^1$  représente un fluor ou un chlore.
- 15 6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel  $m$  représente 1 ou 2.
7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel  $Ar$  représente un groupe hétéroaryle à six chaînons, choisi parmi

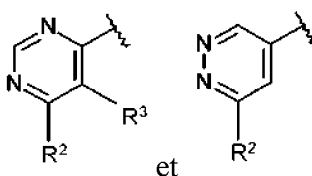


dans lequel

$R^2$  représente un alkyle en  $C_{1-7}$  ou un alcoxy en  $C_{1-7}$  ;

$R^3$  représente un hydrogène.

- 5 8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel Ar représente un groupe hétéroaryle à six chaînons, choisi parmi



dans lequel

10  $R^2$  représente un méthyle ou un méthoxy ;

$R^3$  représente un hydrogène.

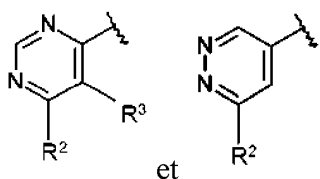
9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

$R^1$  représente un halogène ;

15 m représente 1 ou 2 ;

n représente 1, 2 ou 3 ;

Ar représente un groupe hétéroaryle à six chaînons, choisi parmi



dans lequel

20  $R^2$  représente un alkyle en  $C_{1-7}$  ou un alcoxy en  $C_{1-7}$  ;

$R^3$  représente un hydrogène.

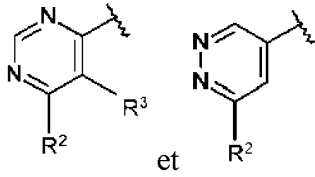
10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel :

$R^1$  représente un fluor ou un chlore,

m représente 1 ou 2 ;

n représente 1, 2 ou 3 ;

Ar représente un groupe hétéroaryle à six chaînons, choisi parmi



5 dans lequel

R<sup>2</sup> représente un méthyle ou un méthoxy ;

R<sup>3</sup> représente un hydrogène.

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

10 la (R)-7-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

la (S)-7-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

la (R)-7-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

15 la (S)-7-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

20 la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

la (R)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

25 la (R)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

30 la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxypyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

- la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 5 la (S)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 10 la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 15 la (R)-8-(2,4-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(2,4-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(2,3-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 20 la (S)-8-(2,3-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 25 la (S)-8-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(2-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(2-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 30 la (R)-7-(4-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (S)-7-(4-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

- la (R)-7-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (S)-7-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- 5 la (R)-8-(2-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(2-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 10 la (R)-8-(2,3-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(2,3-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-7-(3,5-dichlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- 15 la (S)-7-(3,5-dichlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (R)-8-(2,4-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(2,4-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 20 la (R)-7-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (S)-7-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- 25 la (R)-8-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 30 la (S)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(4-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;



- la (S)-8-(4-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-7-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- 5 la (S)-7-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (R)-8-(3,5-dichlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(3,5-dichlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 10 la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- 15 la (R)-8-(3,4-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(3,4-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 20 la (S)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 25 la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-9-(4-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azépin-2-amine ;
- 30 la (S)-9-(4-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azépin-2-amine ;
- la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-9-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azépin-2-amine ;

- la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-9-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azépin-2-amine ;
- la (R)-9-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azépin-2-amine ;
- 5 la (S)-9-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azépin-2-amine ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celles-ci.
- 10 12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, choisi parmi :
- la (R)-7-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (S)-7-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- 15 la (R)-7-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (S)-7-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- 20 la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;
- la (R)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 25 la (S)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (R)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- 30 la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;
- la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-

trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (R)-8-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-8-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (R)-8-(4-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-8-(4-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (R)-8-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-8-(3-chlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (R)-8-(3,5-dichlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-8-(3,5-dichlorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (R)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (R)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (R)-7-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

la (S)-7-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine ;

la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;

la (R)-8-(3,4-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-

azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ; et  
la (S)-8-(3,4-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-  
azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine ;  
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celles-ci.

5 13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-7-(3,5-  
difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-  
6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine.

10 14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (S)-7-(3,5-difluorophénoxy)-  
N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-  
pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine.

15 15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-7-(3-chloro-5-  
fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-  
6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine.

20 16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-  
méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-  
dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine.

17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (S)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-  
méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-  
dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine.

25 18. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-8-(3-chloro-5-  
fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthoxy-pyridazin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-  
5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine.

30 19. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel  
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-7-(4-chlorophénoxy)-N-

((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine.

20. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-8-(2,3-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine.

21. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine.

22. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (S)-8-(3,5-difluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine.

23. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-amine.

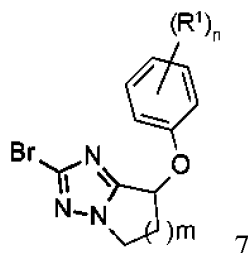
24. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-8-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine.

25. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,3,4-trifluorophénoxy)-5,6,7,8-tétrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amine.

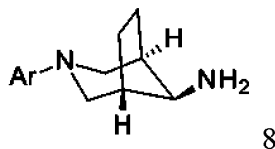
26. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-9-(2,3,4-trifluorophénoxy)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azépin-2-amine.

27. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, lequel composé est la (R)-9-(3-chloro-5-fluorophénoxy)-N-((1R,5S,8s)-3-(6-méthylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azépin-2-amine.

- 5 28. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comprenant la réaction d'un composé 7



avec une amine 8



- 10 dans lequel Ar, R<sup>1</sup>, n et m sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour former ledit composé de formule (I), et si souhaité, la conversion des composés obtenus en un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

- 15 29. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation comme substance thérapeutiquement active.

30. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 20 31. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans le traitement thérapeutique et/ou prophylactique de la maladie d'Alzheimer, d'une angiopathie amyloïde cérébrale, d'une synaptopathie cochléaire, d'une perte auditive, d'une hémorragie cérébrale héréditaire avec amylose de type hollandais, d'une démence multi-infarctus, d'une démence

pugilistique ou du syndrome de Down.