

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 janvier 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/003854 A2

- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001123
- (22) Date de dépôt international : 3 juillet 2007 (03.07.2007)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0606010 3 juillet 2006 (03.07.2006) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : EL-AH-
MAD, Youssef [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département
Brevets Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160
Antony (FR). PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o
Sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20, av-
enue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
- (74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel;
Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

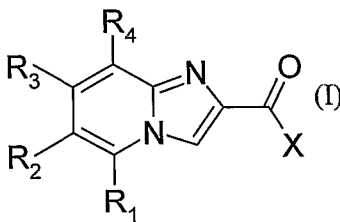
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: DERIVATIVES OF 2-BENZOYL-IMIDAZOPYRIDINES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF
SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 2-BENZOYL-IMIDAZOPYRIDINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THE-
RAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to derivatives having general formula (I),
in which: X represents an optionally substituted phenyl group; R₁ represents a
hydrogen atom, a halogen, an optionally substituted (C₁-C₆)alkoxy group, an
optionally substituted (C₁-C₆)alkyl group, a (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl group,
a (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkoxy group, a hydroxy, an amino; R₂ represents
a hydrogen atom, an optionally substituted (C₁-C₆)alkyl group, an optionally
substituted (C₁-C₆)alkoxy group, a (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl group, a
(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkoxy group, a (C₂-C₆)alkenyl group, a (C₂-C₆)alkynyl
group, a -CO-R₅ group, a -CO-NR₆R₇ group, a -CO-O-R₈group, a -NR₉-CO-R₁₀ group,

a -NR₁₁R₁₂group, a halogen atom, a cyano group or an optionally substituted phenyl group; R₃ represents a hydrogen atom, a (C₁-
C₆)alkyl group or a halogen atom; and R₄ represents a hydrogen atom or a halogen atom, said derivatives taking the form of a base
or an acid addition salt. The invention also relates to the preparation method thereof and to the use of same in therapeutics.

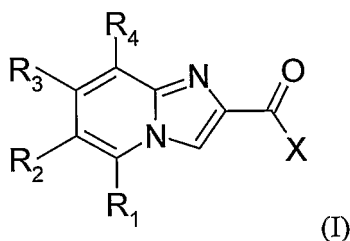
(57) Abrégé : L'invention concerne les dérivés de formule générale (I) dans laquelle : X représente un groupe phényle éventuelle-
ment substitué, R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué, un groupe (C₁-
C₆)alkyle éventuellement substitué, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, un hy-
droxy, un amino; R₂ représente l'un des groupes suivants : un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué,
un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-
C₆)alcoxy, un groupe (C₂-C₆)alcényle, un groupe (C₂-C₆)alcynyle, un groupe -CO-R₅ un groupe -CO-NR₆R₇ un groupe -CO-O-R₈
un groupe -NR₉-CO-R₁₀ un groupe -NR₁₁R₁₂un atome d'halogène, un groupe cyano, un groupe phényle éventuellement substitué;
R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle ou un atome d'halogène, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un
atome d'halogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2008/003854 A2

DÉRIVÉS DE 2-BENZOYL-IMIDAZOPYRIDINES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés de 2-benzoyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine, à
5 leur préparation et à leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de
maladies impliquant les récepteurs nucléaires Nurr-1 aussi appelés NR4A2, NOT, TINUR, RNR-1,
et HZF3.

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



10 dans laquelle :

X représente :

- . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, hydroxy, amino, NRaRb ;

15

R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, un hydroxy, un amino; le groupe (C₁-C₆)alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes halogènes, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alcoxy et le groupe (C₁-C₆)alcoxy pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes halogène, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alcoxy;

20

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, hydroxy, amino, NRaRb,
- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, hydroxy, amino, NRaRb,
- . un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle,
- . un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy,
- . un groupe (C₂-C₆)alcényle,
- . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
- . un groupe -CO-R₅
- . un groupe -CO-NR₆R₇

30

- . un groupe -CO-O-R₈
 - . un groupe -NR₉-CO-R₁₀
 - . un groupe -NR₁₁R₁₂
 - . un atome d'halogène,
- 5 . un groupe cyano,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes halogène, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, amino, NRaRb, CO-R₅, le groupe (C₁-C₆)alkyle étant éventuellement substitué
- 10 par un groupe hydroxy,
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un atome d'halogène, ou un groupe hydroxy,
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,
- R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- 15 R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- 20 R₁₁ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- R₁₂ représente un hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- R₁₁ et R₁₂ peuvent former avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- Ra représente un (C₁-C₆)alkyle
- 25 Rb représente un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle
- l'un au moins des substituants R₁, R₂, R₃ et R₄ n'est pas un hydrogène
- à l'exception du composé où X est un phényle, R₃ est méthyle et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ;
- du composé où X est un phényle, R₂ est chlore ou méthoxy et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ;
- du composé où X est un p-tolyle, R₂ est un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; du
- 30 composé où X est un p-chlorophényle, R₁ est un chlore ou un méthoxy ou un méthyle, et R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; du composé où X est un p-chlorophényle, R₂ est un chlore et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; du composé où X est un p-chlorophényle, R₂ est un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; du composé où X est un p-chlorophényle, R₄ est un méthyle, et R₁, R₂ et R₃ sont des hydrogènes ; du composé où X est un p-chlorophényle, R₃ est un méthyle et R₁, R₂ et R₄
- 35 sont des hydrogènes ; et du composé où X est un p-chlorophényle, R₁ et R₃ sont des méthyles et R₂ et R₄ sont des hydrogènes,
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

5 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :

R₁, R₃ et R₄ sont des atomes d'hydrogène
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

10 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un second groupe de composés est constitué des composés pour lesquels X est un groupe phényle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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.

15 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.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

20 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 (C₁-C₆)alkyle : un groupe aliphatique de 1 à 6 carbones saturé, linéaire, ramifié ou cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle etc ;
- 25 - un groupe (C₂-C₆)alcényle : un groupe aliphatique de 2 à 6 carbones mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;
- un groupe (C₁-C₆)alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe (C₂-C₆)alcynyle : un groupe aliphatique de 2 à 6 carbones mono- ou poly-
- 30 insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations acétyléniques ;

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

(6-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son chlorhydrate (1:1)

Phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone et son chlorhydrate (1:1)

35 Phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone

Phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone et son bromhydrate (1 : 1)

[6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone et son bromhydrate

(1 : 1)

[6-(Hydroxyméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(2-méthylphényl)méthanonePhényl(6-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone5 [5-(2-Méthoxyéthoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone*N*-(2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)acétamide(6-Isopropénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone2-Benzoyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide2-Benzoyl-*N*-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide10 Phényl(6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone(6-Ethylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone(6-Fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone(6,8-dichloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son chlorhydrate (1 : 1)(7-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone15 (6-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone(5-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbonitrile(5-Aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide20 (6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son bromhydrate (1 : 1)(7-hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son bromhydrate (1 : 1)(6,8-difluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son bromhydrate (1 : 1)2-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxylate de méthyle et son bromhydrate (1 : 1)[6-(1-Ethoxypropyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone25 1-(2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)éthanone2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbaldéhyde(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-méthylphényl)méthanone(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(4-méthylphényl)méthanone(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-fluorophényl)méthanone30 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(4-fluorophényl)méthanone(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3,5-difluorophényl)méthanone(5-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone(6-Bromo-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-chlorophényl)méthanone35 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3,4-difluorophényl)méthanone[6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone et son hexafluorophosphate (1 : 1)

- {6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}(phényl)méthanone
 {6-[4-(Hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}(phényl)méthanone
 {6-[2-(Hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}(phényl)méthanone
 3-(2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)benzaldéhyde
 5 (5,6-Diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé décrit dans le schéma 1.

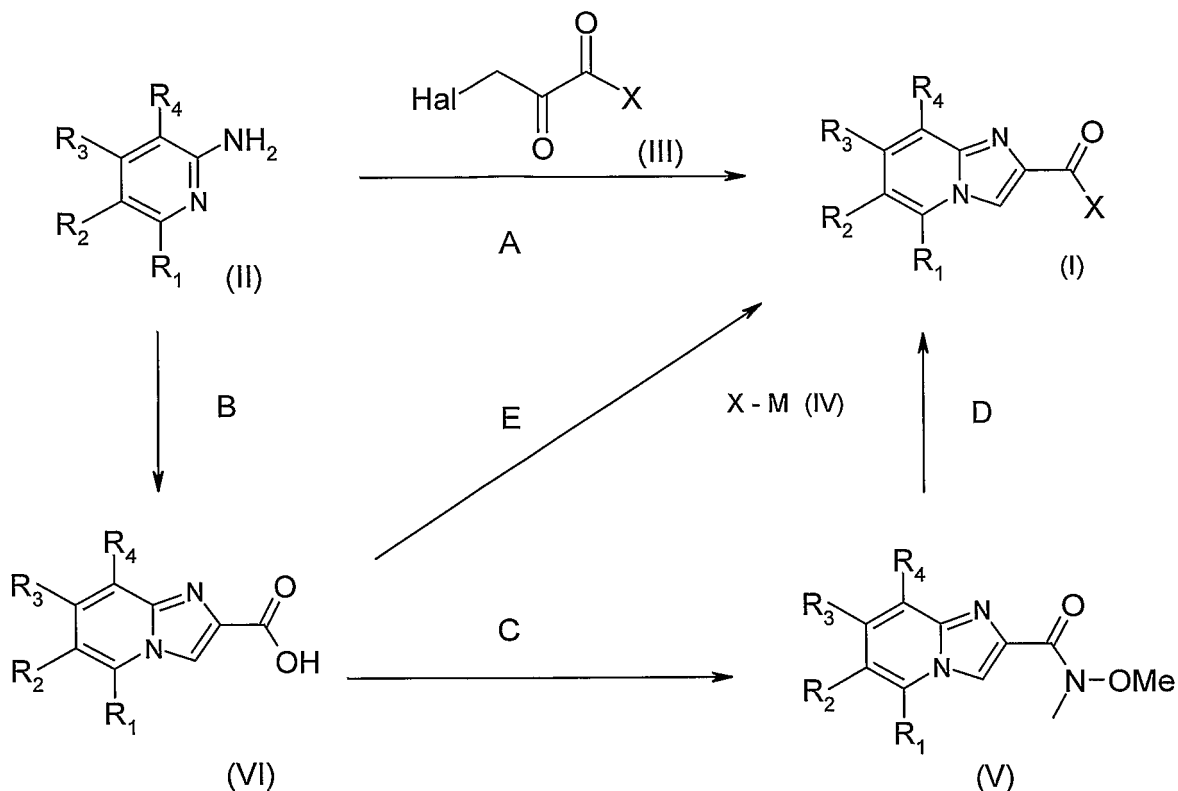


Schéma 1

- 10 La voie A consiste à préparer les 2-amino-pyridines de formule (II) selon les méthodes connues de l'homme du métier et à former le cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par condensation sur un dérivé de 1-aryl-propane-1,2-dione (III) dans lequel Hal représente un halogène par exemple selon la méthode décrite par J-J. Bourguignon et coll. dans Aust. J. Chem.1997, 50, 719-725.

- La seconde voie de synthèse B, C, D consiste à faire réagir un dérivé organométallique de
 15 formule générale (IV) dans laquelle X est défini comme ci-dessus et M représente un atome de lithium ou un groupe Mg-Hal sur un amide de Weinreb de formule (V) dont les fonctions réactives sont éventuellement protégées, selon des méthodes connues de l'homme du métier telles que décrites dans Nahm, S.; Weinreb, S. M., Tetrahedron Letters (1981), 22(39), 3815-18 et dans Sibi,
 M.P. Organic Preparations and Procedures Int. 1993, 25, 15-40. L'amide de Weinreb de formule
 20 (V) est obtenu par couplage du dérivé acide de formule (VI) ou de l'un de ses dérivés réactifs avec une N,O-dialkylamine selon les méthodes décrites dans les références ci-dessus.

Le couplage peut être réalisé en présence d'un agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU et d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou la pyridine, dans un solvant inerte tel que le THF, le DMF ou le dichlorométhane. Alternativement on peut faire réagir la N,O-dialkylamine avec un ester de l'acide de formule (VI) en présence d'un
5 catalyseur tel que le triméthylaluminium (Levitt. J. I.; Turos. E.; Weinreb. S. M. Synth. Commun. 1982, 12, 989.).

On peut également selon une troisième voie de synthèse (B, E) faire réagir le dérivé organométallique de formule générale (IV) défini comme ci-dessus sur un acide imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique de formule générale (VI) dans lequel R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis
10 comme précédemment ou un de ses sels ou dérivés réactifs tels que ester, halogénure d'acide, anhydride ou amide selon des méthodes connues de l'homme du métier, telles que décrites dans J. March, Advanced Organic Chemistry (Wiley, 5th Ed. 2001) p 567 et 1213 ou dans les références citées. Dans cette troisième voie de synthèse (B, E), on peut également faire réagir sur un dérivé réactif de l'acide imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique de formule générale (VI) tel qu'un
15 anhydride mixte (qui peut être généré *in situ*), un dérivé organométallique de formule générale (IV) dans laquelle X est défini comme ci-dessus et M représente un groupe acide ou ester boronique en présence d'un catalyseur au palladium tel que le tétrakistriphénylphosphine palladium.

Les produits de formule (I), et leurs précurseurs de formule (II) ou (VI), peuvent être
20 soumis, si désiré et si nécessaire, pour obtenir des produits de formule (I) ou être transformés en d'autres produits de formule (I), à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
- b) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
- 25 c) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- d) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
- e) une réaction de transformation des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool par réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
- f) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
- 30 g) une réaction de deshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle
- h) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe alcényle ou alkyle
- i) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé halogéné et d'un dérivé organométallique tel que stannique ou boronique pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyle ou aryle,
- 35 j) une réaction de réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire
- k) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un groupe amino secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation

- l) une réaction de protection des fonctions réactives,
m) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
n) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le
5 sel correspondant,
o) une réaction de dédoublement des formes racémiques en énantiomères, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans le schéma 1, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation
10 n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

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
15 numéros des exemples renvoient à ceux donnés dans les tableaux ci-après, qui illustrent les structures chimiques et les caractéristiques spectroscopiques de quelques composés selon l'invention.

Exemple 1 : Chlorhydrate (1:1) de (6-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

1.1 (6-Méthylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

20 A une solution de 454 mg de 3-bromo-1-phényl-propane-1,2-dione dans 1 mL de méthanol on ajoute goutte à goutte à 4°C une solution de 179 mg de 2-amino-5-méthyl pyridine dans 4 mL de méthanol. Le mélange réactionnel est agité 15 heures à 4°C puis porté au reflux pendant 2 heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est repris dans du dichlorométhane et alcalinisé par une solution normale de soude. La phase aqueuse basique est extraite par du
25 dichlorométhane et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de 20 g de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 85/15 puis 65/35. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 120 mg de (6-
30 méthyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) phényl méthanone sous la forme d'un solide beige.
Spectre de masse (IE) : m/z 236 (pic de base) : [M⁺], m/z 208 : M⁺- [CO].

1.2 Chlorhydrate (1:1) de (6-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

120 mg de (6-méthyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) phényl méthanone sont repris dans 2 mL d'éthanol et la solution est traitée par 1,5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le
35 dioxanne puis par 2 mL d'éther diéthylique. Les cristaux obtenus sont filtrés et lavés par de l'éther

diéthylique puis séchés. On obtient 77 mg de chlorhydrate (1:1) de (6-méthyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl) phényl méthanone sous la forme d'un solide beige.

Exemple 2 : Chlorhydrate (1:1) de phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone

5 2.1 Bromhydrate (1:1) de phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone

A une solution de 0,324 g de 2-amino-5-trifluorométhylpyridine dans 4 mL de DMF refroidie à 4°C on ajoute goutte à goutte une solution de 0,65 g de 3-bromo-1-phénylpropane-1,2-dione dans 11 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité 16 heures à 4°C. Le précipité est filtré et lavé par de l'éther diéthylique puis séché. On obtient 0,32 g de bromhydrate (1:1) de phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,91 (d, J = 14,5 Hz, 1H) ; 5,14 (d, J = 14,5 Hz, 1H) ; 7,27 (m, 1H) ; 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,32 (m, 1H) ; 8,48 (m, 1H) ; 8,96 (s, 1H) ; 11,3 (s, 1H) (toutes les absorptions sont larges).

Spectre de masse (IE) : m/z 290 : [M⁺], m/z 203 (pic de base) : [M⁺]-COPh

15 Spectre IR (KBr) : 3101; 2989; 1703; 1674; 1583; 1327; 1186; 1126; 1095; 1075; 934; 836; 723 & 692 cm⁻¹

2.2 Phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone

0,32 g de bromhydrate (1:1) de phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone sont placés en suspension dans 10 mL d'éthanol et le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par 10 mL de dichlorométhane et 3 mL de solution aqueuse de soude normale. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 220 mg de phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone sous la forme d'un solide jaune.

25 Spectre de masse (IE) : m/z 290 : [M⁺] (pic de base), m/z 261 : [M-CO]⁺.

2.3 Chlorhydrate (1:1) de phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone

120 mg de phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone sont repris dans 2 mL de méthanol et la solution est traitée par 2 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxanne puis par 2 mL d'éther diéthylique. La solution est agitée 16 heures à température ambiante puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est séché pour donner 85 mg de chlorhydrate (1:1) de phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone sous la forme d'un solide beige.

Exemple 3 : Bromhydrate (1:1) de [6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone

A une solution de 0,2 g de 2-(6-amino-pyridin-3-yl)-propan-2-ol dans 10 mL de diglyme, on ajoute une solution de 0,358 g de 3-bromo-1-phénylpropane-1,2-dione dans 5 mL de THF. Le mélange réactionnel est agité 15 h à 4°C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange
5 de dichlorométhane et de méthanol 98/2. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec pour donner 60 mg de bromhydrate (1:1) de [6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone sous la forme d'un solide jaune-paille.

Exemple 4 : [6-(Hydroxyméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone

A une solution de 0,12 g de 5-hydroxyméthyl-pyridine dans 5 mL de DME, on ajoute une solution
10 de 0,7 g de 3-bromo-1-phénylpropane-1,2-dione dans 5 mL de DME. Le mélange réactionnel est agité 15 h à 20°C puis chauffé au reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 mL de solution saturée de bicarbonate de sodium et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 mL d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées et concentrées à sec. Le résidu est
15 chromatographié sur une cartouche de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 90/10. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 33 mg de [6-(hydroxyméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone sous la forme d'un solide beige.

Exemple 5 : (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(2-méthylphényl)méthanone

20 A une solution de 0,144 g de *N*-méthoxy *N*-méthyl 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 3 mL de THF refroidie à -4°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,5 mL de solution de chlorure de 2-méthylphénylmagnésium 2M dans l'éther éthylique. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à -4°C. On ajoute 3 mL d'acide chlorhydrique 1N, 8 mL d'eau et 40 mL d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée,
25 évaporée à sec sous pression réduite, puis purifiée sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 90/10 en volume. Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 0,034 g de (6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(2-méthylphényl)méthanone sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 6 : Phényl(6-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone

30 Dans un tube à microondes de 20 mL on charge 0,391 g de (6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone, 0,237 g d'acide phénylboronique, 45 mg de tétrakis(triphénylphosphine)-palladium, 4 mL de solution aqueuse 2M de carbonate de sodium, 6 mL d'acétonitrile et 6 mL de toluène. Le mélange est agité 20 minutes dans un appareil à microondes réglé sur 150°C. Après

refroidissement, la phase organique est séparée, séchée et évaporée. Le résidu est repris par un mélange de dichlorométhane et de pentane. Le solide est filtré et puis purifié par trituration dans du méthanol pour donner 0,16 g de phényl(6-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone sous la forme d'un solide écru.

5 Exemple 7 : [5-(2-méthoxyéthoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone

A 800 μ L de solution 2,5 M de n-butyllithium dans l'hexane, on ajoute 1,2 mL de 2 méthoxyéthanol sec puis laisse revenir à 20°C. On ajoute 150 mg de (5-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et chauffe 20 minutes à 120° dans un appareil à microondes. Le mélange réactionnel refroidi est repris par 50 mL d'eau et 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est réextraite 2 fois par 20 mL d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées
10 par 50 mL de saumure, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/5. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner, après concrétion à l'éther éthylique, 36 mg de [5-(2-
15 méthoxyéthoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone sous la forme d'un solide rosé.

Exemple 8 : *N*-(2-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)acétamide

8.1 (6-Nitroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

A une solution de 0,48 g de 3-bromo-1-phénylpropane-1,2-dione dans un mélange de 3 mL de THF et 0,5 mL d'éthanol on ajoute 0,25 g de 2-amino-5-nitropyridine. Le mélange réactionnel est
20 chauffé 15 minutes à 160° dans un appareil à microondes. Le solide formé est séparé, repris dans 3 mL d'éthanol et chauffé au reflux pendant 6 heures. Après évaporation du solvant le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et une solution de soude diluée. La phase organique est lavée à l'eau et séchée puis évaporée pour donner 0,42 g de (6-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone sous la forme d'un solide marron, utilisé sans autre purification.

25 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,60 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,71 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,88 (d large, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; 8,06 (dd, $J = 2,5$ et 10,0 Hz, 1H) ; 8,30 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,84 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H) ; 9,94 (dd, $J = 1,0$ et 2,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (IC) : m/z 268 (pic de base), $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 285 : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

8.2 (6-Aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

30 0,42 g de 2-benzoyl-6-nitro-imidazo[1,2-*a*]pyridine dans 20 mL d'éthanol bouillant sont traités par 10 mL de solution 0,5 N de soude et 2,77 g de dithionite de sodium. Après 10 minutes à 80°C le milieu réactionnel est refroidi, filtré et concentré à sec pour donner la (6-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone brute utilisée sans autre purification.

8.3 *N*-(2-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)acétamide

La (6-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone est dissoute dans 7 mL d'acide acétique et traitée par 0,8 mL d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures, refroidi, filtré et concentré à sec. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et
5 une solution saturée d'hydrogènocarbonate de sodium. La phase organique est lavée et concentrée et le produit obtenu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/5. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées pour donner 150 mg de *N*-(2-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)acétamide en mélange avec la *N*-(3-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)acétamide. Les deux isomères sont
10 séparés par LC/MS préparative de façon à donner 54 mg de *N*-(2-benzoyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-acétamide purifiée sous la forme d'un solide beige.

Exemple 9 : (6-Isopropénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

300 mg de bromhydrate (1:1) de [6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone sont repris dans un mélange de 100 mL de dichlorométhane et 30 mL de
15 solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, séchée et concentrée à sec pour donner 190 mg de [6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone que l'on dissout dans 5 mL de xylène et porte au reflux pendant 2 heures après addition de 6,5 mg d'acide paratoluènesulfonique. Après 16 heures à 20°C et évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur une cartouche de 6 g de silice en éluant par un mélange
20 de dichlorométhane et de méthanol 95/5. Les fractions contenant le produit attendu sont évaporées à sec et le résidu trituré dans de l'éther éthylique pour donner 60 mg de (6-isopropénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone sous la forme d'un solide jaune pâle.

Exemple 10 : 2-Benzoyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide

10.1 Bromhydrate (1:1) de l'acide 2-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxylique

25 A une suspension de 0,33 g d'acide 6-aminonicotinique dans 5 mL de THF et 3 mL d'éthanol on ajoute une solution de 0,654 g de 3-bromo-1-phényl-propane-1,2-dione dans 2 mL de THF. Le mélange réactionnel est agité à 45° pendant 16 heures et 24 heures à 20°C puis évaporé à sec. Le résidu est repris par du dichlorométhane et le solide est filtré et lavé au dichlorométhane pour donner 0,78 g de bromhydrate de l'acide 2-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxylique sous la
30 forme d'un solide jaune.

10.2 2-Benzoyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide

Une solution de 0,21 g de bromhydrate de l'acide 2-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxylique, 0,35 g de chlorhydrate d'EDCI et 0,294 g d'HOBT dans 7 mL de DMF est agitée 30 minutes à 20°C puis on ajoute 1 mL de solution 1 M de diméthylamine dans le THF et agite 2

heures à 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec puis repris par 100 mL d'eau et 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, séchée et évaporée. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur une colonne de 20 g de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 99/1. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et
5 concentrées sous vide pour donner 40 mg de 2-benzoyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

Exemple 11 : 2-Benzoyl-*N*-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide

En opérant comme dans l'exemple 10, en remplaçant la diméthylamine par la méthylamine, on obtient 29 mg de 2-benzoyl-*N*-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide sous la forme d'une
10 poudre écrue.

Exemple 12 : Phényl(6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone

Un mélange de 0,4 g de (6-iodolimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone, 120 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), 336 µL de tributylvinylétain et 20 mL de DMF est chauffé 5 minutes à 130°C dans un appareil à microondes puis de nouveau 5 minutes à 130°C
15 après ajout de 70 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 200 µL de tributylvinylétain. Le mélange réactionnel est concentré à sec, repris dans 50 mL d'eau et extrait par deux fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et
20 d'acétate d'éthyle (gradient de 10 à 30 %). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 0,13 g de phényl(6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone sous la forme d'un solide jaune.

Exemple 13 : (6-Éthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

Une solution de 80 mg de phényl(6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone dans 20
25 mL de méthanol, est hydrogénée pendant 45 minutes à 45°C sous 1 bar d'hydrogène en présence de 34 mg de palladium à 10 % sur charbon. Le produit est chromatographié sur silice en éluant par un gradient de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour donner 15 mg de (6-éthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone sous la forme d'un solide blanc.

Les intermédiaires décrits ci-dessous sont utiles à la préparation des composés de la présente
30 invention.

2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-propan-2-ol

A une solution de 0,7 g de 6-amino-nicotinate de méthyle dans 65 mL de THF, refroidie à

10°C et sous argon, on ajoute goutte à goutte 15 mL de solution 3 M de chlorure de méthylmagnésium dans le THF. Le mélange réactionnel est agité 15 h en laissant remonter la température à 20°C, puis refroidi de nouveau dans un bain de glace. On ajoute lentement 100 mL de solution saturée de chlorure d'ammonium puis 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et concentrée à sec. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré et séché pour donner 0,4 g de 2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-propan-2-ol sous la forme d'un solide jaune pâle.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,36 (s, 6H) ; 4,82 (s, 1H) ; 5,67 (s large, 2H) ; 6,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,42 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

10 Spectre de masse (IE) : m/z 152 : [M+], m/z 137 : [M+]-CH₃ (pic de base)

1-[6-(2,5-Diméthylpyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol

A une solution de 2 g de 5-bromo-2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-pyridine dans 30 mL de tert-butyl-méthyléther refroidie à -78°C on ajoute lentement sous argon 3,3 mL d'une solution 2,5 M de butyllithium dans l'hexane puis agite 40 minutes vers -70°C avant d'ajouter une solution de 0,5 g de propionaldéhyde dans 5 mL de tert-butyl-méthyléther. On agite 30 minutes vers -70°C puis ajoute lentement 20 mL d'eau et laisse revenir à 20°C. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 100 mL d'acétate d'éthyle et les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur une cartouche de 70 g de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 80/20. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous vide pour donner 1,07 g de 1-[6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol sous la forme d'une huile jaune.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,69 (m, 2H) ; 2,02 (s, 6H) ; 4,60 (m, 1H) ; 5,37 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 5,78 (s, 2H) ; 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,89 (dd, J = 2,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

25 Spectre de masse (IE) : m/z=230 [M]⁺ (pic de base) m/z=215 [M - CH₃]⁺.

2-amino-5-(1-éthoxypropyl)pyridine

A une solution de 1,07 g de 1-[6-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol dans 20 mL d'éthanol chauffée à 80°C, on ajoute une solution de 1,94 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 1,6 mL d'eau et agite 24 heures à 80°C. Après refroidissement à température ambiante le milieu réactionnel est filtré et concentré à sec. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur une colonne de 100 g de silice en éluant par 400 mL de dichlorométhane puis 300 mL d'acétate d'éthyle puis par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/5. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous vide pour donner 0,186 g de 2-amino-5-(1-éthoxypropyl)pyridine sous la forme d'une huile brune.

35 Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 1,53 (m, 1H) ; 1,70 (m, 1H) ; 3,24 (q partiellement masqué, J = 7,0 Hz, 2H) ; 4,02 (t, J = 7,0 Hz, 1H) ;

6,48 (m large, 2H) ; 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,47 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z=180 [M]⁺, m/z=151 [M - C₂H₅]⁺, m/z=123 [m/z=151 - C₂H₄]⁺, m/z=77 [C₆H₅]⁺ (pic de base).

5 **6-Aminopyridine-3-carboxaldéhyde**

A une suspension de 1 g de 6-aminopyridine-3-carbonitrile dans 20 mL de toluène refroidie à -78°C on ajoute goutte à goutte 15 mL d'une solution 1,2 M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -78°C puis en laissant lentement remonter à 20°C. Après avoir refroidi à nouveau à -78°C on ajoute lentement 6
10 mL d'eau et agite pendant 1 heure à -78°C. Le milieu réactionnel est agité 16 heures à 20°C, traité par 20 mL d'acide chlorhydrique 2,5 N, agité 20 minutes, alcalinisé par addition de soude concentrée et extrait 3 fois par 100 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 40 mL d'acétate d'éthyle et 40 mL de solution saturée de bisulfite de sodium. La phase aqueuse est lavée 2 fois par 40 mL
15 d'acétate d'éthyle, alcalinisée vers pH 14 par addition de soude concentrée et extraite 3 fois par 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 200 mg 6-aminopyridine-3-carboxaldéhyde brut sous la forme d'une poudre jaune qui est utilisée sans autre purification.

Acide 6-bromo-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

20 A une solution de 0,283 g de 6-bromo-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 2 mL d'éthanol, on ajoute 1 mL d'hydroxyde de sodium 1 N. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est acidifié avec l'acide acétique. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide pour donner 0,195 g de l'acide 6-bromo-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide
25 blanc.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,77 (s, 3H) ; de 7,46 à 7,53 (m, 2H) ; 8,42 (s, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z 254 (pic de base) : [M+.⁺], m/z 210 : [M+.⁺]-CO₂H, m/z 170 : 210-C₂H_N

***N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

30 A une solution de 0,784 g de l'acide 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 12 mL de dichlorométhane, on ajoute 1,67 mL de triéthylamine, 1,53 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 1,08 g de 1-hydroxybenzotriazole. Le mélange réactionnel est agité 20 minutes à la température ambiante. On ajoute 0,39 g de chlorhydrate de *N*-*O*-diméthyl-hydroxylamine. Le mélange réactionnel est agité 4 heures à température ambiante. On
35 ajoute 60 mL de dichlorométhane et 30 mL d'eau. Après décantation, la phase organique est

séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée à sec sous pression réduite, puis purifiée sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/05 en volume. Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 0,6 g de *N*-méthoxy *N*-méthyl 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la

5 forme d'un solide blanc.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,42 (s large, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 7,37 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Spectre de masse (LCMS) : m/z 240 : [M+H]⁺.

***N*-méthoxy-*N*-méthyl-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

10 Le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide est préparé selon le mode opératoire décrit ci-dessus à partir de l'acide 5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,64 (s, 3H) ; 3,47 (s large, 3H) ; 3,77 (s, 3H) ; 6,85 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 7,30 (dd, J = 7,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,51 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 8,21 (s, 1H).

15 Spectre de masse (IE) : m/z 219 : [M+.⁺], m/z 188 : [M+.⁺]-OCH₃ , m/z 159 (pic de base) : [M+.⁺]-C₂H₆NO.

***N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-bromo-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

Le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-bromo-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide est préparé selon le mode opératoire décrit ci-dessus à partir de l'acide 6-bromo-5-méthyl-

20 imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,77 (s, 3H) ; 3,45 (s large, 3H) ; 3,77 (s, 3H) ; de 7,48 à 7,53 (m, 2H) ; 8,33 (s, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z 297 : [M⁺], m/z 266 : [M⁺]-OMe , m/z 237 (pic de base) : [M⁺]-C₂H₆NO.

***N,N*-diméthyl-6-nitro-pyridine-3-amine**

25 A une solution de 1 g de 5-bromo-2-nitropyridine dans 5 mL d'éthanol on ajoute 6 mL de solution 2 M de diméthylamine dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est chauffé 2 heures à 140°C dans un appareil à microondes. Après refroidissement, le solide formé est séparé et lavé à l'éther éthylique pour donner 850 mg de *N,N*-diméthyl-6-nitro-pyridine-3-amine sous la

30 forme d'un solide jaune.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,12 (s, 6H) ; 7,21 (dd, J = 3,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 8,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 8,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

Spectre de masse (IE) : m/z 167 (pic de base) : [M⁺], m/z 137 : [M⁺]-NO , m/z 121: [M+.⁺]-NO₂.

5-Diméthylaminopyridine-2-amine

La *N,N*-diméthyl-6-nitro-pyridine-3-amine obtenue ci-dessus est reprise dans 25 mL d'éthanol. Après ajout de 4,8 g de chlorure stanneux, le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 30 minutes puis concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol ammoniacal 90/10. Les fractions

5 contenant le produit attendu sont réunies et concentrées pour donner 750 mg de 5-diméthylaminopyridine-2-amine sous la forme d'un solide pâteux jaune.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,80 (s, 6H) ; 6,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H) ; 7,32 (s large, 2H) ; 7,83 (dd, J = 3,0 et 9,5 Hz, 1H)

Spectre de masse (IE) : m/z 137 (pic de base) : [M+], m/z 122 : [M+]-CH₃.

10 6-Diméthylaminoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,2 g de 5-diméthylaminopyridine-2-amine dans 3 mL de DME on ajoute 215 μ L de bromopyruvate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 16 heures puis, après ajout de 3 mL d'éthanol, pendant 16 heures au reflux et enfin concentré sous

15 pression réduite. Le résidu est filtré sur une cartouche de 15 g de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et lavées par par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 76 mg de 6-diméthylaminoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une huile verte utilisée telle quelle dans la suite de la synthèse.

20 Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques (tableau 1) et les caractéristiques spectroscopiques (tableau 2) de quelques exemples de composés selon l'invention.

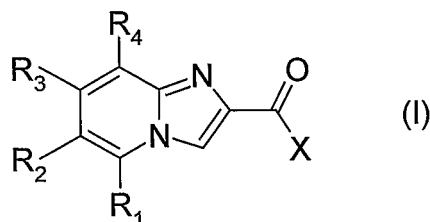
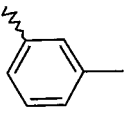
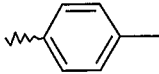
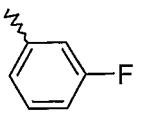
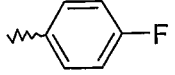


Tableau 1

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Sel
1	H	Me	H	H	Ph	HCl
2	H	~CF ₃	H	H	Ph	HCl
3	H	~CMe ₂ OH	H	H	Ph	HBr
4	H	~CH ₂ OH	H	H	Ph	
5	H	Cl	H	H		

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Sel
6	H	Ph	H	H	Ph	
7	2-Méthoxy-éthoxy	H	H	H	Ph	
8	H	~NHCOMe	H	H	Ph	
9	H	~CMe=CH ₂	H	H	Ph	
10	H	~CONMe ₂	H	H	Ph	
11	H	~CONHMe	H	H	Ph	
12	H	~CH=CH ₂	H	H	Ph	
13	H	~CH ₂ CH ₃	H	H	Ph	
14	H	F	H	H	Ph	
15	H	Cl	H	Cl	Ph	HCl
16	H	H	Cl	H	Ph	
17	H	Br	H	H	Ph	
18	Br	H	H	H	Ph	
19	H	~CN	H	H	Ph	
20	NH ₂	H	H	H	Ph	
21	H	~CONH ₂	H	H	Ph	
22	H	I	H	H	Ph	HBr
23	H	H	OH	H	Ph	HBr
24	H	F	H	F	Ph	HBr
25	H	~CO ₂ Me	H	H	Ph	HBr
26	H	1-éthoxy-propyl	H	H	Ph	
27	H	~COMe	H	H	Ph	
28	H	~CH=O	H	H	Ph	
29	H	Cl	H	H		
30	H	Cl	H	H		
31	H	Cl	H	H		
32	H	Cl	H	H		

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Sel
33	H	Cl	H	H		
34	Me	H	H	H	Ph	
35	Me	Br	H	H	Ph	
36	H	Cl	H	H		
37	H	Cl	H	H		
38	H	~N(CH ₃) ₂	H	H	Ph	PF ₆
39	H		H	H	Ph	
40	H		H	H	Ph	
41	H		H	H	Ph	
42	H		H	H	Ph	
43	Me	Me	H	H	Ph	

Tableau 2

Composé	Caractérisations
1	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,40 (s, 3H) ; 7,65 (m, 3H) ; 7,77 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,18 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,57 (s large, 1H) ; 8,79 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 236 : [M⁺] (pic de base), m/z 208 : [M-CO]⁺.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3047; 2796; 1650; 1565; 1259; 1229; 917; 806; 727 & 702 cm⁻¹</p>
2	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : de 7,55 à 7,76 (m, 4H) ; 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,30 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,74 (s, 1H) ; 9,32 (s large, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 290 : [M⁺] (pic de base), m/z 261 : [M-CO]⁺.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3062; 2748; 1665; 1577; 1385; 1340; 1297; 1223; 1170; 1140; 1066; 916; 723 & 673 cm⁻¹.</p>

Composé	Caractérisations
3	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 1,50 (s, 6H) ; 7,60 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,67 à 7,74 (m, 3H) ; 8,23 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,71 (s large, 1H) ; 8,77 (s large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 280 (pic de base) : [M] ⁺ , m/z 265 : [M-CH ₃] ⁺ , m/z 105 : [PhCO] ⁺ Spectre IR (KBr) : 2975 ; 1657 ; 1596 ; 1558 ; 1286 ; 1180 ; 914 & 723 cm ⁻¹ .
4	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,54 (dd, J = 1,5 et 6,0 Hz, 2H) ; 5,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,32 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,57 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,64 à 7,70 (m, 2H) ; 8,32 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,53 (m large, 1H) ; 8,65 (d, J = 1,0 Hz, 1H). Spectre IR (KBr) : 3393; 1624; 1599; 1546; 1275; 1257; 1240; 1061; 899; 802; 725 & 694 cm ⁻¹ . Spectre de masse (IE) : m/z=252 [M] ⁺ (pic de base), m/z=223 [M - CHO] ⁺ , m/z=105 [PhCO] ⁺ , m/z=77 [C ₆ H ₅] ⁺ .
5	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,31 (s, 3H) ; de 7,29 à 7,39 (m, 2H) ; de 7,41 à 7,50 (m, 2H) ; 7,60 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H) ; 8,44 (s, 1H) ; 8,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 270 : [M] ⁺ , m/z 241 (pic de base) : [M-CO] ⁺ .
6	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,44 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,54 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,59 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,69 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,72 à 7,79 (m, 3H) ; 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,34 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,64 (s, 1H) ; 9,00 (s large, 1H). Spectre IR (KBr) : 1643; 1542; 1503; 1264; 893; 758; 716; 698 & 684 cm ⁻¹ . Spectre de masse (ES) : m/z=299 [MH] ⁺ (pic de base).
7	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 3,37 (s, 3H) ; 3,82 (m, 2H) ; 4,50 (m, 2H) ; 6,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,29 (s, 1H) ; 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H) (absorptions larges): Spectre de masse (IE) : m/z 296 (pic de base) : [M] ⁺ , m/z 238 : [M] ⁺ -CH ₃ O(CH ₂) ₂ , m/z 59 : CH ₃ O(CH ₂) ₂ ⁺ . Spectre IR (KBr) : 3182; 1643; 1543; 1344; 1271; 1237; 1126; 1024; 914; 853; 772; 731; 704 & 679 cm ⁻¹ .
8	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,11 (s, 3H) ; 7,28 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,56 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,66 (m, 2H) ; 8,30 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,73 (s 1H) ; 9,32 (s large, 1H) ; 10,2 (s large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 279 : [M] ⁺ , m/z 237 : [M] ⁺ -COCH ₃ , m/z 43 (pic de base) : COCH ₃ ⁺ . Spectre IR (KBr) : 3267; 1668; 1638; 1539; 1369; 1280; 1243; 1012; 894; 813 & 718 cm ⁻¹ .
9	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,15 (s, 3H) ; 5,25 (s large, 1H) ; 5,63 (s, 1H) ; 7,58 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,64 à 7,73 (m, 3H) ; 8,32 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,73 (s large, 1H). Spectre IR (KBr) : 1636; 1577; 1539; 1268; 1230; 897; 808 & 708 cm ⁻¹ Spectre de masse (IE) m/z=262 [M] ⁺ , m/z=233 [M - C ₂ H ₅] ⁺ , m/z=105 [C ₇ H ₅ O] ⁺ , m/z=77 [C ₆ H ₅] ⁺ (pic de base).
10	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 3,03 (s, 6H) ; 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,51 à 7,79 (m, 4H) ; 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,64 (s, 1H) ; 8,83 (s, 1H). Spectre IR (KBr) : 1647; 1617; 1496; 1398; 1281; 1241; 895 & 725 cm ⁻¹ . Spectre de masse (ES) : m/z=294 [MH] ⁺ (pic de base).
11	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 3H) ; de 7,52 à 7,73 (m, 3H) ; 7,78 (m, 2H) ; 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,64 (m, 1H) ; 8,74 (s, 1H) ; 9,16 (s, 1H). Spectre IR (KBr) : 1650; 1626; 1599; 1576; 1554; 1532; 1271; 1235 & 719 cm ⁻¹ . Spectre de masse (IE) : m/z=279 [M] ⁺ (pic de base), m/z=249 [M - CH ₄ N] ⁺ , m/z=105 [C ₇ H ₅ O] ⁺ , m/z=77 [C ₆ H ₅] ⁺ .

Composé	Caractérisations
12	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 5,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H) ; 5,93 (d, J = 17,5 Hz, 1H) ; 6,77 (dd, J = 11,0 et 17,5 Hz, 1H) ; 7,58 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,67 (t large partiellement masqué, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 2H) ; 8,31 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,59 (s, 1H) ; 8,64 (s large, 1H). Spectre de masse (ES) : m/z 249 [M+H ⁺].
13	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 2,64 (q, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,31 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,62 à 7,70 (m, 2H) ; 8,31 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,43 (s large, 1H) ; 8,55 (s, 1H).
14	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,50 (ddd, J = 2,5 – 8,5 et 11,0 Hz, 1H) ; 7,59 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,69 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,81 (dd, J = 5,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 8,31 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,61 (s, 1H) ; 8,82 (dd, J = 2,5 et 5,0 Hz, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 240 : [M ⁺] (pic de base). Spectre IR : 3146; 3059; 1644; 1539; 1257; 1233; 1172; 1012; 894; 719 & 690 cm ⁻¹
15	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,60 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,70 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,30 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,66 (s, 1H) ; 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H).
16	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,13 (dd, J = 2,5 et 7,0 Hz, 1H) ; 7,57 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,68 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,28 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,65 (m, 2H) Spectre de masse (IE) : m/z 256 (pic de base) : [M ⁺], m/z 228 : [M ⁺]-[CO], m/z 77 : Ph ⁺
17	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,51 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,58 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,68 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,30 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,98 (s large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 300 (pic de base) : [M ⁺], m/z 272 : [M-CO] ⁺ , m/z 105 : PhCO ⁺ . Spectre IR (CCl ₄) : 3152; 1651; 1528; 1261; 1233; 1055; 1010; 893; 713 & 686 cm ⁻¹ .
18	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,39 (dd, J = 7,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,47 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,59 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,70 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,82 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 8,33 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,48 (s, 1H) Spectre de masse (LCMS) : m/z 300 (pic de base) : [M+H] ⁺ . Spectre IR (KBr) : 3156; 1639; 1511; 1260; 1237; 1179; 1125; 895; 775; 705 & 697 cm ⁻¹ .
19	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : de 7,55 à 7,74 (m, 4H) ; 7,89 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,29 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,68 (s, 1H) ; 9,40 (s large, 1H) Spectre de masse (IE) : m/z 247 (pic de base) : [M ⁺], m/z 218 : [M-CO] ⁺ , m/z 192 : 219-[CO]. Spectre IR (KBr) : 3144; 2230; 1649; 1321; 1225; 1158; 1008; 906 & 729 cm ⁻¹ .
20	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,85 (s large, 2H) ; 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 8,25 (dd, J = 7,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,57 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,67 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,33 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,61 (s, 1H) Spectre de masse (IE) : m/z 237 (pic de base) : [M ⁺], m/z 207 : [M-CO] ⁺ . Spectre IR (KBr) : 3372; 3202; 3129; 1637; 1548; 1497; 1232; 910; 733 & 697 cm ⁻¹ .
21	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : de 7,52 à 7,85 (m, 6H) ; 8,14 (s large, 1H) ; 8,31 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,73 (s, 1H) ; 9,20 (s large, 1H) Spectre de masse (IE) : m/z 265 (pic de base) : [M ⁺], m/z 237 : [M-CO] ⁺ , m/z 77 : Ph ⁺ . Spectre IR (KBr) : 3428; 3190; 3144; 1682; 1626; 1483; 1394; 1275; 1241; 1011; 893; 733 & 521 cm ⁻¹ .
22	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : de 7,57 à 7,66 (m, 3H) ; 7,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,66 (s, 1H) ; 9,09 (s, 1H) (absorptions larges) Spectre de masse (IE) : m/z 348 (pic de base) : [M ⁺], m/z 320 : [M-CO] ⁺ , m/z 271 : [M ⁺]-Ph. Spectre IR (KBr) : 3054; 1660; 1648; 1593; 1357; 1268; 1226; 1012; 911; 723 & 598 cm ⁻¹ .

Composé	Caractérisations
23	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 6,67 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 6,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 7,55 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,65 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,26 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 10,5 (s, 1H)</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 238 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 210 : $[\text{M}-\text{CO}]^+$, m/z 105 : PhCO^+.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3165; 2597; 1637; 1551; 1234; 1160; 907; 714 & 698 cm^{-1}.</p>
24	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,59 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,29 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,74 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 8,77 (m, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 258 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 230 : $[\text{M}-\text{CO}]^+$, m/z 239 : $[\text{M}^+]-\text{F}$.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3066; 3036; 2667; 1650; 1601; 1573; 1451; 1348; 1285; 1247; 1149; 914; 858 & 719 cm^{-1}.</p>
25	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,92 (s, 3H) ; 7,60 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,71 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,81 (m, 2H) ; 8,28 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,83 (s, 1H) ; 9,44 (m, 1H)</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 280 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 265 : $[\text{M}^+]-\text{CH}_3$, m/z 252 : $[\text{M}-\text{CO}]^+$, m/z 105 : PhCO^+, m/z 77 : Ph^+.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3063; 2750; 1730; 1654; 1577; 1435; 1322; 1215; 1103; 1010; 910; 766; 719 & 682 cm^{-1}.</p>
26	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ; 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; de 1,59 à 1,85 (m, 2H) ; 3,37 (q partiellement masqué, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 4,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 7,33 (dd, $J = 1,5$ et $9,5$ Hz, 1H) ; 7,57 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; de 7,64 à 7,74 (m, 2H) ; 8,32 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,55 (s large, 1H) ; 8,63 (s, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z=308 $[\text{M}]^+$, m/z=279 $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$ (pic de base), m/z=251 $[\text{m/z}=279 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, m/z=77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.</p>
27	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,62 (s, 3H) ; 7,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; de 7,74 à 7,80 (m, 2H) ; 8,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,72 (s, 1H) ; 9,51 (s large, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 1679; 1641; 1598; 1575; 1483; 1384; 1290; 1255; 1209; 893 & 722 cm^{-1}.</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z=264 $[\text{M}]^+$, m/z=221 $[\text{M} - \text{COCH}_3]^+$, m/z=105 $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$, m/z=77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (pic de base), m/z=43 CH_3CO^+.</p>
28	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,59 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; de 7,66 à 7,74 (m, 2H) ; 7,82 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 8,30 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,83 (s, 1H) ; 9,38 (s large, 1H) ; 10,0 (s, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 1694; 1645; 1288; 1229; 722 & 693 cm^{-1}</p> <p>Spectre de masse : (IE) m/z=250 $[\text{M}]^+$ m/z=221 $[\text{M} - \text{CHO}]^+$ m/z=77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (pic de base).</p>
29	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,42 (s, 3H) ; de 7,40 à 7,52 (m, 3H) ; 7,78 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 8,04 (s large, 1H) ; 8,13 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,56 (s, 1H) ; 8,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H)</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 270 : $[\text{M}^+]$ pic de base).</p>
30	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,42 (s, 3H) ; 7,39 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,43 (d, $J = 2,0$ et $10,0$ Hz, 1H) ; 7,79 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; 8,26 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,56 (s, 1H) ; 8,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 270 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 241 : $[\text{M}-\text{CO}]^+$.</p>
31	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,45 (d, $J = 2,0$ et $10,0$ Hz, 1H) ; 7,54 (m, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,80 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; de 8,11 à 8,20 (m, 2H) ; 8,63 (s, 1H) ; 8,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 274 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 246 : $[\text{M}-\text{CO}]^+$.</p>
32	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,42 (t large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,45 (dd, $J = 2,0$ et $10,0$ Hz, 1H) ; 7,78 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H) ; 8,48 (dd large, $J = 5,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H);</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 274 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 246 : $[\text{M}-\text{CO}]^+$.</p>

Composé	Caractérisations
33	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,47 (dd, J = 2,0 et 10,0 Hz, 1H) ; 7,61 (t large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,81 (d, J = 10,0 Hz, 1H) ; 8,04 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,66 (s, 1H) ; 8,90 (s large, 1H). Spectre IR (KBr) : 3148; 2924; 1643; 1591; 1534; 1441; 1314; 1213; 1124; 1078; 990; 796 & 758 cm ⁻¹ . Spectre de masse (IE) : m/z 292 (pic de base) : [M ⁺], m/z 264 : [M-CO] ⁺ , m/z 113 : COC ₆ H ₃ F ₂ .
34	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,68 (s, 3H) ; 6,91 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 7,36 (dd, J = 7,0 et 9,5 Hz, 1H) ; de 7,53 à 7,63 (m, 3H) ; 7,68 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,35 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,50 (s, 1H) Spectre de masse (IE) : m/z 236 : [M+.] (pic de base) , m/z 207 : [M-CO] ⁺ . Spectre IR (KBr) : 2923; 1634; 1597; 1545; 1278; 1239; 1181; 897; 783; 700 & 470 cm ⁻¹ .
35	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,82 (s, 3H) ; de 7,54 à 7,62 (m, 4H) ; 7,68 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,32 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,61 (s, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 314 (pic de base) : [M ⁺], m/z 285 : [M-CO] ⁺ , m/z 235 : [M-Br] ⁺ .
36	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,46 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,76 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,26 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,36 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,63 (s, 1H) ; 8,91 (d large, J = 2,0 Hz, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 290 , [M ⁺]
37	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,47 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,67 (td, J = 8,0 et 10,5 Hz, 1H) ; 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,31 (m, 1H) ; 8,46 (m, 1H) ; 8,64 (s, 1H) ; 8,91 (d large, J = 2,0 Hz, 1H) . Spectre de masse (IC) : m/z 292 , [M ⁺]
38	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,95 (s, 6H) ; 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,76 (m, 2H) ; 7,99 (s large, 1H) ; 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,67 (s, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 265 , [M ⁺] (pic de base).
39	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,38 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,53 à 7,63 (m, 3H) ; de 7,65 à 7,76 (m, 3H) ; 7,81 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,34 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,00 (s large, 1H). Spectre IR (KBr) : 3386; 1645; 1600; 1542; 1490; 1264; 1224; 901; 781; 719 & 691 cm ⁻¹ . Spectre de masse (ES) : m/z=329 [M+H] ⁺ (pic de base).
40	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,25 (t large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,59 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,65 à 7,72 (m, 3H) ; 7,75 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,81 (d large, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,34 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,63 (s, 1H) ; 8,99 (s large, 1H). Spectre IR (KBr) : 3377; 1642; 1635; 1596; 1542; 1512; 1258; 1206; 1037; 1022; 1005; 896; 796 & 722 cm ⁻¹ Spectre de masse (ES) : m/z=329 [M+H] ⁺ (pic de base)
41	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,48 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,23 (t large, J = 5,5 Hz, 1H) ; de 7,32 à 7,50 (m, 4H) ; de 7,55 à 7,63 (m, 3H) ; 7,69 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,34 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,64 (s, 1H) ; 8,66 (s large, 1H). Spectre IR (KBr) : 3407; 1644; 1543; 1266; 1018; 756 & 720 cm ⁻¹ Spectre de masse (ES) : m/z=329 [M+H] ⁺ (pic de base).
42	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,60 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,69 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,81 à 7,88 (m, 2H) ; 7,98 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,10 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,28 (s large, 1H) ; 8,34 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,66 (s, 1H) ; 9,13 (s large, 1H) ; 10,1 (s, 1H) . Spectre IR (KBr) : 3162; 2829; 2743; 1695; 1642; 1629; 1598; 1542; 1485; 1268; 1224; 1010; 894; 793; 707 & 690 cm ⁻¹ Spectre de masse (IE) : m/z 326 [M ⁺].

Composé	Caractérisations
43	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,34 (s, 3H) ; 2,62 (s, 3H) ; 7,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,57 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,67 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,35 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,47 (s, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 250 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 221 : $[\text{M}-\text{CO}]^+$.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet modulateur sur NOT.

Evaluation de l'activité *in vitro* sur cellules N2A

Des essais ont consisté à mesurer l'activité *in vitro* des composés de l'invention sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et transfectée de manière stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC_{50} sont comprises entre 0,01 et 1000 nM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.

La lignée cellulaire Neuro-2A provient de source commerciale standard (ATCC). Le clone Neuro-2A a été obtenu à partir d'une tumeur spontanée provenant d'une souche de souris A albino par R.J Klebe et col. Cette lignée Neuro-2A est ensuite stablement transfectée avec 8NBRE-luciférase. Les cellules N2A-8NBRE sont cultivées jusqu'à confluence dans des flacons de culture de 75 cm^2 contenant du DMEM supplémenté par 10% de sérum fœtal de veau, 4,5 g/L de glucose et 0,4 mg/ml de Généticine. Après une semaine de culture les cellules sont récupérées par de la trypsine 0,25% pendant 30 secondes puis remises en suspension dans du DMEM sans rouge de phénol contenant 4,5g/L de glucose, 10% de sérum délipidé Hyclone et déposées dans des plaques blanches 96 puits fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000 par puit dans 75 μL pendant 24 heures avant l'addition des produits. Les produits sont appliqués dans 25 μL et incubés 24 heures supplémentaires. Le jour de la mesure, on ajoute à chaque puit un volume équivalent (100 μL) de Steadylite, puis on attend 30 minutes pour obtenir une lyse complète des cellules et la production maximale du signal. Les plaques sont ensuite mesurées dans un compteur de luminescence pour microplaques après avoir été scellées par un film adhésif. Les produits sont préparés sous forme de solution stock à 10^{-2}M , puis dilués dans 100% de DMSO. Chaque concentration de produit est préalablement diluée dans du milieu de culture avant incubation avec les cellules contenant ainsi 0,625% final de DMSO.

Par exemple, les composés n° 1, 3 et 6 ont montré une EC_{50} de respectivement 0,3 nM, 0,2 nM et 0,02 nM.

Evaluation de la liaison au récepteur humain NOT

La liaison directe entre des composés de l'invention et le récepteur humain NOT a été évaluée en utilisant la technologie SPR (surface plasmon resonance). Dans cet essai la protéine est immobilisée de façon covalente à la matrice et la molécule à étudier est injectée dans la chambre

contenant la sensor chip. Le signal est directement proportionnel à la quantité de produit fixé à la protéine. Les essais de liaison ont été réalisés dans un instrument BIACORE S51 (Biacore Inc., Piscataway N.J.). La protéine entière GST-NOT (NOT-FL) a été fournie par Invitrogen (PV3265). Le domaine de liaison au ligand de NOT (His-Thr-NOT 329-598) a été exprimé et purifié comme

5 décrit dans *Nature* 423, 555-560. Les deux protéines, diluées à une concentration de 20 µg/ml dans un tampon acétate pH 5.0 contenant 5 mM de DTT, ont été immobilisées sur une surface de carboxyméthyl 5' dextrane (CM5 sensor chip, Biacore Inc.) par couplage amine en suivant le protocole recommandé par Biacore en éluant par un tampon HBS-N (10 mM HEPES, 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA, pH 7.4). Approximativement 10000-15000 unités de résonance (RU) des

10 protéines sont capturées sur la surface du sensor chip CM5. Les solutions stock des composés à étudier à 1,5 mM dans le DMSO sont diluées en série dans du tampon d'éluion (50 mM HEPES pH8; 150 mM NaCl; 10 mM MgCl₂; 2% DMSO, 1 mM DTT) à des concentrations allant de 3,75 à 0,1 µM. Chaque concentration de produit est injectée à 4°C pendant 1 minute à 30 µl/min. La dissociation a été enregistrée pendant 5 minutes sans autre procédure de régénération de la surface.

15 Les signaux obtenus sont corrigés en testant chaque concentration de produit sur une surface de dextrane non modifiée (blanc). Le signal dû au tampon de migration est déduit du signal total (« double referencing ») ainsi que l'effet du DMSO. L'analyse des signaux est effectuée à l'aide du logiciel d'analyse Biacore S51 (version 1.2.1). Les composés sont ensuite classés en fonction de leur niveau de fixation maximal et de paramètres cinétiques de liaison à la protéine immobilisée.

20 A titre d'exemple, les composés n° 1 et 3 ont une affinité moyenne.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont un effet modulateur de NOT.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments pour leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs NOT.

25 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.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson,

30 d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire, la démence fronto-temporale, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Pick), la sclérose en plaque; les traumatismes cérébraux comme l'ischémie et les traumatismes crâniens et l'épilepsie; les maladies psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité; les maladies inflammatoires comme les

35 pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les inflammations des articulations, l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde ostéoarthrite, maladies inflammatoires allergiques telle que l'asthme et pour finir le

traitement de l'ostéoporose, les cancers.

Ces composés pourraient être aussi utilisés comme traitement associé à des greffes et/ou transplantations de cellules souches.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques
5 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
10 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
15 pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie 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,
20 intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, 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
25 sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
30 Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

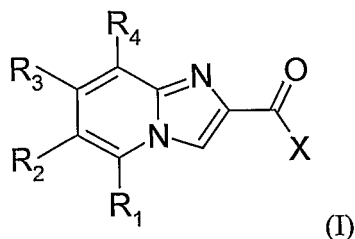
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le
35 poids et la réponse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



5 dans laquelle X représente :

. un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, hydroxy, amino, NRaRb ;

10 R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, un hydroxy, un amino; le groupe (C₁-C₆)alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes halogènes, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alcoxy et le groupe (C₁-C₆)alcoxy pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs

15 atomes ou groupes halogène, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alcoxy;

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un atome d'hydrogène,
- . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, hydroxy, amino, NRaRb,
- 20 . un groupe (C₁-C₆)alcoxy substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, hydroxy, amino, NRaRb,
- . un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle,
- . un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy,
- . un groupe (C₂-C₆)alcényle,
- 25 . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
- . un groupe -CO-R₅
- . un groupe -CO-NR₆R₇
- . un groupe -CO-O-R₈
- . un groupe -NR₉-CO-R₁₀
- 30 . un groupe -NR₁₁R₁₂
- . un atome d'halogène,
- . un groupe cyano,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis

indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, hydroxy, amino, NRaRb, CO-R₅, le groupe (C₁-C₆)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

5 R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un atome d'halogène, ou un groupe hydroxy,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,

10 R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,

R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,

R₁₁ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

15 R₁₂ représente un hydrogène ou représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

R₁₁ et R₁₂ peuvent former avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,

Ra représente un (C₁-C₆)alkyle

Rb représente un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle

20 l'un au moins des substituants R₁, R₂, R₃ et R₄ n'est pas un hydrogène

à l'exception du composé où X est un phényle, R₃ est méthyle et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ;

du composé où X est un phényle, R₂ est chlore ou méthoxy et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ;

du composé où X est un p-tolylyle, R₂ est un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; du

composé où X est un p-chlorophényle, R₁ est un chlore ou un méthoxy ou un méthyle, et R₂, R₃ et

25 R₄ sont des hydrogènes ; du composé où X est un p-chlorophényle, R₂ est un chlore et R₁, R₃ et R₄

sont des hydrogènes ; du composé où X est un p-chlorophényle, R₂ est un méthyle et R₁, R₃ et R₄

sont des hydrogènes ; du composé où X est un p-chlorophényle, R₄ est un méthyle, et R₁, R₂ et R₃

sont des hydrogènes ; du composé où X est un p-chlorophényle, R₃ est un méthyle et R₁, R₂ et R₄

sont des hydrogènes ; et du composé où X est un p-chlorophényle, R₁ et R₃ sont des méthyles et R₂

30 et R₄ sont des hydrogènes,

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

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés de formule (I) pour lesquels :

R₁, R₃ et R₄ sont des atomes d'hydrogène

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

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés de formule (I) pour lesquels : X est un groupe phényle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

4. Composés

- (6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son Chlorhydrate (1:1)
 Phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone et son Chlorhydrate (1:1)
 Phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone
- 5 Phényl[6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]méthanone et son bromhydrate (1 : 1)
 [6-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone et son bromhydrate
 (1 : 1)
 [6-(Hydroxyméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone
 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(2-méthylphényl)méthanone
- 10 Phényl(6-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
 [5-(2-Méthoxyéthoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone
N-(2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)acétamide
 (6-Isopropénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
 2-Benzoyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide
- 15 2-Benzoyl-*N*-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide
 Phényl(6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
 (6-Ethylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
 (6-Fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
 (6,8-dichloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son chlorhydrate (1 : 1)
- 20 (7-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
 (6-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
 (5-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
 2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbonitrile
 (5-Aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
- 25 2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide
 (6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son bromhydrate (1 : 1)
 (7-hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son bromhydrate (1 : 1)
 (6,8-difluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son bromhydrate (1 : 1)
 2-benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxylate de méthyle et son bromhydrate (1 : 1)
- 30 [6-(1-Ethoxypropyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone
 1-(2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)éthanone
 2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbaldéhyde
 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-méthylphényl)méthanone
 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(4-méthylphényl)méthanone
- 35 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-fluorophényl)méthanone
 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(4-fluorophényl)méthanone
 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3,5-difluorophényl)méthanone

(5-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

(6-Bromo-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-chlorophényl)méthanone

(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3,4-difluorophényl)méthanone

5 [6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl](phényl)méthanone et son hexafluorophosphate (1 : 1)

{6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}(phényl)méthanone

{6-[4-(Hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}(phényl)méthanone

{6-[2-(Hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}(phényl)méthanone

10 3-(2-Benzoylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)benzaldéhyde

(5,6-Diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone.

ou un sel d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies neurodégénératives.

8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la sclérose en plaque, des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.

25 9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies psychiatriques.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.

30 11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose et les cancers.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies.

35 13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la schizophrénie, la

dépression, la dépendance à une substance, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité.