



(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) C07D 233/70 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 233/74 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001833

(22) Date de dépôt international :

31 décembre 2008 (31.12.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0800002 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-
Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).

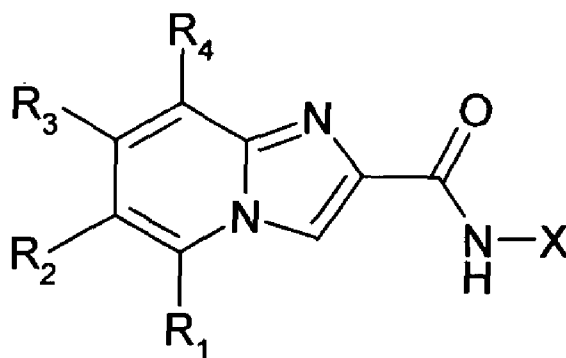
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre

de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF N-PHENYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE N-PHENYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) in which: X is a substituted phenyl group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen, a (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₁-C₆) alkyl group, an NRaRb group; R₂ is a hydrogen atom, an optionally substituted (C₁-C₆) alkyl group, an optionally substituted (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-R₈ group, a -NR₉-CO-R₁₀ group, a -NR₁₁R₁₂ group, a N=CH-NRaRb group, a halogen atom, a cyano, nitro, hydroxyiminoalkyl, alkoxyiminoalkyl group, a (C₁-C₆) alkylthio group, a (C₁-C₆) alkylsulphinyl group, a (C₁-C₆) alkylsulphonyl group, a (((C₁-C₆)alkyl)₃)silylethynyl group, a -SO₂-NR₉R₁₀ group, a phenyl group optionally substituted by one or more groups selected independently from each other from the following atoms or groups: halogen, (C₁-C₆) alkoxy, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, a (C₁-C₆) alkyl group optionally substituted by one or more hydroxy or NRaRb; R₃ is a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, a (C₁-C₆) alkoxy group or a halogen atom; R₄ is a hydrogen atom, a (C₁-C₄) alkyl group, a (C₁-C₄) alkoxy group or a fluorine atom; said compounds being in the state of a base or an addition salt to an acid. The invention can be used in therapeutics.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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 :

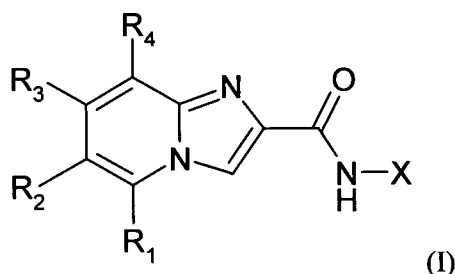
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

Composés de formule (I) dans laquelle: X représente un groupe phényle substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe NRaRb; R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué, un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué, 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 -NR₁₁R₁₂, un groupe -N=CH-NRaRb, un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkylthio, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyle, un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle, un groupe -SO₂-NR₉R₁₀, un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb, R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène, R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique.

DÉRIVÉS DE *N*-PHENYL-IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamides, à 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 de formule (I) :



10 dans laquelle :

X représente un groupe phényle substitué par un cyano, un (C₁-C₆)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₆)alcoxy substitué par un ou plusieurs halogènes ou (C₁-C₆)alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, le groupe phényle étant éventuellement substitué une seconde fois par un halogène;

15 R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe NRaRb; les groupes alkyles et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs halogène, hydroxy, amino, ou groupe (C₁-C₆)alcoxy ;

R₂ représente l'un des groupes suivants :

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

- . un groupe $-N=CH-NRaRb$,
- . un atome d'halogène,
- . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
- . un groupe $(C_1-C_6)alkylthio$,
- 5 . un groupe $(C_1-C_6)alkylsulfinyle$,
- . un groupe $(C_1-C_6)alkylsulfonyle$,
- . un groupe $((C_1-C_6)alkyl)_3silyléthynyle$,
- . un groupe $-SO_2-NR_9R_{10}$,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
- 10 indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, $(C_1-C_6)alcoxy$, cyano, $NRaRb$, $-CO-R_5$, $-CO-NR_6R_7$, $-CO-O-R_8$, un groupe $(C_1-C_6)alkyle$ éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou $NRaRb$;
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe $(C_1-C_6)alkyle$, un groupe $(C_1-C_6)alcoxy$ ou un atome d'halogène ;
- 15 R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe $(C_1-C_4)alkyle$, un groupe $(C_1-C_4)alcoxy$ ou un atome de fluor ;
- R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe $(C_1-C_6)alkyle$;
- R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_6)alkyle$ ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un
- 20 autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- R_8 représente un groupe $(C_1-C_6)alkyle$;
- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_6)alkyle$;
- R_{11} et R_{12} identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_6)alkyle$
- 25 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 ;
- Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe $(C_1-C_6)alkyle$ ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons ;
- à l'exception des composés où R_1 représente un groupe méthyle ou R_2 représente un atome de
- 30 chlore ou R_3 représente un groupe méthyle,
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,
- à l'exception des composés :
- N-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
- 3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle,
- 35 2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle,
- N-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,

N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, et N-[3-(trifluorométhyl)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

5 On connaît de WO 2008/003856 des composés ayant une activité sur les récepteurs précités. Les composés N-[3-trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (exemple 76), N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (exemple 82), et N-[3-(trifluorométhyl)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (exemple 83), sont spécifiquement exclus
10 de la formule générale (I) selon l'invention.

En outre, les composés (3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (Database accession No. 924038-88-0), 3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle (No. 924031-00-5), 2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle (No. 924102-15-8) et N-[2-(difluorométhoxy)phényl]-
15 imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (No. 924040-86-8), pour lesquels aucune activité pharmacologique ou thérapeutique n'a été démontrée, sont également spécifiquement exclus de ladite formule (I) selon l'invention.

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
20 énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels
25 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.

30

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

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un groupe alkyle saturé linéaire, ramifié ou cyclique. A titre
35 d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyl etc ;

- un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;
- un groupe alcoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 5 - un groupe alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthylniques.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle X, R₁ à R₄ sont tels que définis précédemment, étant entendu qu'au moins l'un
10 des R₁, R₂, R₃ et R₄ est différent d'un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,

à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,

à l'exception des composés :

15 N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,

N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,

et

N-[3-(trifluorométhyl)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

20

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle X, R₁ à R₄ sont tels que définis précédemment, étant entendu qu'au moins l'un des R₁, R₂, R₃ et R₄ est différent d'un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,

25 à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,

à l'exception des composés pour lesquels R₂ représente un groupe N-diméthyle et X représente :

. un groupe phényle substitué par un groupe méthoxy lui-même substitué par deux ou trois atomes de fluor, ou

30 . un groupe phényle substitué par un groupe méthyle lui-même substitué par trois atomes de fluor.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet un premier groupe de composés de formule (I) dans laquelle :

35 X représente un groupe phényle substitué par un cyano, un (C₁-C₆)alcoxycarbonyl, un (C₁-C₆)alcoxy substitué par plusieurs halogènes, ledit groupe phényle étant éventuellement substitué

une seconde fois par un halogène ;

R₂ représente un groupe –NR₁₁R₁₂ ou un groupe phényle substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle lui-même substitué par un groupe hydroxy ;

R₁, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

5 R₁₁ et R₁₂ identiques ou différents, représentent un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,

à l'exception des composés :

10 N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un second groupe de composés de formule (I) dans laquelle :

15 X représente un groupe phényle substitué par un cyano, CO₂Me, OCHF₂, éventuellement substitué une seconde fois par un atome de fluor ;

R₁, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

R₂ représente un groupe N-diméthyle, ou un groupe phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle ;

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

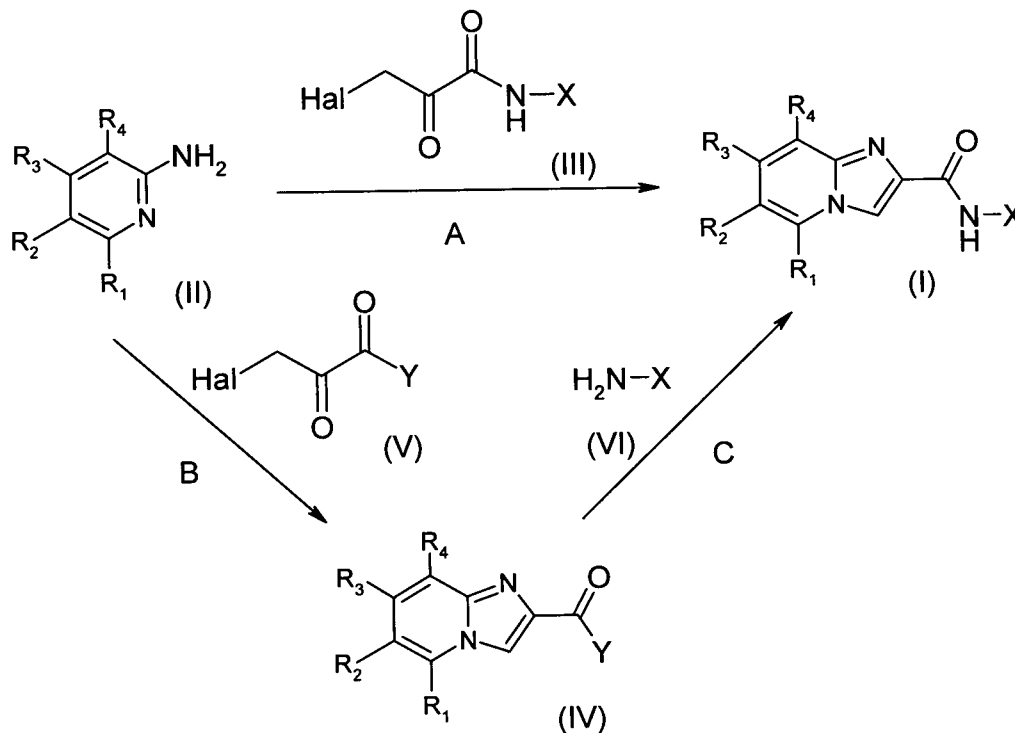
à l'exception du N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

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

- N-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(3-cyanophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 3-([6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl)amino)benzoate de méthyle
- N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(3-cyanophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(4-cyano-2-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(2-cyano-3-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(2-cyano-3-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,

et leurs sels d'addition à un acide.

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



La voie A consiste à préparer les 2-amino-pyridines de formule (II) selon les méthodes
 5 connues de l'homme du métier et à former le cycle imidazo [1,2-a]pyridine par condensation sur
 un dérivé de 2-oxo-N-aryl-propionamide (III) dans lequel Hal représente un atome de chlore, de
 brome ou d'iode et X est défini comme précédemment par analogie avec les méthodes décrites par
 J-J. Bourguignon et coll. dans Aust. J. Chem., 50, 719 (1997) et par J.G. Lombardino dans J. Org.
 Chem., 30, 2403 (1965) par exemple. Les dérivés halogénés de 2-oxo-N-aryl-propionamide (III)
 10 peuvent être obtenus selon la méthode décrite par R. Kluger et coll. dans J. Am. Chem. Soc., 106,
 4017 (1984).

La seconde voie de synthèse B, C consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-
 carboxylique ou l'un de ses dérivés, de formule (IV) dans laquelle Y représente un groupe
 hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_6) alcoxy, avec une arylamine $\text{X}-\text{NH}_2$ (VI) dans
 15 laquelle X est défini comme précédemment selon des méthodes connues de l'homme du métier.
 Ainsi l'acide peut être préalablement converti en l'un de ses dérivés réactifs tel que halogénure
 d'acide, anhydride, anhydride mixte ou ester activé puis mis en réaction avec l'amine (VI) en
 présence 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. Le couplage peut également être
 20 réalisé en présence d'un agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU dans les mêmes

conditions sans isoler d'intermédiaire réactif. Alternativement on peut faire réagir l'amine (VI) avec un ester de l'acide de formule (IV) en présence d'un catalyseur tel que le triméthylaluminium selon la méthode de Weinreb, S. et coll (Tet. Lett., 18, 4171 (1977)) ou le terbutylate de zirconium. Les acides imidazopyridine-2-carboxyliques et leurs dérivés de formule (IV) peuvent
5 être obtenus en condensant les 2-aminopyridines appropriées sur un ester de l'acide 3-halogène-2-oxo-propionique selon la méthode décrite par J.G. Lombardino dans J. Org. Chem., 30(7), 2403 (1965), puis en déprotégeant l'ester en acide et convertissant le cas échéant l'acide en l'un de ses dérivés.

Les produits de formule (I) et leurs précurseurs de formule (II) ou (IV), peuvent être
10 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'amidification de fonction amine,
- 15 c) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
- d) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- e) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
- f) une réaction de transformation des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool par réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
- 20 g) une réaction de conversion des fonctions aldéhyde ou cétone en dérivé oxime,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
- i) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
- j) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
- k) une réaction d'oléfination de fonction aldéhyde ou cétone en groupe alcényle,
- 25 l) une réaction de deshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle,
- m) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe alcényle ou alkyle,
- n) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé organométallique tel qu'un dérivé du bore, de l'étain ou du silicium avec un dérivé halogéné pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyle ou aryle,
- 30 o) une réaction de réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire,
- p) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un groupe amino, secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation,
- q) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire en un groupe amidine,
- 35 r) une réaction d'oxydation de fonction thioéther en fonction sulfoxide ou sulfone,
- s) une réaction de protection des fonctions réactives,

- t) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- u) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- 5 v) 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, tautomères.

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 numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre
15 les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Exemple 1 : *N*-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 55 mg de 3-amino-5-fluorobenzonitrile dans 1 mL de toluène refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 253 µL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène puis
20 après retour à 20°C, on ajoute 100 mg de 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 30 heures puis refroidi et dilué par 2 mL d'eau, acidifié à pH 3 par de l'acide chlorhydrique N et extrait par 5 mL d'acétate d'éthyle puis 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu joint à l'insoluble isolé à
25 l'interface est lavé successivement par de l'éther éthylique, des mélanges éther éthylique-dichlorométhane (1/1) et dichlorométhane-méthanol (99/1) et par du méthanol pour donner 63 mg de *N*-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 2 : *N*-(3-cyanophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

30 A une solution de 200 mg d'acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 4 mL de *N,N* diméthylformamide on ajoute 147 mg de 3-aminobenzonitrile, 474 mg d'hexafluorophosphate de 1-oxyde de 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium (HATU), 169 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) et 424 µl de diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 48 heures, dilué par 3
35 mL d'eau et 5 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et agité

pendant 30 minutes puis extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient d'hexane, acétate d'éthyle et méthanol (de 60/37/3 à 0/85/15) pour donner 61 mg de *N*-(3-cyanophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-
5 *a*]pyridine-2-carboxamide.

Exemple 3 : 3-({[6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle

A une suspension de 120 mg d'acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique et 224 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 2 mL de
10 pyridine anhydre, placée sous argon, on ajoute 265 mg de 3-aminobenzoate de méthyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à 50 °C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 5 mL de chloroforme et lavé par 2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient d'hexane, acétate d'éthyle et méthanol (de
15 85/15/0 à 0/85/15) pour donner 105 mg de 3-({[6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle.

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

6-Diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

20 A une solution de 19,05 g de 5-diméthylaminopyridine-2-amine (J. Chem. Soc. Perkin 1, 68 (1973)) dans 380 mL de diméthoxyéthane on ajoute 26,2 mL de bromopyruvate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 6 heures puis après ajout de 380 mL d'éthanol pendant 20 heures au reflux et enfin, après refroidissement, concentré sous pression réduite. Le solide est repris deux fois dans 350 mL d'éther éthylique au reflux et filtré à chaud puis deux fois
25 dans 350 mL d'acétate d'éthyle au reflux et filtré à chaud pour donner 39,66 g de bromhydrate de 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle brut. Ce sel est repris dans 800 mL d'eau et traité en agitant vigoureusement par du carbonate de sodium solide jusqu'à atteindre pH 8-9. La phase aqueuse est extraite trois fois par 500 mL de dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec. Le
30 résidu est purifié par chromatographie flash sur une colonne de silice en éluant par des mélanges d'hexane et d'acétate d'éthyle (de 5/1 à 1/1) pour donner 16,7 g de 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une huile verte.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,35 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,2, 1H), 7,45 (d, J = 10, 1H), 7,34 (dd, J = 2,4, 10, 1H), 4,27 (q, J = 7,1, 2H), 2,84 (s, 6H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

35 **Acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique**

A une suspension de 16,7 g de 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 220 mL de tétrahydrofuranne et 9,5 mL de méthanol, on ajoute à 0°C 107 mL d'une solution aqueuse 2N de lithine. Le mélange réactionnel est ensuite réchauffé à 20°C et agité pendant 4 heures. De l'acide chlorhydrique 2N est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel
5 refroidi à 0°C jusqu'à atteindre un pH de 4-5. Le précipité est filtré et lavé deux fois par 50 mL d'éther éthylique pour donner 14,8 g d'acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide jaune.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,67 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 10, 1H), 7,75 (d, J = 10, 1H), 2,96 (s, 6H), (1 H acide peu visible).

10 6-(3-Hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A un mélange de 25 g de 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 13 g d'acide 3-hydroxyméthyl-phénylboronique, 5 g de 2-(dicyclohexylphosphino)biphényle, 1,6 g d'acétate de palladium et 19 g de phosphate de potassium sous atmosphère d'argon on ajoute 475 mL d'un mélange de toluène et d'eau (5/1) préalablement dégazé. Le mélange réactionnel est agité 16 h à
15 80°C puis refroidi et dilué à l'eau. Après extraction par 2 fois 200 mL de dichlorométhane, les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur une colonne de silice en éluant par des mélanges d'acétate d'éthyle et de méthanol (de 100/0 à 96/4) pour donner 16,1 g de 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide jaune clair.

20 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,7, 1H), 7,48 (t, J = 7,6, 1H), 7,39 (d, J = 7,5, 1H), 5,29 (t, J = 5,7, 1H), 4,61 (d, 5,66, 2H), 4,32 (q, J = 7,1, 2H), 1,34 (t, J = 7,1, 3H).

Acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

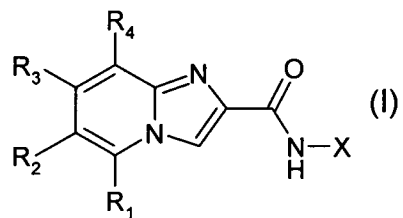
A une suspension de 17,9 g de 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 180 mL de tétrahydrofuranne et 9 mL de méthanol, on ajoute 90 mL
25 d'une solution aqueuse 2N de lithine. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes à 20°C. De l'acide chlorhydrique 2N est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel refroidi à 0°C jusqu'à atteindre un pH de 4-5. Le précipité est filtré et lavé deux fois par 50 mL d'éther éthylique pour donner 15,3 g d'acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-
30 carboxylique sous forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,7, 1H), 7,48 (t, J = 7,6, 1H), 7,39 (d, J = 7,5, 1H), 5,7-4,8 (s large, 1H), 4,60 (s, 2H), (1 H acide peu visible).

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



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
01	H		H	H	
02	H	~NMe ₂	H	H	
03	H	~NMe ₂	H	H	
04	H		H	H	
05	H		H	H	
06	H	~NMe ₂	H	H	
07	H	~NMe ₂	H	H	
08	H		H	H	
09	H	~NMe ₂	H	H	

Tableau 2

Ex	Caractérisations
01	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,61 (d large, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t large, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,52 à 7,63 (m, 2H), 7,69 (s large, 1H), 7,77 (m, 2H), 8,21 (td, J = 1,5 et 11,5 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 387 [M+H] ⁺ .
02	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,36 (dd, J=9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,60 (m, 3H), 7,89 (dd, J=2,5, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (dt, J=7,1, 2,2 Hz, 1H), 8,33 - 8,41 (m, 2H), 10,56 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M-H] ⁻ , m/z 306 [M+H] ⁺ .
03	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 3,87 (s, 3 H), 7,36 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,51 (dt, J=10,0, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,66 (t, J=2,0 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 339 [M+H] ⁺ .
04	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s large, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 410 [M+H] ⁺ .
05	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,52 à 7,64 (m, 3H), 7,69 (s large, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,24 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,75 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 369 [M+H] ⁺ .
06	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,40 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dt, J=10,0, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J=8,4, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=10,9, 2,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,47 (m, 2H) 9,92 (d, J=2,8 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .
07	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,88 (s, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dt, J=10,0, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (td, J=8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,95 (m, 2H), 8,42 (d, J=0,9 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .
08	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s large, 1H), de 7,74 à 7,89 (m, 4H), 8,61 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 387 [M+H] ⁺ .
09	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,37 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 7,89 (dd, J=2,5, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J=11,8, 2,8, 2,0 Hz, 1H), 8,24 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=1,0 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .

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

- 5 L'activité des composés selon l'invention a été évaluée 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 EC₅₀ 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 cm² 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 à fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000 par puits dans 75 µL pendant 24 heures avant l'addition des produits. Les produits sont appliqués dans 25µL et incubés 24 heures supplémentaires. Le jour de la mesure, on ajoute à chaque puits un volume équivalent (100µL) 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° 5 et 8 ont montré une CE₅₀ de 27 nM et 0,4 nM respectivement.

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.

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.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé choisi parmi les composés de formule (I) tels que définis précédemment, ainsi que le N-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, le 3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le 2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, et le N-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, et les sels d'addition de ces composés 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, d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire, la démence fronto-temporale, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Pick); les traumatismes cérébraux
5 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 du système nerveux central comme la sclérose en plaque, encéphalite, myélite et encéphalomyélite et autres maladies inflammatoires
10 comme les pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les inflammations des articulations, l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde ; l'ostéoarthrite, la maladie de Crohn, colite ulcéreuse; les maladies inflammatoires allergiques telle que l'asthme, les maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, lupus, sclérodermies, Syndrome de Guillain-Barré, maladie d'Addison et autres maladies immuno-médiées; l'ostéoporose; les cancers.

Ainsi, la présente invention vise un composé choisi parmi un composé de formule (I) tel
15 que défini précédemment, ainsi que le N-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, le 3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le 2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le N-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, et les sels d'addition de ces
20 composés à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour le traitement de l'un(e) des maladies, troubles ou désordres cités ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé choisi parmi les composés ci-dessus mentionnés, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'un(e) des maladies, troubles ou désordres cités ci-dessus.

25

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 comprenant, en tant que principe actif, un composé choisi parmi le groupe de composés défini ci-
30 dessus. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé choisi parmi le groupe de composés défini ci-dessus, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

35 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, choisi parmi les composés précités, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

- 5 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour
- 10 l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

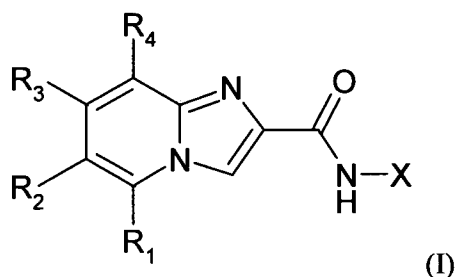
A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

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

20

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

- 25 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 acceptable.

REVENDICATIONS**1. Composés de formule (I) :**

5 dans laquelle :

X représente un groupe phényle substitué par un cyano, un (C₁-C₆)alcoxycarbonyl, un (C₁-C₆)alcoxy substitué par un ou plusieurs halogènes ou (C₁-C₆)alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, le groupe phényle étant éventuellement substitué une seconde fois par un halogène;

10 R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe NRaRb; les groupes alkyles et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs halogène, hydroxy, amino, ou groupe (C₁-C₆)alcoxy,

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un atome d'hydrogène,
- 15 . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un halogène, un amino, un groupe NRaRb, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe phényle,
- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi hydroxy, halogène, amino, groupe NRaRb,
- 20 . un groupe (C₂-C₆)alcényle,
- . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
- . un groupe -CO-R₅,
- . un groupe -CO-NR₆R₇,
- . un groupe -CO-O-R₈,
- 25 . un groupe -NR₉-CO-R₁₀,
- . un groupe -NR₁₁R₁₂,
- . un groupe -N=CH-NRaRb,
- . un atome d'halogène,
- . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
- 30 . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,
- . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle,

- . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyl,
- . un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle,
- . un groupe -SO₂-NR₉R₁₀,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
- 5 indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb,
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène,
- 10 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor,
- R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- 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
- 15 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 et R₁₂ 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
- 20 autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons,
- à l'exception des composés où R1 représente un groupe méthyle ou R2 représente un atome de chlore ou R3 représente un groupe méthyle,
- 25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,
- à l'exception des composés :
N-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle,
2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle,
- 30 N-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, et
N-[3-(trifluorométhyl)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.
- 35 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que X, R₁ à R₄ sont tels que définis dans la revendication précédente, étant entendu qu'au moins l'un des R₁, R₂, R₃ et R₄ est

différent d'un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,
à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de
chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,
à l'exception des composés

- 5 N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide,
N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
et
N-[3-(trifluorométhyl)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

10

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce
que :

X représente un groupe phényle substitué par un cyano, un (C₁-C₆)alcoxycarbonyl, un (C₁-
C₆)alcoxy substitué par plusieurs halogènes, ledit groupe phényle étant éventuellement substitué

15 une seconde fois par un halogène ;

R₂ représente un groupe -NR₁₁R₁₂ ou un groupe phényle substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle lui-
même substitué par un groupe hydroxy ;

R₁, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

R₁₁ et R₁₂ identiques ou différents, représentent un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de
chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,

à l'exception des composés :

N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et

25 N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
ce que :

X représente un groupe phényle substitué par un cyano, CO₂Me, -OCHF₂, éventuellement
30 substitué une seconde fois par un atome de fluor ;

R₁, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

R₂ représente un groupe N-diméthyle, ou un groupe phényle substitué par un groupe
hydroxyméthyle,

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

35 à l'exception du N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-

carboxamide.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- *N*-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-cyanophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 3-({[6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle
- *N*-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-cyanophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4-cyano-2-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-cyano-3-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-cyano-3-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

5

6. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé choisi parmi les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ainsi que le *N*-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 3-({[imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le 2-({[imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le *N*-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

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

8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

9. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies neurodégénératives.

25

10. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.
- 5 11. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies psychiatriques.
12. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, pour
10 la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.
13. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose et les
15 cancers.
14. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies, de la sclérose en plaque.
20
15. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, 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.
25
16. Composés :
- 6-Diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
Acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
6-(3-Hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
30 Acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.
17. Utilisation des composés selon la revendication 16 pour la synthèse de produits de formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1.