

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
3 septembre 2009 (03.09.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/106752 A2

(51) Classification internationale des brevets :

<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	<i>C07D 233/64</i> (2006.01)
<i>A61K 31/437</i> (2006.01)	<i>C07D 233/70</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)	<i>C07D 233/72</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>C07D 213/61</i> (2006.01)
<i>A61P 19/10</i> (2006.01)	<i>C07D 213/06</i> (2006.01)
<i>A61P 29/00</i> (2006.01)	<i>C07D 213/24</i> (2006.01)
<i>A61P 9/00</i> (2006.01)	<i>C07F 5/04</i> (2006.01)
<i>A61P 37/00</i> (2006.01)	<i>A61K 31/444</i> (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001840

(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 :

0800009 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).

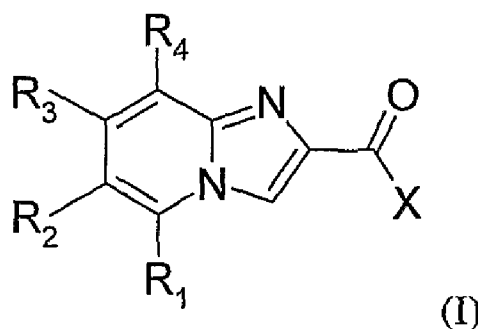
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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.

(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,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF 2-HETEROAROYL-IMIDAZOL[1,2-A]PYRIDINE, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 2-HETEROAROYL-IMIDAZOL[1,2-A]PYRIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) in which: X is a benzodioxole group, a heteroaromatic group bonded by a carbon atom; R₂ is a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, a (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₁-C₆) alkylthio 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 cyano group, a phenyl group, a heterocyclic group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen, a (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₁-C₆) alkyl group, hydroxy or amino; R₃ is a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, a halogen atom of a hydroxy group; R₄ is a hydrogen atom or a halogen 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]

WO 2009/106752 A2



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 :

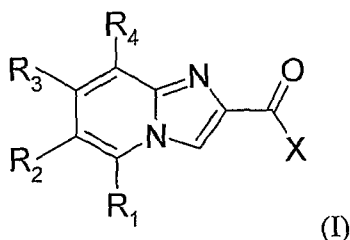
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

Composés de formule (I) dans laquelle : X représente un groupe benzodioxole, un groupe hétéroaromatique, relié par un atome de carbone, R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkylthio, 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 cyano, un groupe phényle, un groupe hétérocyclique; R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un hydroxy, un amino; 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, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique.

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

La présente invention se rapporte à des dérivés de 2-hétéroaroyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine, 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) :



dans laquelle :

X représente un groupe benzodioxole, ou un groupe hétéroaromatique relié au reste de la molécule par un atome de carbone, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, NRaRb ;

R₂ représente

- . un atome d'hydrogène,
- . un atome d'halogène,
- . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, hydroxy, NRaRb,
- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, hydroxy, NRaRb,
- . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,
- . 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 cyano,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis

- indépendamment les uns des autres parmi halogène, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes hydroxy, NRcRd, CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, halogène, ou cyano,
- 5 . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, halogène, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, NRcRd, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, cyano, un groupe oxido ;
- 10 R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alkoxy, un groupe hydroxy ou amino; le groupe (C₁-C₆)alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes halogènes, hydroxy ; amino, (C₁-C₆)alkoxy et le groupe (C₁-C₆)alkoxy pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes halogène, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkoxy;
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, ou hydroxy ;
- 15 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R₅ représente un atome d'hydrogène 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 qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- 20 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 ;
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- 25 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 qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons, incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- Rc et Rd représentent un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle ;
- à l'exception des (5-bromo-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-méthanone et (5-méthoxy-
- 30 2-benzofuranyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-méthanone ;
- 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

35 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
5 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.

10

Les composés (5-bromo-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone et (5-méthoxy-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone sont respectivement cités dans les librairies chimiques sous les numéros RN = 382640-89-3 et RN = 382612-77-3. Aucune activité pharmaceutique ou thérapeutique n'est démontrée pour ces composés. Ils ont été spécifiquement
15 exclus de la formule (I) selon l'invention.

On connaît par ailleurs du document US 2006/0211747 une méthode pour identifier des composés inhibiteurs de cdc 34, l'un des composés identifiés étant un dérivé imidazo[1,2-*a*]pyridine, non inclus dans la formule (I) selon la présente invention.

On connaît également de FR 2 638 161, des dérivés benzoyl-2-imidazo[1,2-*a*]pyridine,
20 utiles comme médicament.

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,
25 éventuellement substitué par un groupe alkyle saturé linéaire, ramifié ou cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyl etc ;
- 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 ;
- 30 - 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-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthylniques ;
- un groupe hétéroaromatique : un groupe mono ou bicyclique, insaturé ou partiellement
35 insaturé, comportant de 5 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S. A titre

- d'exemples de groupes hétéroaromatiques, on peut citer : pyrrole, furane, thiophene, pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine, pyrrolopyrrole, pyrroloimidazole, pyrrolopyrazole, pyrrolotriazole, imidazoimidazole, imidazopyrazole, imidazotriazole, indole,
- 5 isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, benzo[c]thiophen, pyrrolopyridine,, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tetrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, triazolopyrimidine, tetrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, triazolopyrazine, tetrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine,
- 10 tetrazolopyridazine, pyrrolotriazine, imidazotriazine, pyrazolotriazine, triazolotriazine, tetrazolotriazine, furopyridine, fuopyrimidine, fuopyrazine, fuopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, oxazolotriazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, isoxazolotriazine, oxadiazolopyridine, oxadiazolopyrimidine, oxadiazolopyrazine,
- 15 oxadiazolopyridazine, oxadiazolotriazine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thienopyridine, thienopyrimidine, thienopyrazine, thienopyridazine, thienotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, thiazolotriazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, isothiazolotriazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine, thiadiazolopyrazine,
- 20 thiadiazolopyridazine, thiadiazolotriazine, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, naphthyridine, benzotriazine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, pyridotriazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine, pyrimidopyridazine, pyrimidotriazine, pyrazinopyrazine, pyrazinopyridazine, pyrazinotriazine, pyridazinopyridazine, pyridazinotriazine.
- 25 - un groupe hétérocyclique : un groupe hétéroaromatique tel que défini ci-dessus, pouvant en outre éventuellement être saturé.

Il est à noter que, dans le cadre de la présente invention, les radicaux envisagés peuvent être indifféremment dénommés par adjonction ou non du suffixe « -yl ». Par exemple, « benzodioxole » équivaut à « benzodioxolyle ».

- 30 Différents sous-ensembles de composés sont définis ci-après et font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels

l'un au moins de R_1 , R_2 , R_3 ou R_4 est différent d'un atome d'hydrogène, les autres groupements étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie
5 précédemment, un **premier** groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels l'un au moins de R_1 , R_2 , est différent d'un atome d'hydrogène, les autres groupements étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie
précédemment, un troisième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_2
10 représente l'un des groupes suivants :

- un atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupe (C_1-C_6) alkyle,
- un groupe hétérocyclique monocyclique à 5 ou 6 atomes, éventuellement substitué par
15 un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, halogène, (C_1-C_6) alcoxy, (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, NRcRd, $-CO-R_5$, $-CO-NR_6R_7$, $-CO-O-R_8$, $-NR_9-CO-R_{10}$, cyano, un groupe oxido ;

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;

20 Rc et Rd représentent un atome d'hydrogène ;

et les autres groupements étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie
précédemment, un quatrième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_2
représente l'un des groupes suivants :

- 25
- un atome d'hydrogène,
 - un atome d'halogène,
 - un groupe (C_1-C_6) alkyle,
 - un groupe pyridine,

les autres groupements étant tels que définis précédemment.

30 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un cinquième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X représente un groupe pyridine, benzoxazole, thiophène, furanne, benzodioxole ou benzothiazole, les autres groupements étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un sixième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,

R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

- 5 R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe méthyle ou un groupe pyridine ;

X représente un groupe pyridine, benzoxazole, thiophène, furanne, benzodioxole ou benzothiazole, lesdits groupes étant reliés au reste de la molécule par un atome de carbone ;

et l'un au moins de R₁ ou R₂, n'est pas hydrogène,

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

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

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

- 15 R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe méthyle ou un groupe pyridine ;

X représente un groupe pyridine, benzoxazole, thiophène, furanne, benzodioxole ou benzothiazole,

et l'un au moins de R₁, R₂, R₃, R₄ n'est pas hydrogène,

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

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

- (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone
- Benzoxazol-2-yl(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
- (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-furyl)méthanone
- (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thiën-2-yl)méthanone
- (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thiën-3-yl)méthanone
- 1,3-Benzodioxol-5-yl(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
- Benzothiazol-2-yl(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
- (6-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thiën-2-yl)méthanone
- (5-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thiën-2-yl)méthanone
- (6-Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thiën-2-yl)méthanone

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

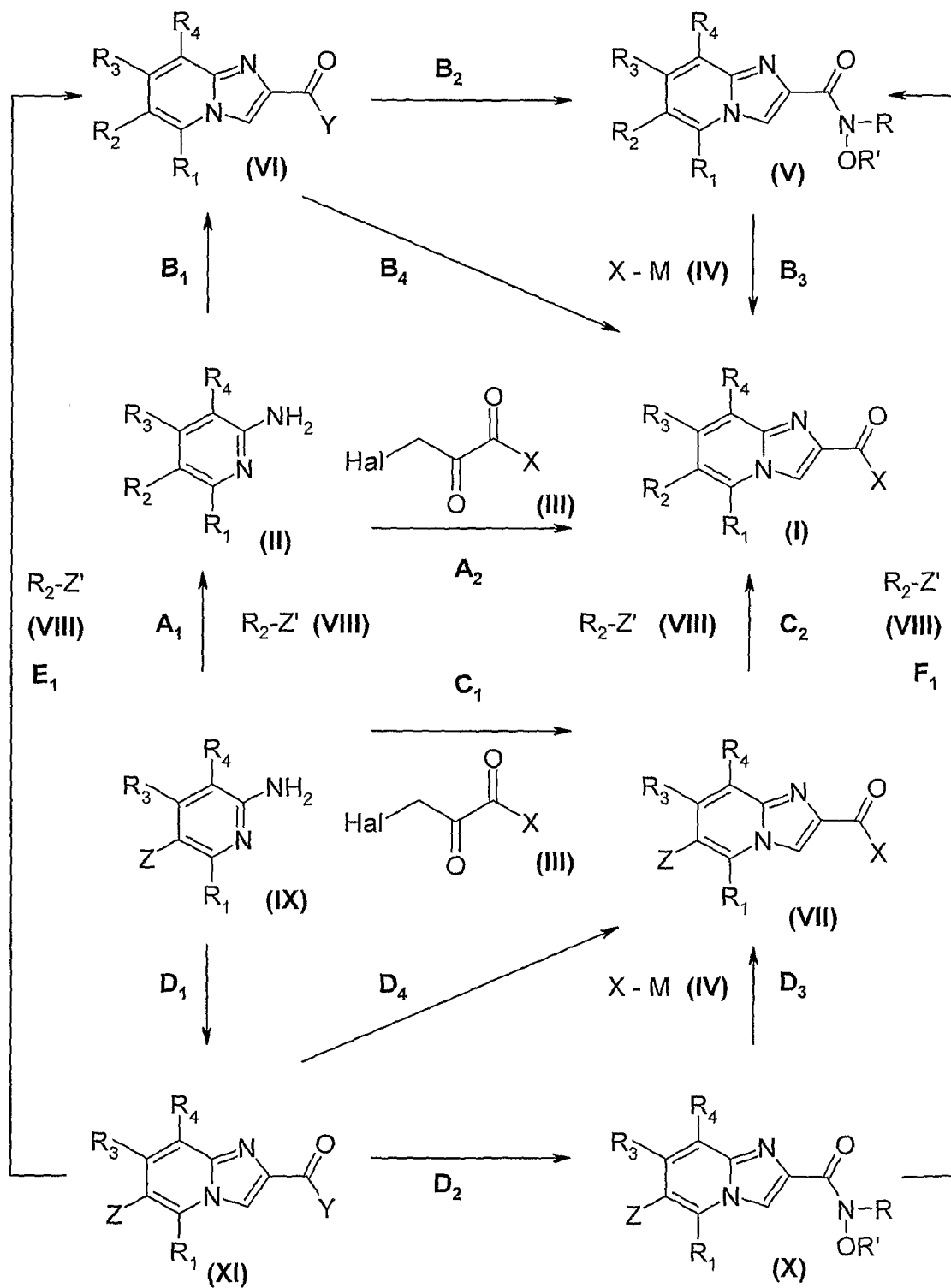


Schéma 1

- 5 La première voie de synthèse (transformation A₂) consiste à condenser une 2-amino-pyridine de formule (II), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, sur un dérivé de 3-halogéno-1-(hétéro)aryl-propane-1,2-dione de formule générale (III), dans laquelle Hal

représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X est défini comme précédemment, pour former le cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par exemple selon la méthode décrite par J-J. Bourguignon et coll. dans Aust. J. Chem., 50, 719 (1997)

La seconde voie de synthèse (transformations B₃ ou B₄) consiste à faire réagir un dérivé organométallique de formule générale (IV), dans laquelle X est défini comme précédemment et M représente un atome de lithium ou un groupe Mg-Hal :

- sur un amide de Weinreb (*N*-alcoxy-*N*-alkyl-amide) de formule générale (V); dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et sont différents de brome ou iode et R et R' - identiques ou différents - représentent un groupe alkyle, selon des méthodes connues de l'homme du métier, telles que décrites par Weinreb, S. M. *et al.* dans Tetrahedron Letters (1981), 22(39), 3815-18 et dans Sibi, M.P. Organic Preparations and Procedures Int. 1993, 25, 15-40 (transformation B₃), ou

- sur un acide imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique de formule générale (VI), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et sont différents de brome ou iode et Y représente un groupe hydroxy 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 (transformation B₄).

La transformation B₄ peut aussi être réalisée en faisant réagir un dérivé réactif tel qu'un anhydride mixte (qui peut être généré *in situ*) de l'acide imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique de formule (VI) dans laquelle Y représente un groupe hydroxy et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et sont différents de brome ou iode, sur un dérivé organométallique de formule (IV), dans laquelle X est défini comme ci-dessus et M représente un groupe boronique en présence d'un catalyseur au palladium tel que le tétrakistriphénylphosphine palladium.

La troisième voie de synthèse (transformation C₂) consiste à réaliser le couplage catalytique d'un dérivé de formule générale (VII), dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle avec un dérivé R₂-Z' (VIII), dans lequel Z' représente un atome d'halogène tel que brome ou iode ou un groupe sulfonyloxy et R₂ est un groupe 1-alcényle, 1-alcynyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué. Alternativement, le couplage peut être réalisé entre un dérivé de formule générale (VII) dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode avec un dérivé R₂-Z' (VIII), dans lequel Z' représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'hydrogène et R₂ est un groupe 1-alcényle, 1-alcynyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué.

Les 2-amino-pyridines de formule (II) peuvent être préparées selon les méthodes décrites

dans la littérature ou connues de l'homme du métier. En particulier, les 2-amino-pyridines de formule (II), dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et R₂ est un groupe 1-alcényle, 1-alcynyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué peuvent être préparées par la transformation A₁, c'est à dire par réaction de couplage catalytique,

- 5 - soit d'un dérivé de 2-amino-pyridine de formule (IX) dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle avec un dérivé R_2-Z' (VIII), dans lequel Z' représente un atome d'halogène tel que brome ou iode ou un groupe sulfonyloxy et R_2 est un groupe 1-alcényle, 1-alcynyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué,
- 10 - soit d'un dérivé de 2-aminopyridine de formule (IX), dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode avec un dérivé R_2-Z' (VIII) dans lequel Z' représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'hydrogène et R_2 est un groupe 1-alcényle, 1-alcynyle, aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué.
- 15 Les dérivés de 3-halogèno-1-(hétéro)aryl-propane-1,2-dione de formule (III) peuvent être préparés par halogénéation des 1-(hétéro)aryl-propane-1,2-diones correspondantes selon les méthodes connues de l'homme de métier.

Les amides de Weinreb de formule (V) peuvent être obtenus (transformation B₂) par couplage d'un acide de formule (VI), dans laquelle Y représente un groupe hydroxy ou de l'un de ses dérivés réactifs avec une N,O-dialkylamine selon les méthodes connues de l'homme de métier. 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 formule (VI) dans laquelle Y représente un groupe alcoxy, en présence d'un catalyseur tel que le triméthylaluminium (Weinreb. S. M. *et al.*, Synth. Commun. 1982, 12, 989).

Les dérivés des acides imidazopyridine-2-carboxyliques de formule (VI) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Y est (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ou halogène peuvent être préparés par condensation d'une 2-aminopyridine de formule (II) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment sur un ester d'acide 3-halogéno 2-oxo-propionique de formule (VIII) dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et Y est (C₁-C₆)alcoxy, dans les conditions décrites par J.G. Lombardino dans J. Org. Chem., 30, 2403 (1965) par exemple., suivie le cas échéant de la conversion de l'ester en acide puis en chlorure d'acide ou autre dérivé réactif (transformation B₁).

35 Les dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridine de formule (VII), dans laquelle X, R₁, R₃ et R₄ sont

définis comme précédemment et Z représente un atome d'halogène, un groupe boryle, stannyle ou silyle peuvent être préparés (transformation C₁) par condensation d'une 2-aminopyridine de formule (II) dans laquelle Z, R₁, R₃ et R₄ sont définis comme ci-dessus, sur un dérivé de 3-halogéno-1-(hétéro)aryl-propane-1,2-dione de formule générale (III), dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, dans les conditions décrites ci-dessus pour la préparation des produits de formule générale (I) par la transformation A₂.

Alternativement, les dérivés d'imidazo[1,2-*a*]pyridine de formule (VII) dans laquelle X, R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Z représente un atome d'halogène, un groupe boryle, stannyle ou silyle, peuvent être préparés par réaction d'un dérivé organométallique de formule générale (IV), dans laquelle X est défini comme précédemment et M représente un atome de lithium ou un groupe Mg-Hal sur un acide imidazo[1,2-*a*]pyridine-2 carboxylique de formule (XI), dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ et Z sont définis comme ci-dessus et sont différents de brome ou iode et Y représente un groupe hydroxy, ou d'un de ses dérivés réactifs tel que chlorure d'acide (transformation D₄) ou sur un amide de Weinreb correspondant de formule (X) (transformation D₃) en protégeant éventuellement les autres fonctions réactives dans les conditions décrites ci-dessus pour la préparation des produits de formule générale (I) par les transformations B₃ ou B₄.

Les dérivés des acides imidazopyridine-2-carboxyliques de formule (X) et (XI) peuvent être préparés par condensation d'une 2-aminopyridine de formule (IX), dans laquelle Z, R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, sur un ester d'acide 3-halogéno 2-oxo-propionique de formule (VIII), dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et Y est (C₁-C₆)alcoxy, selon les méthodes décrites ci-dessus pour la préparation des dérivés de formule (V) et (VI) (transformation D₁).

Les couplages des dérivés de formule (VII), (IX) ou (X) avec les produits de formule (VIII) peuvent être effectués par toute méthode connue de l'homme de métier, en particulier en opérant en présence de catalyseurs à base de cuivre ou de palladium, de ligands tels que des phosphines, selon ou par analogie avec les méthodes décrites par exemple dans les références suivantes et références citées :

- pour les réactions de type Suzuki : N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95, 2457, (1995),
- pour les réactions de type Stille : V. Farina et coll., Org. React., 50, 1 (1997),
- pour les réactions de type Hiyama : T. Hiyama et coll., Top. Curr. Chem., 2002, 219, 61 (2002),
- pour les réactions de type Negishi : E. Negishi et coll., Chem. Rev., 103, 1979 (2003),
- pour les réactions de type Bellina : M. Miura et coll., Chem. Lett., 200 (2007).

Il est également possible pour effectuer le couplage de former intermédiairement, mais sans les isoler, des dérivés organométalliques tels que des dérivés zinciques.

Conformément à l'invention, on peut également préparer les composés de formule

générale (I), (II) et (VI) selon les procédés décrits dans le schéma 2, c'est-à-dire par la conversion d'un composé de formules générales (XII), (XIII) ou (XIV), dans lesquelles R₁, R₃, R₄ et X sont définis comme précédemment, Y est un groupe hydroxy, alcoxy ou *N*-alcoxy-*N*-alkyl-amino et W représente un groupement précurseur permettant la construction de l'hétérocycle de formule R₂ respectivement en composés de formule générale (I), (VI) et (II), selon les méthodes connues de l'homme du métier (transformations G₁, G₂ et G₃).

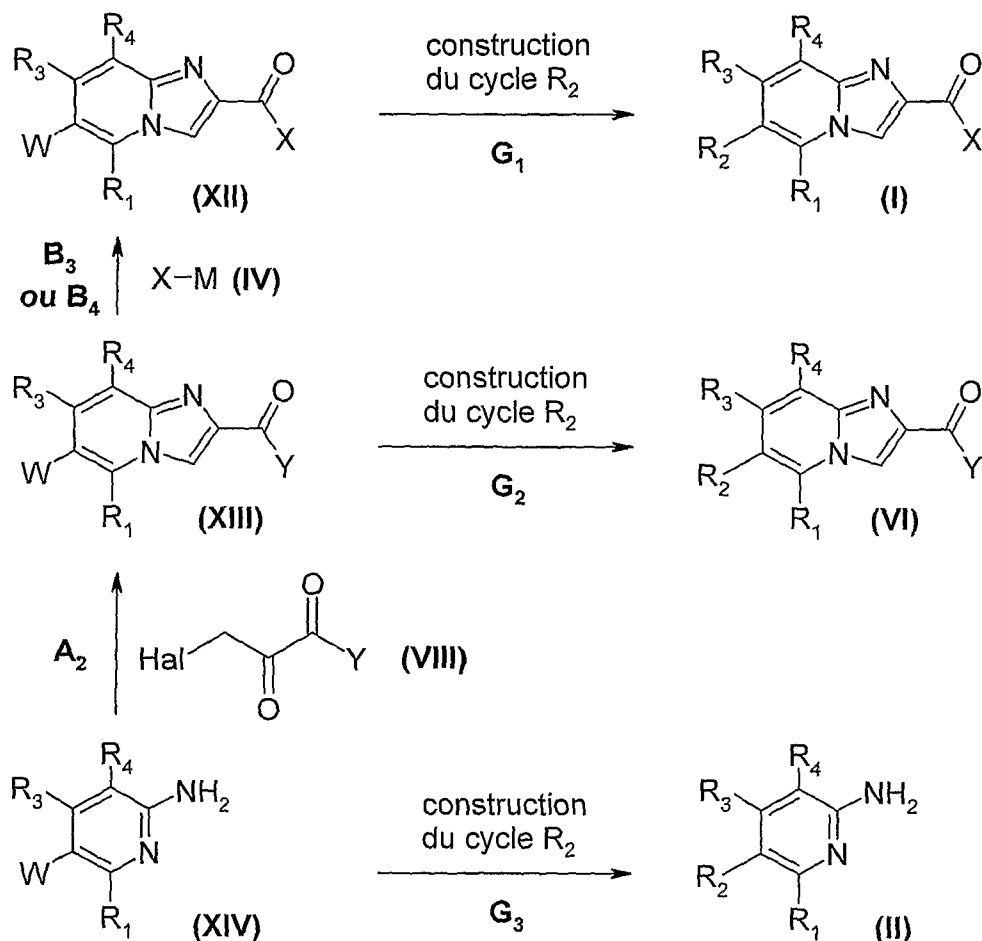


Schéma 2

A titre d'exemple W peut représenter :

- 10 - un groupement 2-halogéno-acyle tel que bromoacétyle, ou 1-halo-2-oxo-alkyle tel que 1-bromo-2-oxo-éthyle qui peut être converti, par exemple, en groupe thiazolyle, imidazolyle, oxazolyle par traitement par des dérivés de thiourée, de thioamide, de guanidine, d'urée ou d'amide,
- un groupement alkynyl, tel qu'éthynyl qui peut être converti en groupe 1,2,3-triazol-4-yl,
- un groupement cyano qui peut être converti, par exemple, en groupe dihydroimidazolyl(2) ou
- 15 1,3,4-triazol-2-yl

Les composés de formule générale (XII) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (XIII), dans les conditions décrites pour la préparation des composés (I) à partir des

dérivés d'acide imidazopyridine-2-carboxyliques de formules (V) ou (VI), par les transformations B₂ ou B₄.

Les dérivés d'acide imidazopyridine-2-carboxyliques de formule générale (XIII) peuvent être obtenus à partir des amino-pyridines de formule (XIV), dans les conditions décrites pour la
5 conversion des amino-pyridines de formule (II) en composés de formule générale (I) par la transformation A₂.

Les produits de formule (I) et leurs précurseurs de formule (II), (V) ou (VI), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, pour obtenir des produits de formule (I) ou être transformés en
10 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,
- c) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 15 d) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
- e) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
- f) une réaction de deshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle,
- g) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe alcényle ou alkyle,
- 20 h) 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, aryle ou hétéroaryle,
- i) une réaction de conversion d'un dérivé halogéné pour introduire un substituant boryle, stannyle ou silyle,
- 25 j) une réaction de protection des fonctions réactives,
- k) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- l) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- 30 m) 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 n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent
35 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 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 : (6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone

A une solution de 1,03 g de 2-iodopyridine dans 25 mL de tétrahydrofurane refroidie à -20°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 6 mL de bromure d'éthyle magnésium 1M dans le *tert*-butylméthyléther. Le mélange réactionnel est agité 20 minutes à -20°C. On ajoute 0,24 g de *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide. Le milieu réactionnel est agité à -20°C pendant 2 heures. Le bain refroidissant est enlevé et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. On ajoute 10 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, 10 mL d'eau et 40 mL d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie 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 0,153 g de (6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-pyridin-2-yl-méthanone sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 2 : 1,3-Benzoxazol-2-yl(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone

A une solution de 163 mg de 1,3-benzoxazole dans du THF à -78°C, on ajoute goutte à goutte 0,85 mL d'une solution 1,6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 30 minutes on ajoute 163 mg de *N*-méthoxy-*N*-méthyl-amide en solution dans du THF et on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 16 heures. On ajoute une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie 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 36 mg de 1,3-benzoxazol-2-yl(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 3 : (6-Chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-furyl)méthanone

A une solution de 98 mg d'acide 6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 2 mL de dioxanne, on ajoute 288 mg de diméthyldicarbonate, 23 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium et 154 mg d'acide furan-3-yl boronique. Le mélange réactionnel est chauffé à 110 °C

pendant 16 heures, puis on ajoute une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et extrait par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/5. Les fractions
5 contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 23 mg de (6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-furyl)méthanone sous la forme d'un solide jaune.

Exemple 4 : (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thién-2-yl)méthanone

A une solution de 100 mg de *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-
10 carboxamide refroidie à 0°C on ajoute goutte à goutte 1,1 mL d'une solution 1 M de bromure de thiophényl-2-yl magnésium dans le THF. Le milieu réactionnel est agité température ambiante pendant 16 heures. On ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium et on extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en
15 éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 9/1. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 65 mg de (6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thién-2-yl)méthanone sous la forme d'un solide blanc.

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

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

A une solution de 0,784 g d'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
25 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 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
30 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 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]⁺.

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

5 Le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide est préparé à partir de l'acide 5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans des conditions similaires à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1.

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).

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

Intermédiaire 3 : *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

15 Le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide est préparé à partir de l'acide 6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans des conditions similaires à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1.

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

Intermédiaire 4 : *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

20

1. Bromhydrate de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

A une solution de 4 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine dans 40 mL de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 4,26 g de 3-bromo-2-oxo-propionate d'éthyle. Le
25 mélange réactionnel est agité 40 heures à 20°C. Le précipité est essoré, lavé par un peu de 1,2-diméthoxyéthane et du pentane puis repris dans 50 mL d'éthanol et chauffé au reflux pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. L'huile obtenue est redissoute dans de l'éther éthylique et la solution concentrée sous pression réduite. Le solide est essoré et lavé par un peu d'éther éthylique pour donner 3,78 g de bromhydrate de
30 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,27 - 1,38 (m, 15H), 4,36 (q, J=7,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1 H), 8,97 (s, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z 316 $[M]^+$, 244 $[M - CO_2Et + H]^+$.

2. 6-Pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 3,18 g de carbonate de césium, 25 mL de dioxanne, 9,3 mL d'eau, 500 mg de 2-iodopyridine, 89 mg de [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocène]dichloropalladium et 848 mg de bromhydrate de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle est chauffé 2 heures à 110°C, puis partiellement concentré et dilué avec du dichlorométhane et filtré. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (80/20). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 317 mg de 6-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une huile brune.

Spectre RMN 1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 4,33 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,42 (ddd, $J=7,5, 5,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,85 - 8,02 (m, 2H), 8,07 (dd, $J=9,3, 2,0$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,70 (d large, $J=5,5$ Hz, 1H), 9,36 (s large, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 268 $[M+H]^+$.

3 : Acide 6-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

1,78 mL d'une solution aqueuse 2 M de lithine sont ajoutés à une solution de 317 mg de 6-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 3,64 mL de tétrahydrofurane et 0,16 mL de méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 25°C, puis traité goutte à goutte à 0°C par de l'acide chlorhydrique 2 N HCl jusqu'à atteindre un pH de 4. Le précipité formé après 20 minutes est essoré et lavé par de l'éther diéthylique puis séché sous pression réduite à 48 °C pour donner 280 mg d'acide 6-pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide rosé pâteux.

Spectre RMN 1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,47 (m, 1H), 7,83 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,99 (dt, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,31 (d large, $J=9,8$ Hz, 1H), 8,73 (m, 2 H), 9,52 (s large, 1H).

4. *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide est préparé à partir de l'acide 6-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans des conditions similaires à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1.

Spectre RMN 1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,45 (s large, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,41 (ddd, $J=7,6, 5,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,94 (td, $J=7,6, 2,0$ Hz, 1H), 8,00 (d large, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J=9,3, 2,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,70 (d large, $J=5,4$ Hz, 1H), 9,38 (s large, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 283 $[M+H]^+$.

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

Dans ce tableau, les composés décrits sont sous forme base ; « Me » signifie un groupe méthyle.

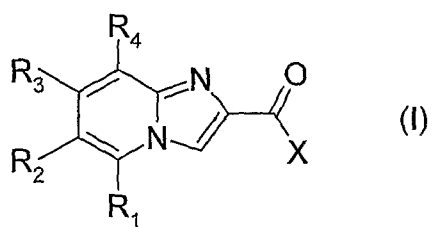


Tableau 1

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
1	H	Cl	H	H	
2	H	Cl	H	H	
3	H	Cl	H	H	
4	H	Cl	H	H	
5	H	Cl	H	H	
6	H	Cl	H	H	
7	H	Cl	H	H	
8	H	Me	H	H	
9	Me	H	H	H	
10	H		H	H	

Tableau 2

Ex.	Caractérisations
1	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,42 (dd, J = 2,0 et 10,0 Hz, 1H), de 7,69 à 7,74 (m, 2H), 8,08 (t large, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d large, J = 8,0 Hz, 1H), 8,80 (d large, J = 5,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
2	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,48 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 1,0 et 7,5 Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 1,0 et 7,5 Hz, 1H), 7,77 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,97 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 8,04 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 9,08 (dd, J = 1,0 et 2,0 Hz, 1H), 9,37 (d, J = 1,0 Hz, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
3	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,03 (d large, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,77 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (s large, 1H), 8,89 (d large, J = 2,0 Hz, 1H), 9,09 (d large, J = 2,0 Hz, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
4	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,33 (dd, J = 4,0 et 5,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,79 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,5 et 4,0 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 1,0 et 2,0 Hz, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
5	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,44 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 3,0 et 5,0 Hz, 1H), 7,78 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 1,0 et 2,0 Hz, 1H), 9,19 (dd, J = 1,5 et 3,0 Hz, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
6	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,17 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,79 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 1,0 et 2,0 Hz, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
7	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,48 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), de 7,63 à 7,76 (m, 2H), 7,78 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 8,30 (m, 2H), 9,06 (dd, J = 1,0 et 2,0 Hz, 1H), 9,39 (d, J = 1,0 Hz, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
8	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,31 (s, 3 H), 7,27 (dd, J=9,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J=4,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=4,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,41 (d large, J=1,5 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,70 (dd, J=4,0, 1,0 Hz, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,68 (s, 3 H), 6,91 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=5,1, 4,1 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J=9,1, 6,6 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,73 (dd, J=4,1, 1,5 Hz, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,34 (dd, J=5,0, 3,8 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J=7,6, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,96 (td, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d large, J=7,6 Hz, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 8,69 - 8,75 (m, 2H), 8,77 (s, 1H), 9,42 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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.

- 5 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
10 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
15 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.
20 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, le composé n° 4 a montré une CE₅₀ de 4,7 nM.

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

- Les composés choisis parmi les composés de formule (I) tels que définis précédemment,
25 ainsi que le 5-bromo-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone, le (5-méthoxy-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable, 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.

- 30 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet un médicament qui comprend un composé choisi parmi les composés de formule (I) tels que définis précédemment, ainsi que le 55-bromo-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone, le (5-méthoxy-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement, qui comprend un composé de
35 formule (I) ou l'un de ses sels d'addition 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 comme les pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les inflammations des articulations,
10 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 les composés de formule (I) tels que
15 définis précédemment, le 5-bromo-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone, le (5-méthoxy-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour le traitement ou la prévention de l'une des maladies précitées.

Selon un mode de réalisation particulier, ces médicaments trouvent leur emploi dans le traitement
20 et la prévention de l'une des maladies précitées, à l'exception des cancers.

Selon un autre mode de réalisation particulier, ces médicaments trouvent leur emploi dans le traitement et la prévention de l'une des maladies précitées, à l'exception des maladies inflammatoires.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé choisi
25 parmi les composés mentionnés ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'une des maladies mentionnées ci-dessus.

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

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, 5 intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif choisi parmi le groupe des composés définis ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale 10 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 l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, 15 pommades ou lotions.

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

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

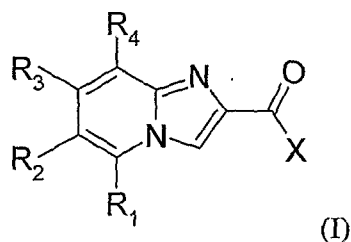
25 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse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

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de 30 traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé choisi parmi le groupe des composés définis ci-dessus, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Il est entendu que l'ensemble des objets définis ci-dessus, notamment médicament, composition pharmaceutique, méthode de traitement, portent également plus particulièrement sur 35 les sous-ensembles de composés définis précédemment.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



5

dans laquelle :

X représente un groupe benzodioxole, ou un groupe hétéroaromatique relié au reste de la molécule par un atome de carbone, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un atome d'halogène, un groupe

10

(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, NRaRb ;R₂ représente

. un atome d'hydrogène,

. un atome d'halogène,

. un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, hydroxy, NRaRb,

15

. un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, hydroxy, NRaRb,

. un groupe (C₁-C₆)alkylthio,. un groupe (C₂-C₆)alcényle,

20

. un groupe (C₂-C₆)alcynyle,. un groupe -CO-R₅,. un groupe -CO-NR₆R₇,. un groupe -CO-O-R₈,. un groupe -NR₉-CO-R₁₀,

25

. un groupe -NR₁₁R₁₂,

. un groupe cyano,

. un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes hydroxy, NRcRd, CO-R₅,

30

-CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, halogène, ou cyano,

. un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis

indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, NR_cR_d, -CO-R₃, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, cyano, un groupe oxido,

- 5 R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe hydroxy ou 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;
- 10 R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, ou hydroxy ;
R₄ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
R₅ représente un atome d'hydrogène 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 qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant
15 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 ;
- 20 R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
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 qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons, incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
Rc et Rd représentent un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle ;
- 25 à l'exception des (5-bromo-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone et (5-méthoxy-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composé de formule (I) selon la revendication précédente, caractérisé en ce que l'un au moins
30 de R₁, R₂, R₃ ou R₄ est différent d'un atome d'hydrogène, les autres groupements étant tels que définis en revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
35 ce que R₂ représente l'un des groupes suivants :

- un atome d'hydrogène,
 - un atome d'halogène,
 - un groupe (C₁-C₆)alkyle,
 - un groupe hétérocyclique monocyclique à 5 ou 6 atomes, éventuellement substitué par
- 5 un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, NR_cR_d, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, cyano, un groupe oxido ;
- R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- 10 R_c et R_d représentent un atome d'hydrogène ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que X représente un groupe pyridine, benzoxazole, thiophène, furanne, benzodioxole ou
- 15 benzothiazole ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que :
- 20 R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,
- R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe méthyle ou un groupe pyridine ;
- X représente un groupe pyridine, benzoxazole, thiophène, furanne, benzodioxole ou
- 25 benzothiazole,
- et l'un au moins de R₁, R₂, R₃, R₄ n'est pas hydrogène,
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- 30 (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone ;
- Benzoxazol-2-yl(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone ;
- (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(3-furyl)méthanone ; (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thién-2-yl)méthanone ; (6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thién-3-yl)méthanone ; 1,3-
- 35 Benzodioxol-5-yl(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone ; Benzothiazol-2-yl(6-

chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone ;(6-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thién-2-yl)méthanone;(5-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thién-2-yl)méthanone;
(6-Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(thién-2-yl)méthanone ;
ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5

7. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé choisi parmi les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, le 5-bromo-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone, le (5-méthoxy-2-benzofuranyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl-méthanone et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10

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

15

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

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 maladies neurodégénératives.

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 traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.

25

12. 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.

30

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 des maladies inflammatoires.

35

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 l'ostéoporose.
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 des cancers.
16. 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.
17. 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.
18. Composés intermédiaires :
N-méthoxy-N-méthyl-6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide,
Bromhydrate de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle,
6-Pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle,
Acide 6-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique,
N-méthoxy-N-méthyl-6-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.
19. Utilisation des composés selon la revendication 15 pour la synthèse de composés tels que définis dans les revendications 6 ou 7.