



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2006/03/15
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/09/21
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2014/02/11
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2007/08/31
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2006/000567
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/097625
(30) Priorité/Priority: 2005/03/16 (FR0502590)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 471/04* (2006.01),
A61K 31/437 (2006.01), *A61P 19/02* (2006.01),
A61P 27/02 (2006.01), *A61P 29/00* (2006.01),
A61P 3/04 (2006.01), *A61P 35/00* (2006.01),
A61P 9/00 (2006.01)

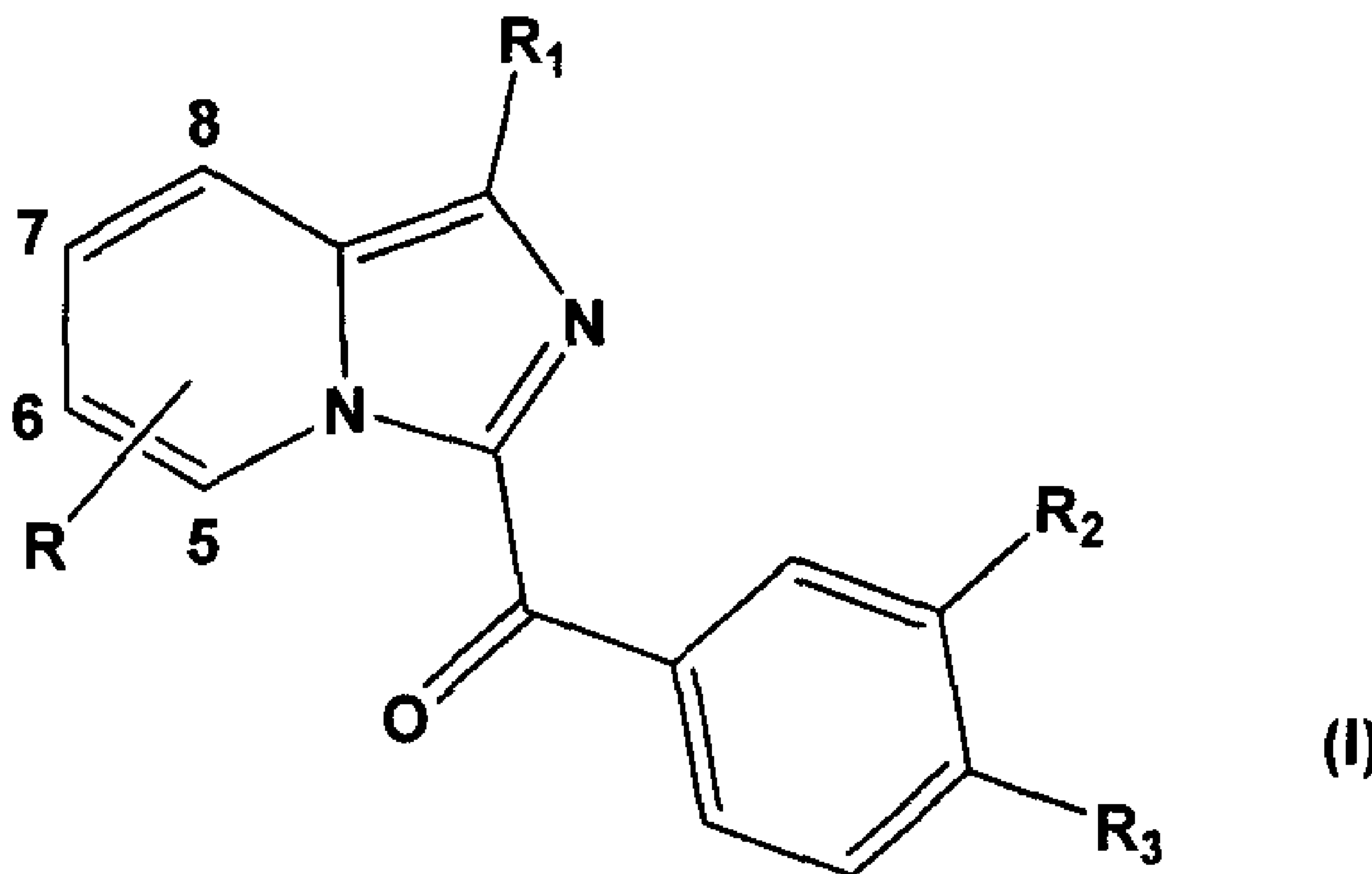
(72) Inventeurs/Inventors:
ALCOUFFE, CHANTAL, FR;
BADORC, ALAIN, FR;
BONO, FRANCOISE, FR;
BORDES, MARIE-FRANCOISE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
SANOFI-AVENTIS, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'IMIDAZO[1,5-A]PYRIDINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

(54) Title: NOVEL IMIDAZO[1,5-A]PYRIDINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME



(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne un composé de formule I: (voir formule I) dans laquelle: R, présent sur les positions 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5- a]pyridine, représente H, un halogène, un alkyle, un hydroxy, un alcoxy, un -COOR₆ ou un -NR₄R₅, -NH-SO₂-Alk, -NH-CO-Alk, -NR₆-CO₂-Alk, -O-Alk-COOR₆, -O-Alk-NR₄R₅, -O-(CH₂)_n-Ph, -CO-NR₄R₅, ou -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆; R₁ représente H, un d'halogène, un cyano, un -COOR₆ ou un -NR₄R₆, -NH-SO₂-Alk, -NH-CO-CF₃, -NH-CO-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-

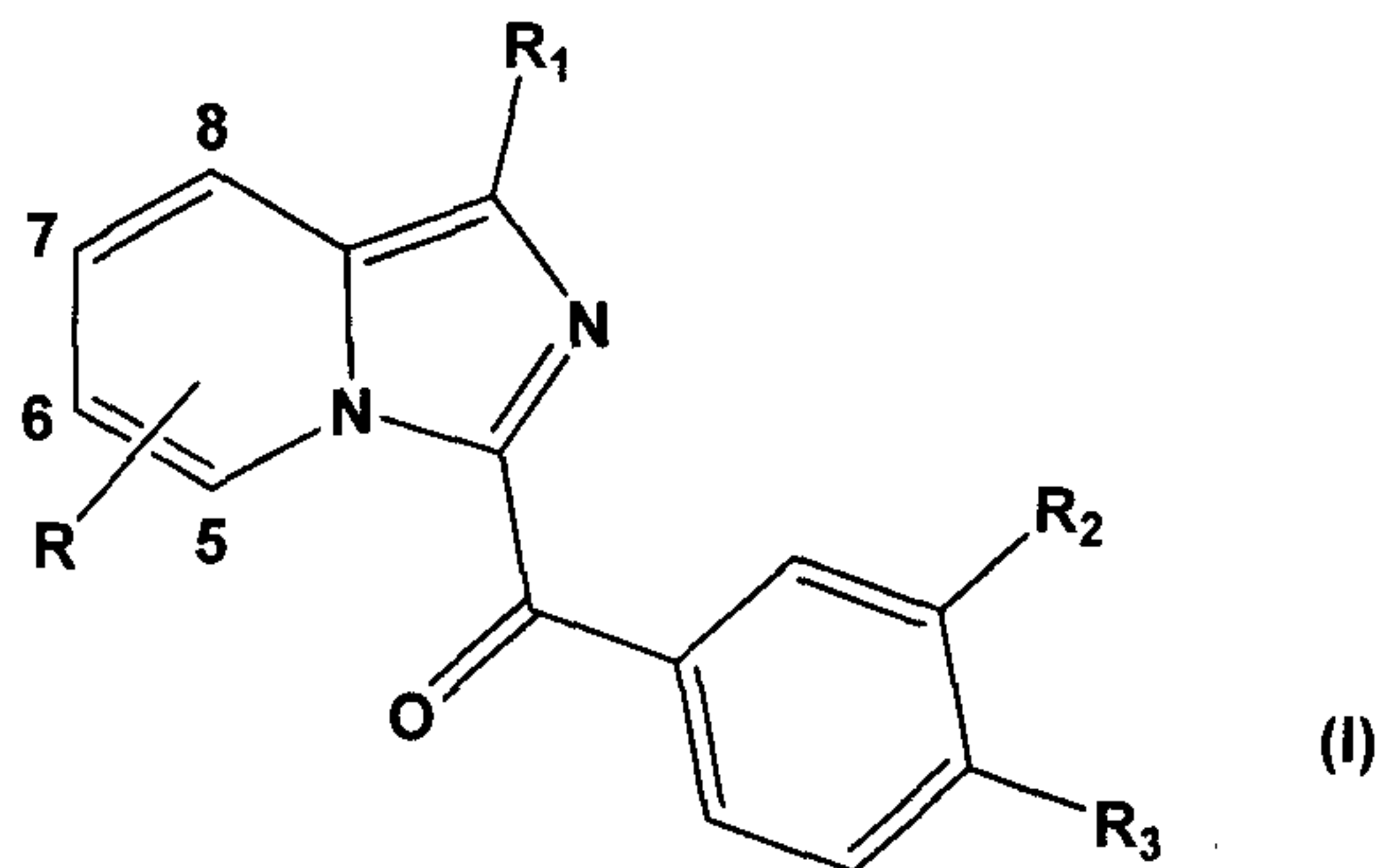


(57) Abrégé(suite)/Abstract(continued):

CO₂-Alk, -CONR₄R₆, un phényle éventuellement substitué ou un hétéroaryle éventuellement substitué; R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydroxy, un alcoxy, un radical amino, un -COOR₆, un nitro ou un -NR₄R₅, -NH-CO-Alk, -NH-CO-Ph, -NH-CO₂-Alk, -NH-SO₂-Alk, -CO-NR₄R₅, ou -CO-NHOH; ou bien R₂ et R₃ forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un d'azote et un autre hétéroatome; à l'état de base ou de sel pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un procédé de préparation du composé, une composition pharmaceutique renfermant ledit composé et des applications thérapeutiques dudit composé.

PRÉCIS

L'invention concerne un composé de formule I:



dans laquelle: **R**, présent sur les positions 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente H, un halogène, un alkyle, un hydroxy, un alcoxy, un $-\text{COOR}_6$ ou un $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$, $-\text{NR}_6-\text{CO}_2-\text{Alk}$, $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_6$, $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{Ph}$, $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, ou $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$; **R₁** représente H, un d'halogène, un cyano, un $-\text{COOR}_6$ ou un $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CF}_3$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$, $-\text{CONR}_4\text{R}_5$, un phényle éventuellement substitué ou un hétéroaryle éventuellement substitué; **R₂** et **R₃** représentent indépendamment l'un de l'autre un hydroxy, un alcoxy, un radical amino, un $-\text{COOR}_6$, un nitro ou un $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$, $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$, $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, ou $-\text{CO}-\text{NHOH}$; ou bien **R₂** et **R₃** forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un d'azote et un autre hétéroatome; à l'état de base ou de sel pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un procédé de préparation du composé, une composition pharmaceutique renfermant ledit composé et des applications thérapeutiques dudit composé.

Nouveaux dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridines, inhibiteurs des FGFs (Fibroblast Growth Factor), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Les FGFs sont une famille de polypeptides synthétisés par un grand nombre de cellules lors du développement embryonnaire et par des cellules des tissus adultes dans diverses conditions pathologiques.

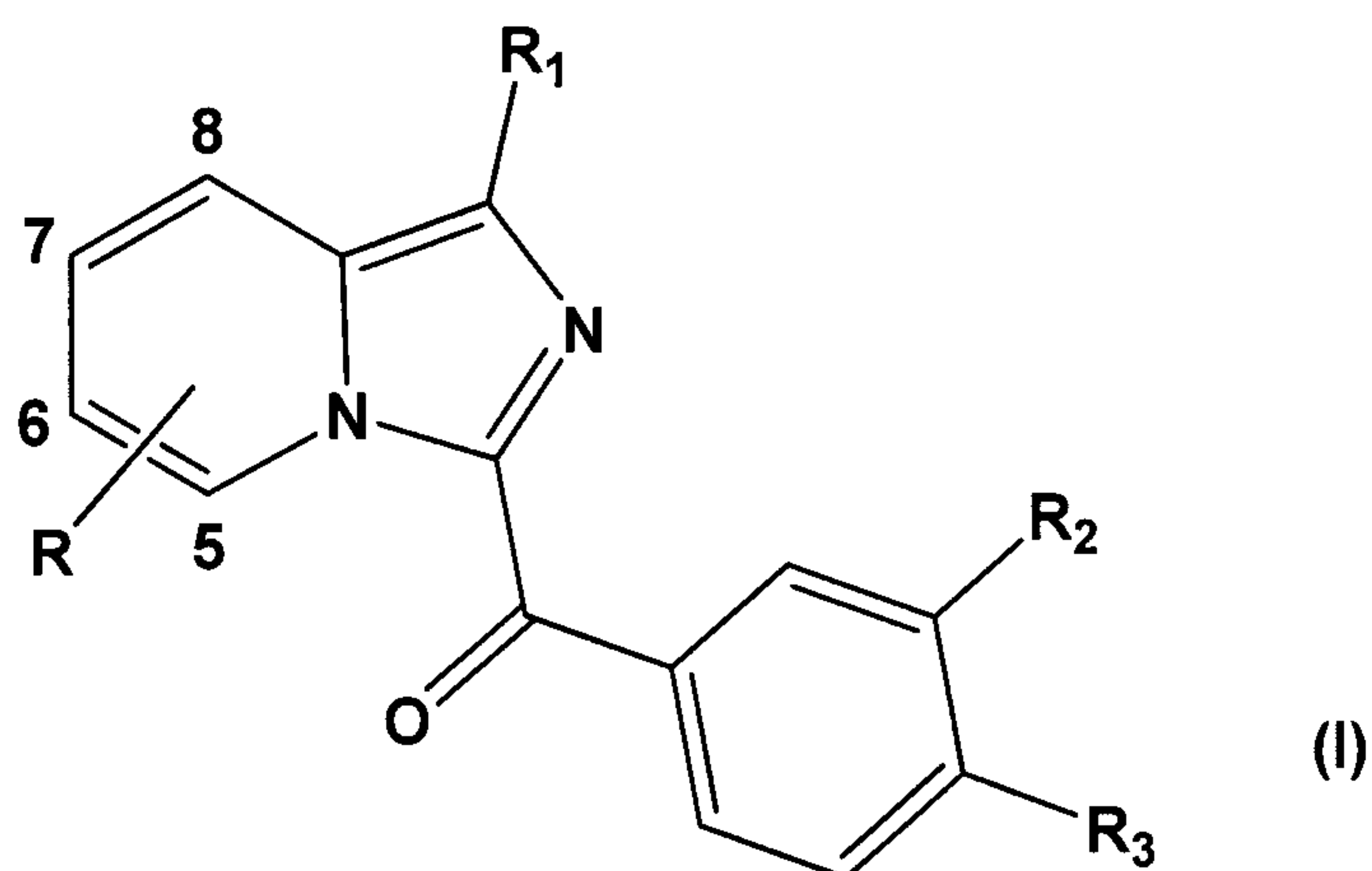
On connaît certains dérivés de naphthyridine diamines et des urées correspondantes qui sont des inhibiteurs sélectifs de FGF-I (Batley B. et al., *Life Sciences*, (1998), vol. 62 n°2, pp 143-150 ; Thompson A. et al., *J Med. Chem.*, (2000), vol. 43, pp 4200-4211).

Des dérivés d'indolizine, antagonistes de la liaison des FGFs à leurs récepteurs sont décrits dans les demandes de brevets internationales WO 03/084956 et WO 2005/028476.

Il a été maintenant trouvé que des composés, dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridines, présente une puissante activité antagoniste de la liaison des FGFs à leurs récepteurs, ainsi qu'une très bonne activité *in vivo*. En effet et de manière surprenante, dans les modèles *in vivo* chez la souris, la dose de 10 mg/kg nous permet d'obtenir une activité maximale des composés. Cet effet n'était obtenu qu'à la dose de 50 mg/kg avec la série indolizine décrite dans les demandes de brevets internationales WO 03/084956 et WO 2005/028476.

Une réalisation de l'invention a pour objet un premier groupe de composés selon l'invention. Plus particulièrement, ce premier groupe de composés selon l'invention couvre un composé de formule I:

2



dans laquelle:

- **R**, présent sur les positions 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical —COOR_6 ou un radical de formule :
 - $\text{—NR}_4\text{R}_5$,
 - $\text{—NH—SO}_2\text{—Alk}$,
 - —NH—CO—Alk ,
 - $\text{—NR}_6\text{—CO}_2\text{—Alk}$,
 - —O—Alk—COOR_6 ,
 - $\text{—O—Alk—NR}_4\text{R}_5$,
 - $\text{—O—(CH}_2)_n\text{—Ph}$,
 - $\text{—CO—NR}_4\text{R}_5$, ou
 - $\text{—CO—NH—CH(R}_7\text{)—(CH}_2)_m\text{—COOR}_6$,

dans lesquels:

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 1 à 5,
- m représente un nombre entier de 0 à 4,
- R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule:
 - —Alk—CONR₄R₅,
 - —Alk—OR₆,
 - —Alk—NR₄R₅,
 - —Ph, ou
 - —CH₂Ph,

où Alk, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis ci-dessus, et

- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR₆, où R₆ est tel que défini ci-dessus;

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:
 - $-\text{NR}_4\text{R}_5$,
 - $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CF}_3$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{CONR}_4\text{R}_5$,
 - un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$,
 - un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et comportant éventuellement un second atome d'azote, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$, ou
 - un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles

de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$,

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

- R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical $-\text{COOR}_6$, un radical nitro ou un radical de formule:
 - $-\text{NR}_4\text{R}_5$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, ou
 - $-\text{CO}-\text{NHOH}$,

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

ou bien R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome;

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

Une autre réalisation de l'invention concerne un composé de formule I ci-dessus définis, dans laquelle lorsque R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de

carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome, ledit autre hétéroatome étant l'oxygène.

Les composés de formule I peuvent exister à l'état de bases ou salifiés par des acides ou des bases, notamment des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font également partie de l'invention.

Les composés selon l'invention 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.

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

- un radical alkyle : un radical aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, pouvant comporter de 1 à 5 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertbutyle, 2,2-diméthylpropyle;
- un radical alkylène : un radical alkyle tel que précédemment défini, qui est saturé, linéaire ou ramifié, et qui est divalent. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthylène, éthylène et propylène;
- un radical alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini et peut comporter de 1 à 5 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy et propoxy;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode;
- un hétéroatome : un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre;

- un radical hétéroaryle à 5 chaînons : un radical aromatique cyclique comprenant 5 chaînons et comportant un hétéroatome tel que précédemment défini, ainsi éventuellement qu'un second hétéroatome étant un atome d'azote, le dit radical aromatique étant éventuellement substitué. A titre d'exemple, on peut citer un radical thiényle, furyle et pyrrolyle; et

- un radical hétéroaryle à 6 chaînons : un radical aromatique cyclique comprenant 6 chaînons et comportant 1 ou 2 atomes d'azote, éventuellement substitué. A titre d'exemple, on peut citer un radical pyridinyle.

Une autre réalisation de l'invention concerne un deuxième groupe de composés selon l'invention. Plus particulièrement, ce deuxième groupe de composés couvre un composé de formule I ci-dessus définis, dans laquelle:

- **R**, présent sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:
 - $-\text{NR}_4\text{R}_5$,
 - $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$,
 - $-\text{NR}_6-\text{CO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_6$,
 - $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_4\text{R}_5$,
 - $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$,
 - $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, ou

- $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$,

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et m sont tels que définis précédemment;

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:
 - $-\text{NR}_4\text{R}_5$,
 - $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CF}_3$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$,
 - $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$,
 - un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$,
 - un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et comportant éventuellement un second atome d'azote, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$, ou
 - un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et étant éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

8a

alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 ,

où Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

- R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical —COOR_6 , un radical amino, un radical nitro ou un radical de formule:
 - —NR_4R_5 ,
 - —NH—CO—Alk ,
 - —NH—CO—Ph , ou
 - $\text{—NH—SO}_2\text{—Alk}$,

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

Parmi ce second groupe de composés selon l'invention, on peut notamment citer ceux dans lesquels R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule —Alk—OR_6 ou $\text{—CH}_2\text{—Ph}$.

Parmi ce second groupe de composés selon l'invention, on peut également citer ceux dans lesquels $m = 0$ ou 1.

Une autre réalisation de l'invention concerne un troisième groupe de composés selon l'invention. Plus particulièrement, ce troisième groupe de composés couvre un composé de formule I ci-dessus définis, dans laquelle:

8b

- **R**, présent sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical —COOR_6 ou un radical de formule:
 - $\text{—NR}_4\text{R}_5$,
 - $\text{—NH—SO}_2\text{—Alk}$,
 - —NH—CO—Alk ,
 - $\text{—NR}_6\text{—CO}_2\text{—Alk}$,
 - —O—Alk—COOR_6 ,
 - $\text{—CO—NR}_4\text{R}_5$, ou
 - $\text{—CO—NH—CH(R}_7\text{)—(CH}_2\text{)}_m\text{—COOR}_6$,

dans lesquels m représente 0 ou 1, R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule —Alk—OR_6 ou $\text{—CH}_2\text{—Ph}$, et Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

- **R₁** représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical —COOR_6 ou un radical de formule:
 - $\text{—NR}_4\text{R}_5$,
 - $\text{—NH—SO}_2\text{—Alk}$,
 - —NH—CO—Ph , ou
 - —NH—CO—Alk ,

8c

- un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 ,
- un radical hétéroaryle choisi parmi les radicaux thiényle, furyle et pyrrolyle, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 , ou
- un radical pyridinyle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 ;

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

- R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical —COOR_6 , un radical nitro, un radical amino, ou un radical de formule —NH—CO—Alk , —NH—CO—Ph ou $\text{—NH—SO}_2\text{Alk}$;

dans lesquels Alk, Ph et R_6 sont tels que définis précédemment;

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

Une autre réalisation de l'invention concerne un composé de formule I ci-dessus définis, dans laquelle R_2 représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical —COOR_6 , où R_6 est tel que défini précédemment, à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

Une autre réalisation de l'invention concerne un composé de formule I ci-dessus définis, dans laquelle R_3 représente un radical nitro, un radical amino ou un radical de formule —NH—CO—Alk , —NH—CO—Ph ou $\text{—NH—SO}_2\text{Alk}$, où Alk et Ph

8d

sont tels que définis précédemment, à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

Une autre réalisation de l'invention concerne un quatrième groupe de composés selon l'invention. Plus particulièrement, ce quatrième groupe de composés couvre un composé de formule I ci-dessus définis, dans laquelle:

- **R**, présent sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:
 - $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_6$,
 - $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, ou
 - $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-\text{COOR}_6$,

dans lesquels R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule $-\text{Alk}-\text{OR}_6$, et Alk , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

- **R₁** représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$,
 - un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$, ou
 - un radical thiényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$,

dans lesquels Ph et R_6 sont tels que définis précédemment;

8e

- R_2 représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical $-\text{COOR}_6$, où R_6 est tel que défini précédemment; et
- R_3 représente un radical amino,

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

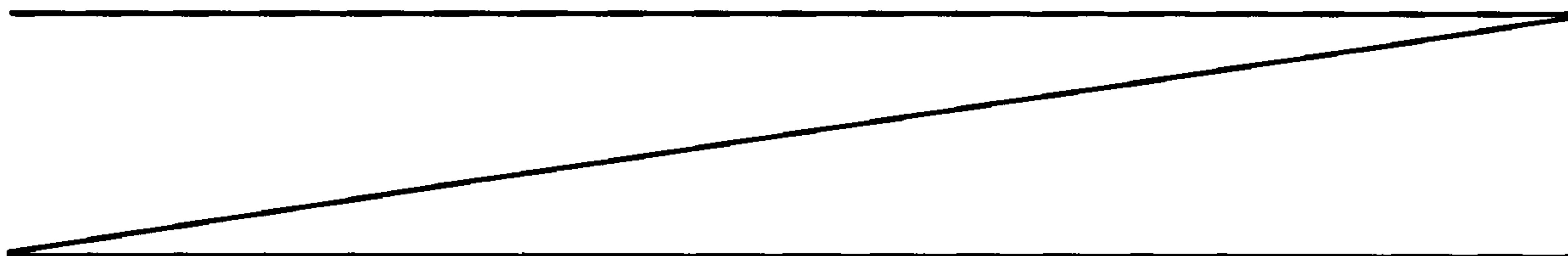
Un autre réalisation de l'invention concerne notamment les composés suivants:

- acide 2-amino-5-((imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)carbonyl)benzoïque;
- acide 2-amino-5-([1-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]carbonyl)benzoïque;
- acide 2-amino-5-([1-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]carbonyl)benzoïque;
- (4-amino-3-méthoxyphényl)(1-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)méthanone;
- acide 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo [1,5-a]pyridine-8-carboxylique;
- acide 5-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo [1,5-a]pyridin-1-yl]thiophène-2-carboxylique;
- acide 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo [1,5-a]pyridine-1-carboxylique;
- N-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo [1,5-a]pyridin-1-yl]-3-méthoxybenzamide;
- acide 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo [1,5-a]pyridine-6-carboxylique;
- acide 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo [1,5-a]pyridine-7-carboxylique;
- acide 3-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]benzoïque;

8f

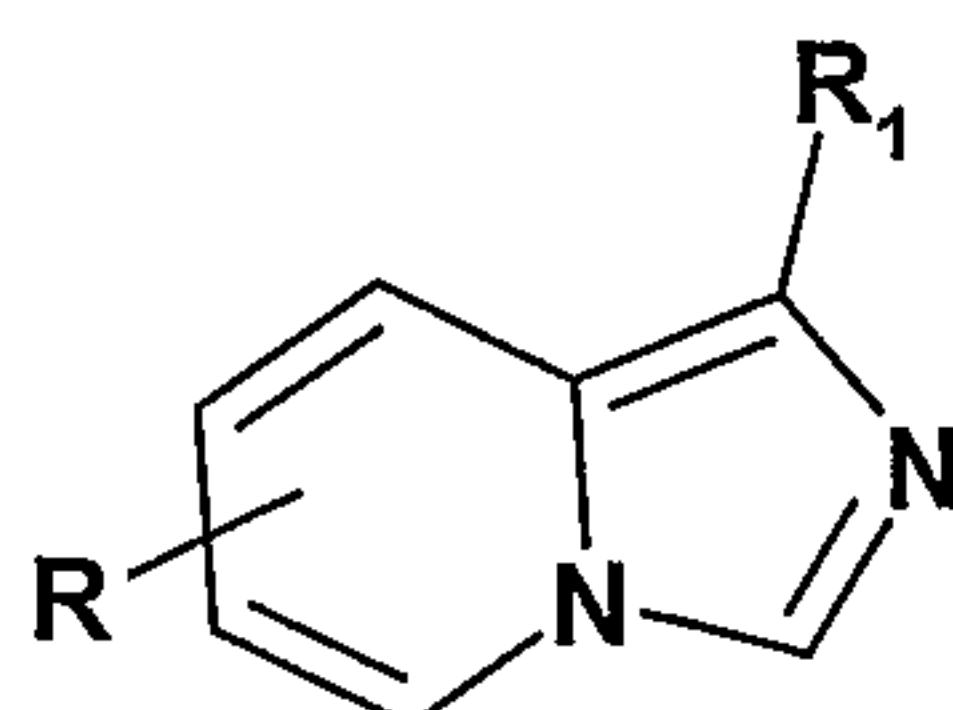
- (4-amino-3-méthoxyphényl)[1-(3-fluorophényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]méthanone;
- acide 3-{3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-7-[(méthylamino)carbonyl]imidazo[1,5-a] pyridin-1-yl}benzoïque;
- (4-amino-3-méthoxyphényl)(8-hydroxyimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)méthanone;
- (4-amino-3-méthoxyphényl)(7-hydroxyimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)méthanone;
- acide{[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a] pyridin-7-yl]oxy}acétique;
- acide 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)-1-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridine-7- carboxylique;
- N- {[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo [1,5-a]pyridin-7-yl]carbonyl}-D-alaninate de méthyle;
- N-{[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo [1,5-a]pyridin-6-yl]carbonyl}-L-sérine.

Dans ce qui suit, selon les significations des différentes substitutions R, R₁, R₂ et R₃, les composés de formule I seront nommés la, lb, ld, le, lf, lg, lh, li, lj, lk, ls, lm, ln, lo, lp, lq, lr, lt, lu, lv, lw, lx, ly, lz et lz'.



La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I caractérisé en ce que :

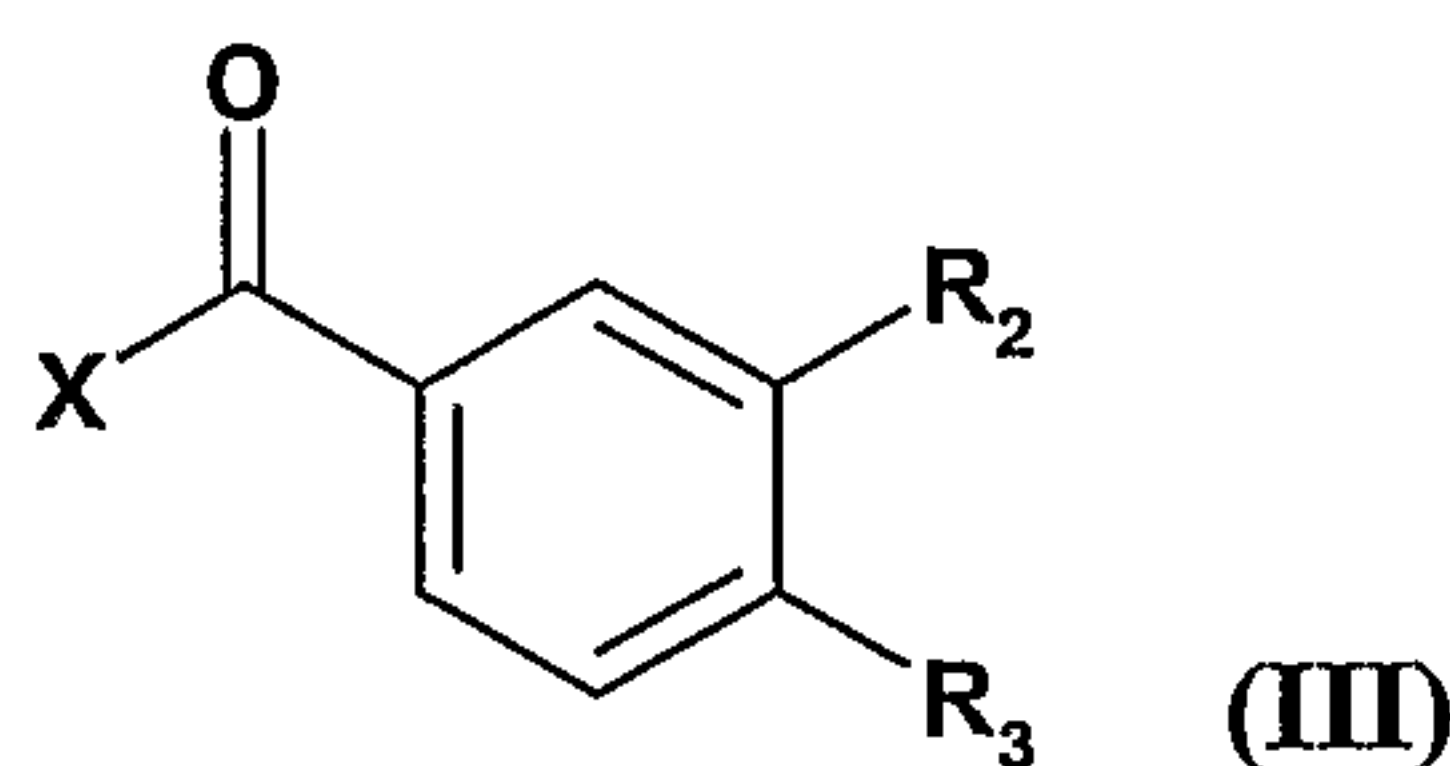
5 A) on condense le composé de formule II :



(II)

dans laquelle R est tel que défini pour le composé de formule I, mais R est différent d'un radical susceptible de réagir avec les composés de formule III, tel qu'un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical $-NR_4R_5$, et R est différent d'un radical $-NH-CO_2R_6$ ou d'un radical $-CONR_4R_5$, R_1 représentant avantageusement un atome d'hydrogène,

avec le composé de formule III :



(III)

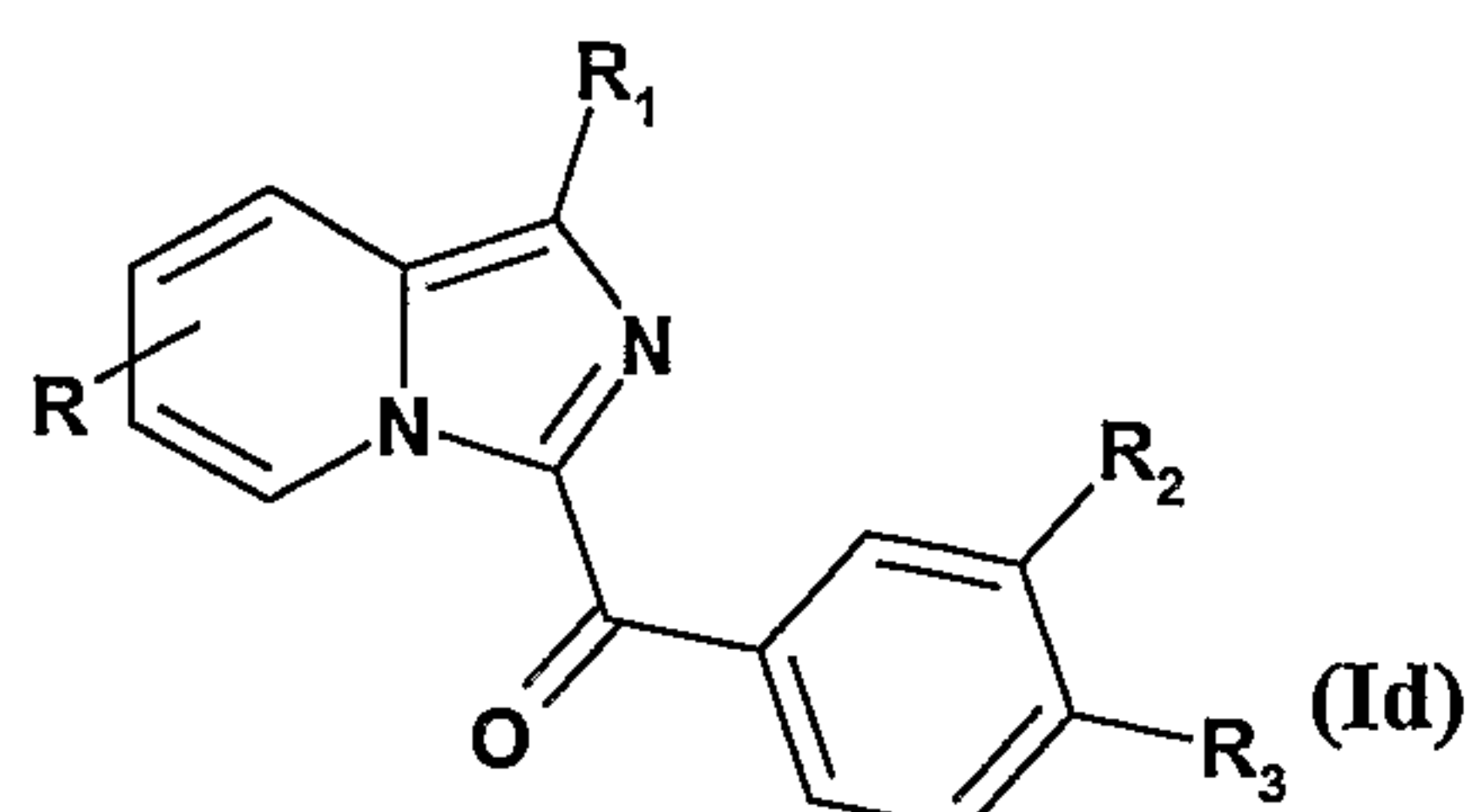
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical nitro ou un radical $-COOR_6$, où R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, pour obtenir :

- les composés de formule Ia, qui sont des composés de formule I dans laquelle R_2 ou R_3 représente un radical nitro, ou
- les composés de formule Ib, qui sont des composés de formule I dans laquelle R_2 ou R_3 représente un radical $-COOR_6$, où R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

et ensuite :

a) on soumet les composés de formule Ia à une réaction de réduction pour obtenir les composés de formule Id :

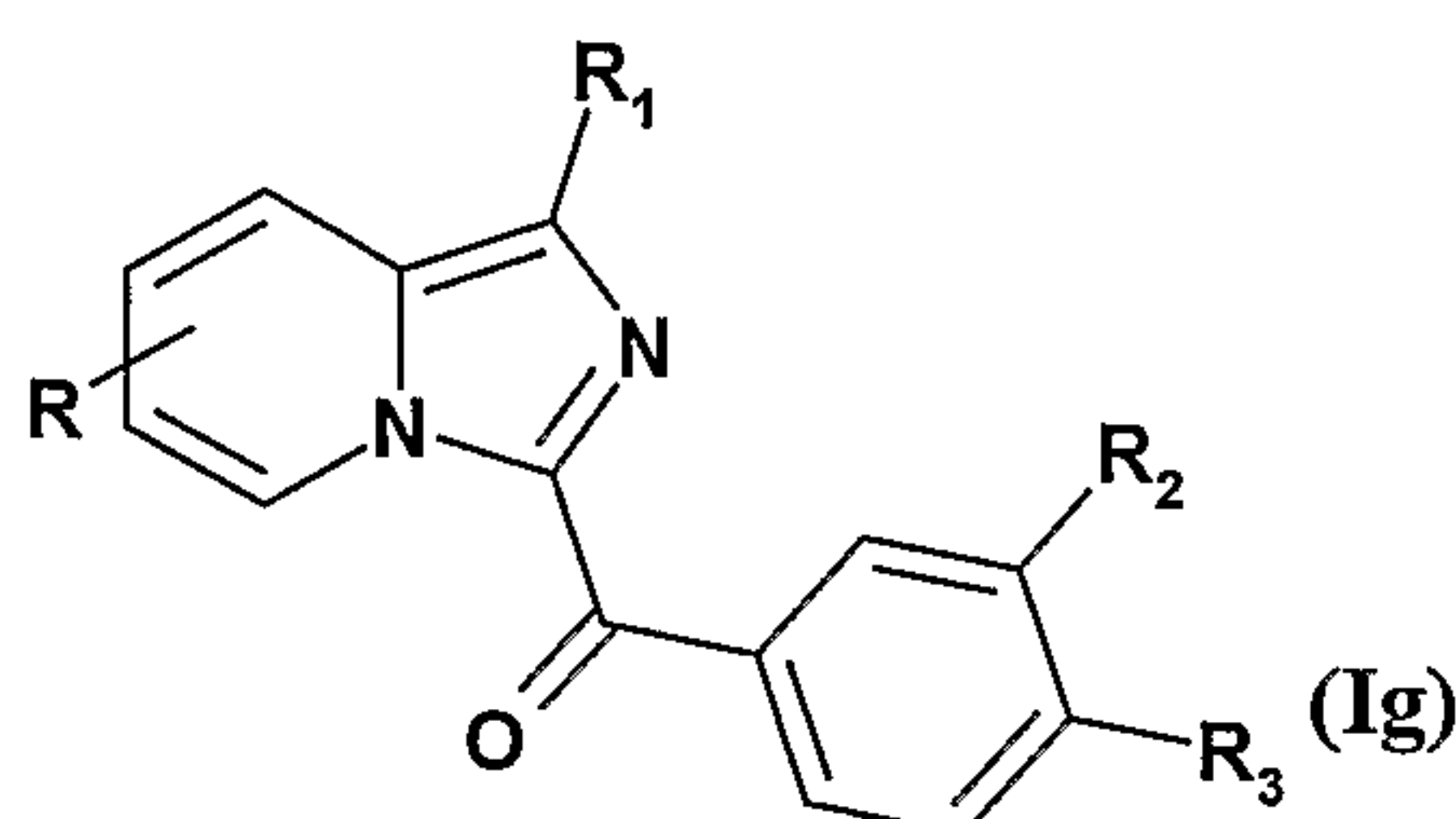
10



Composés de formule (I) où
 R_2 ou $R_3 = NH_2$

dans laquelle R et R_1 sont tels que définis pour le composé de formule Ia et R_2 ou R_3 représente un radical amino ;

- 5 les composés de formule Id peuvent ensuite être soumis à une réaction d'alkylation, d'acylation ou de sulfonylation pour obtenir les composés de formule Ig :

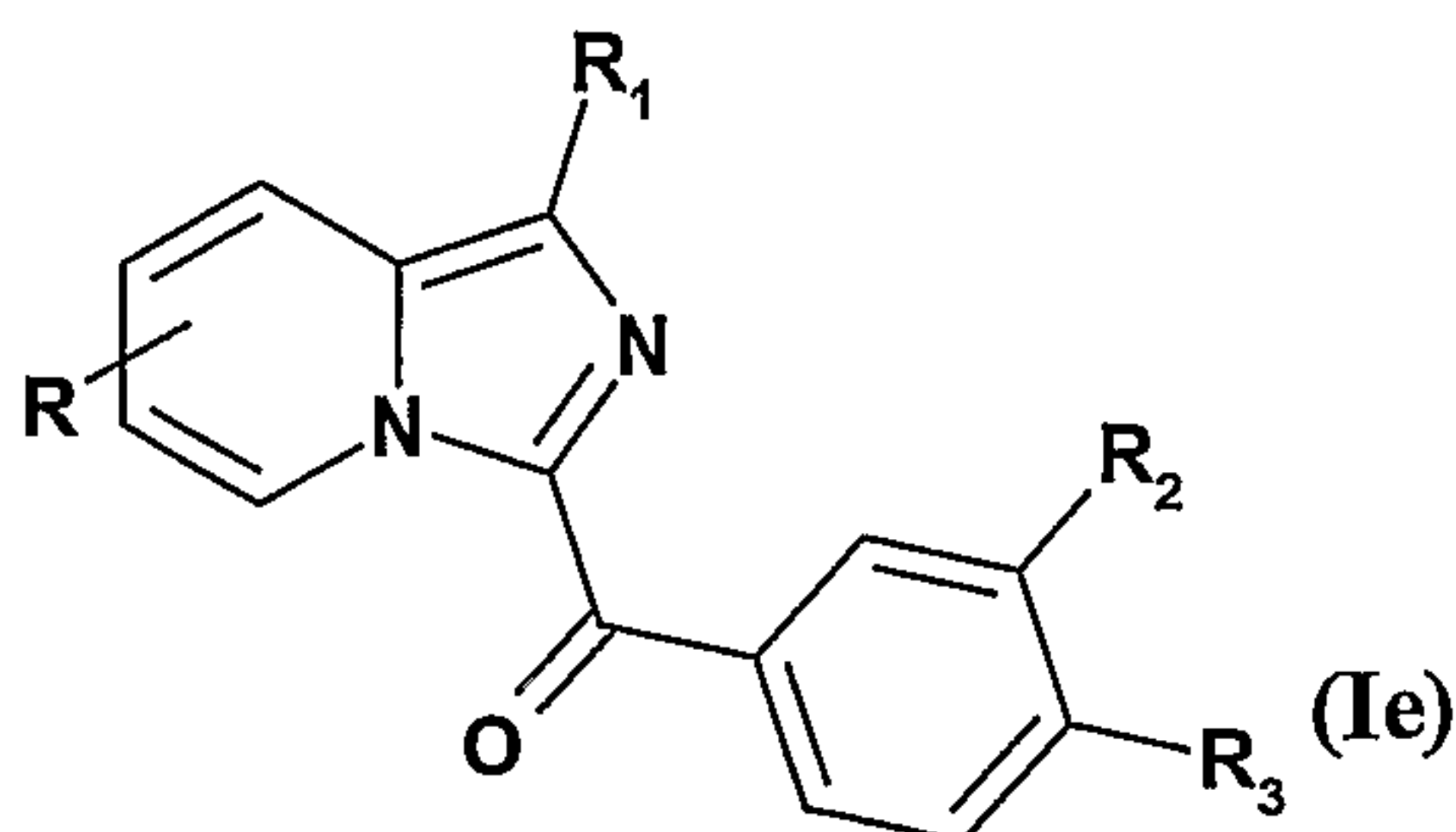


Composés de formule (I) où
 R_2 ou $R_3 = NR_4R_5, NHCO-Alk, NHCO_2-Alk$ ou $NHSO_2-Alk$

- 10 dans laquelle R et R_1 sont tels que définis pour le composé de formule Id et R_2 ou R_3 représente un radical $-NR_4R_5$, $-NHCOAlk$, $-NHCO_2Alk$ ou $-NHSO_2Alk$;

b) ou on soumet les composés de formule Ib à une réaction de saponification pour obtenir les composés de formule Ie :

15

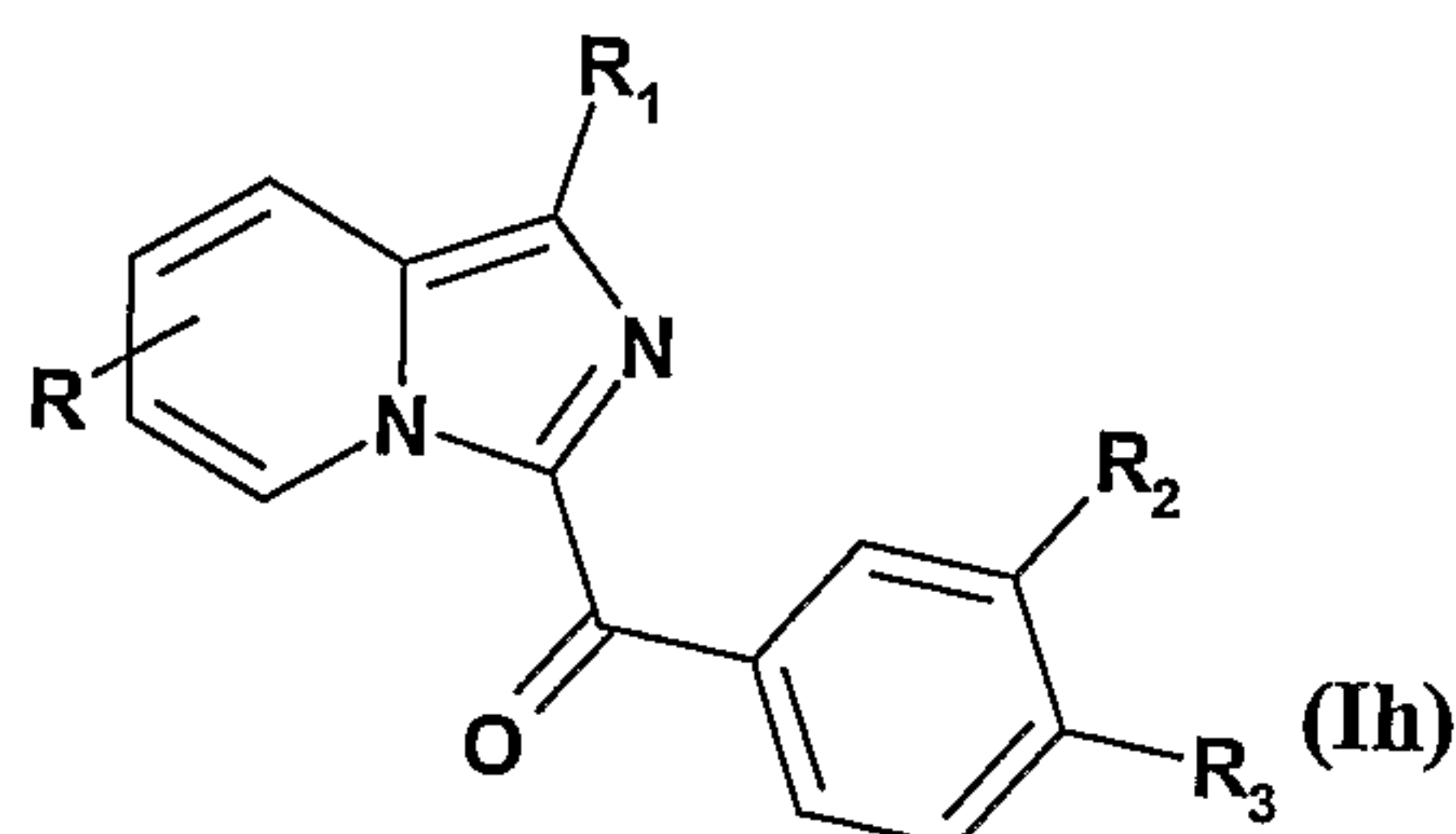


Composés de formule (I) où
 R_2 ou $R_3 = CO_2H$

dans laquelle R et R_1 sont tels que définis pour le composé de formule Ib et R_2 ou R_3 représente un radical carboxy,

les composés de formule Ie peuvent ensuite être soumis à une réaction de couplage après activation de la fonction carboxy avec par exemple le réactif BOP [hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris (diméthylamino)phosphonium] en présence d'une base telle que la triéthylamine, selon le mode opératoire décrit dans

5 *Tetrahedron Letters* ; (1975), 14, 1219-1222, puis ajout d'une amine de formule HNR_4R_5 ou de l'hydroxylamine pour obtenir les composés de formule Ih :

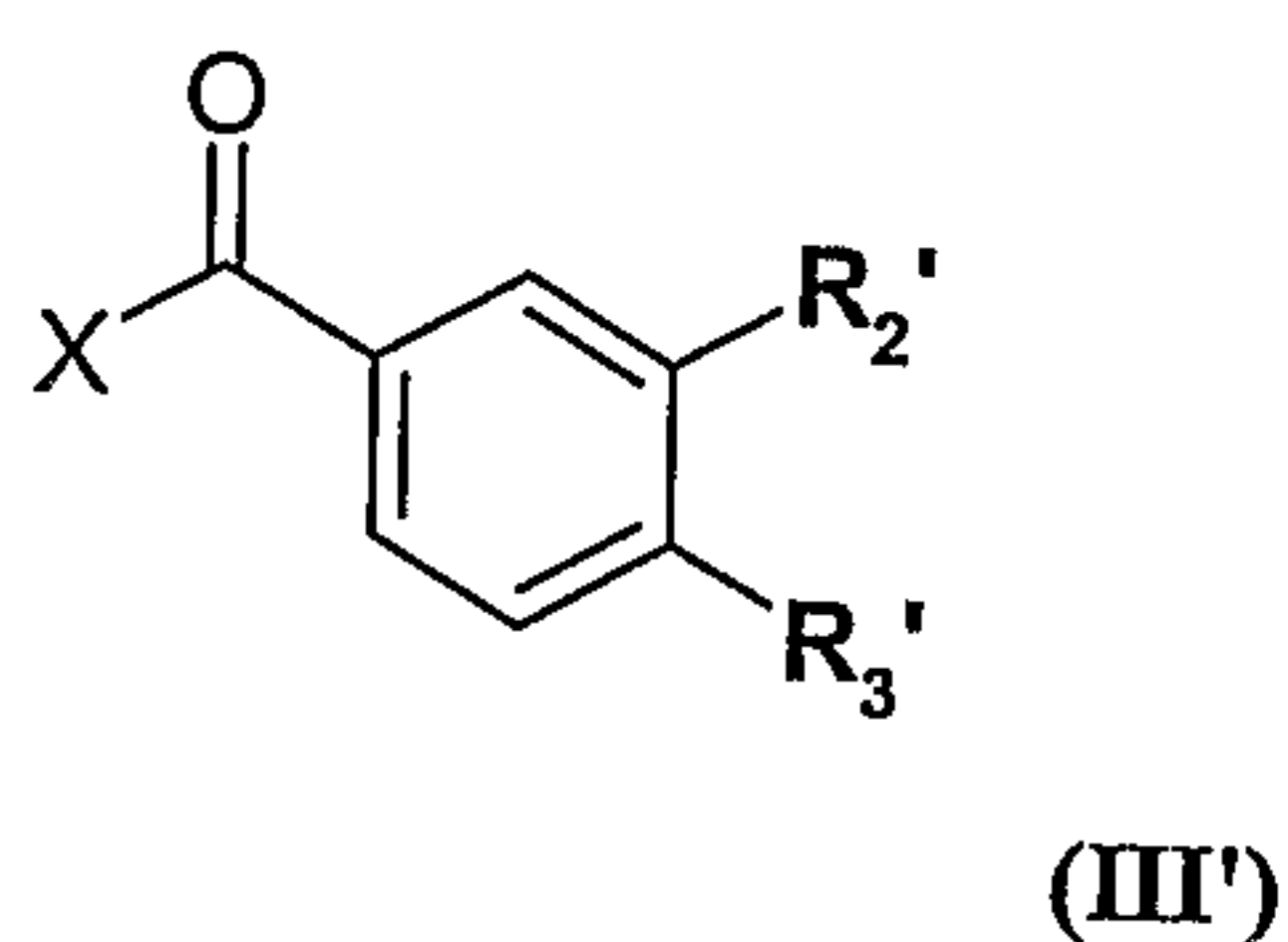


Composés de formule (I) où
 R_2 ou $\text{R}_3 = \text{CONR}_4\text{R}_5$ ou CONHOH

10 dans laquelle R et R_1 sont tels que définis pour les composés de formule Ie et R_2 ou R_3 représente un radical $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ ou $-\text{CONHOH}$;

OU

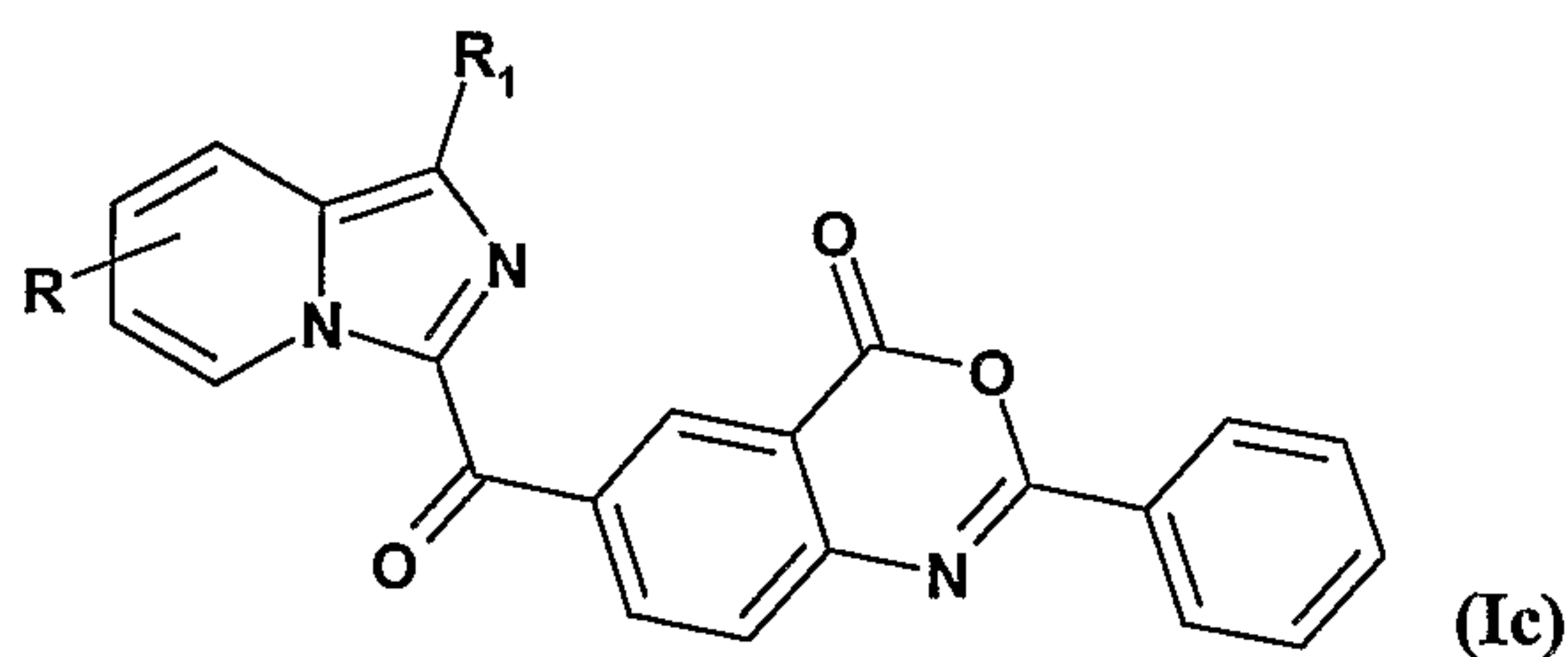
15 **B)** on condense le composé de formule II tel que précédemment défini au point A) avec le composé de formule III' :



20 dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_2' et R_3' forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome tel que l'oxygène,

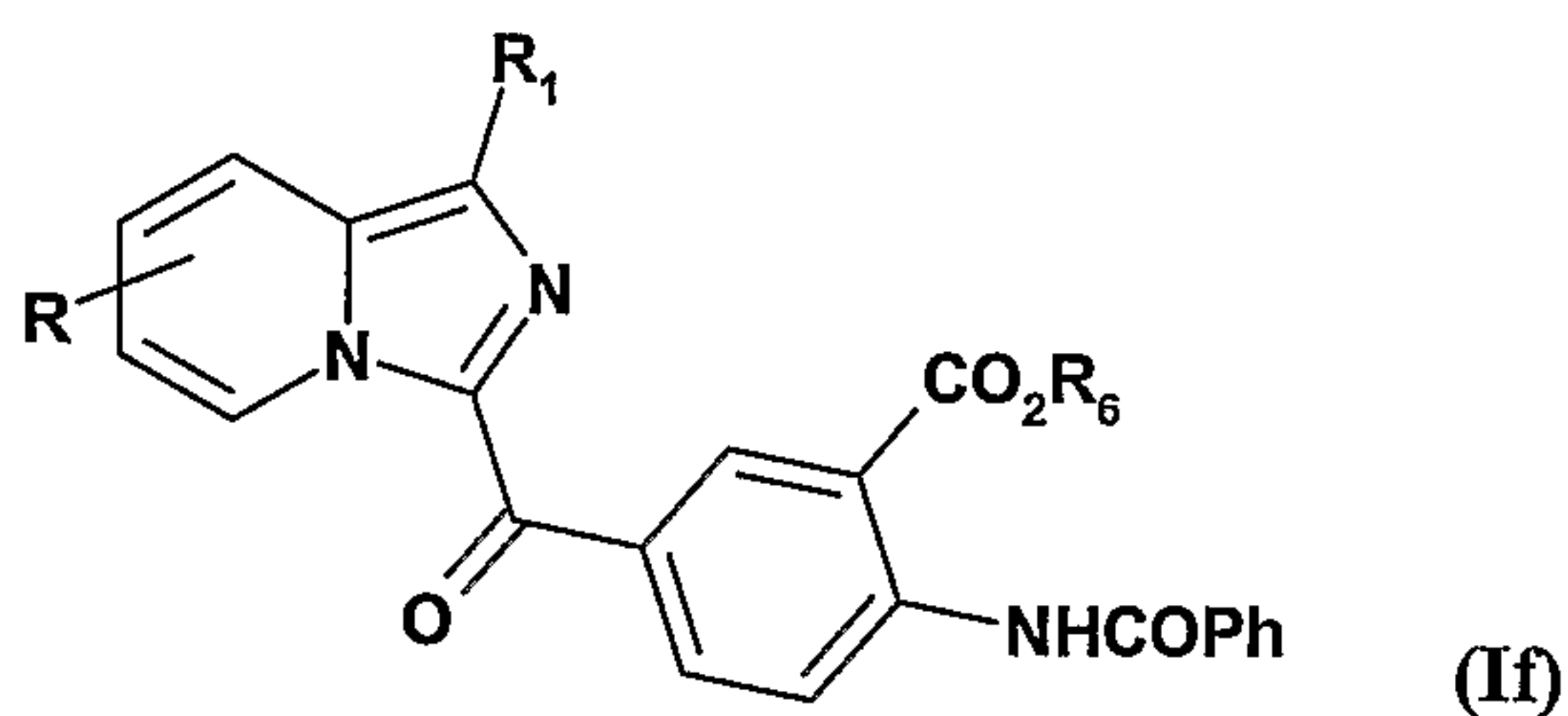
pour obtenir les composés de formule Ic :

12



dans laquelle R et R₁ sont tels que définis pour le composé de formule II,

- 5 lesdits composés de formule Ic étant ensuite soumis à une réaction d'alcoolyse pour donner les composés de formule If qui suit :



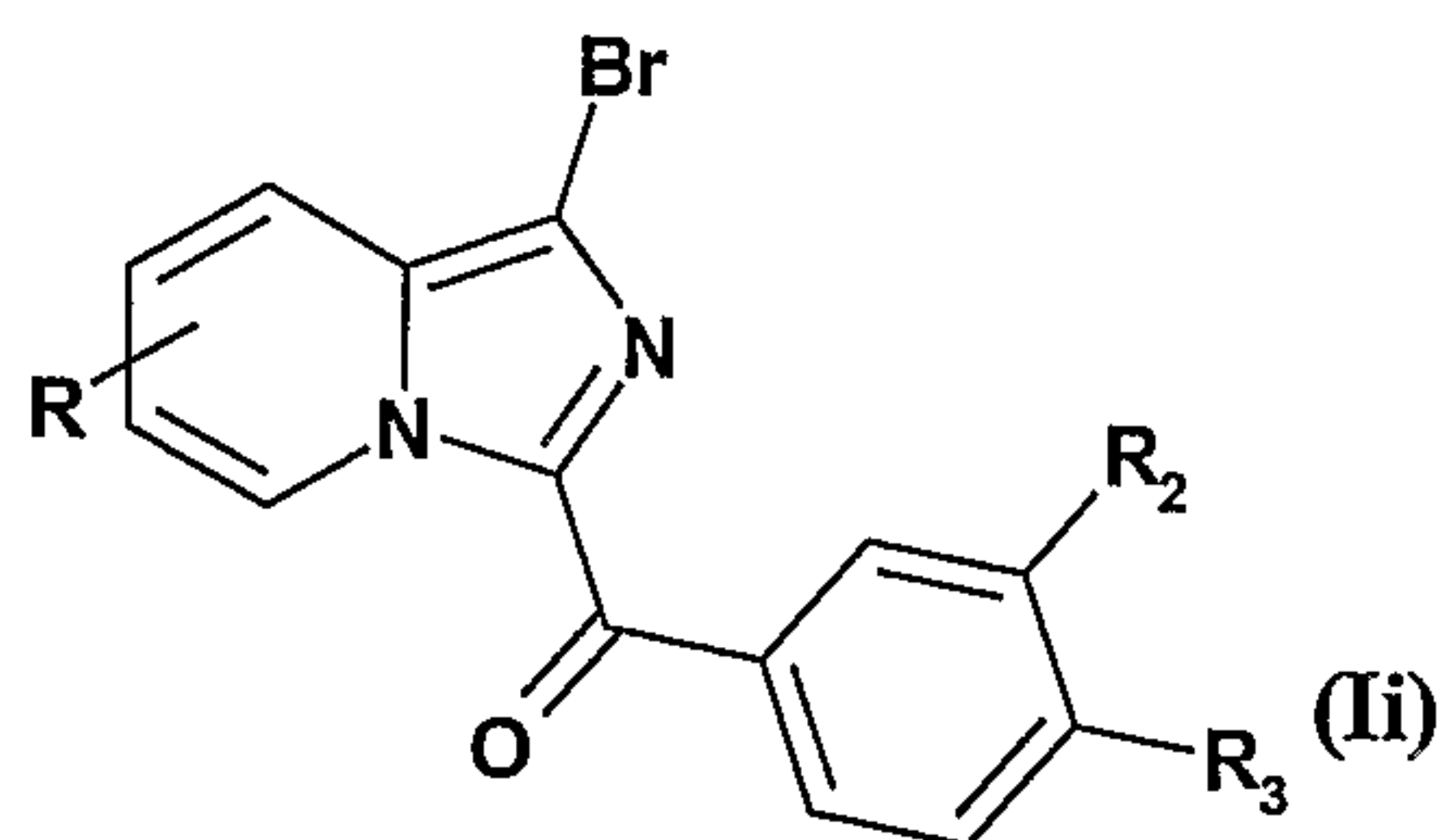
10 dans laquelle R et R₁ sont tels que définis pour le composé de formule II et R₆ est tel que défini pour le composé de formule I,

les composés If peuvent ensuite être saponifiés pour obtenir les composés de formules Id ou Ie, dans lesquelles R et R₁ sont tels que définis pour les composés de formule II, R₂ représente un radical -COOH et R₃ représente un radical -NH₂ ;

15

OU

C) on soumet le composé de formule I dans lequel R₁ représente un atome d'hydrogène, tel qu'obtenu précédemment au point A), à une réaction de bromation pour
20 obtenir les composés de formule Ii :

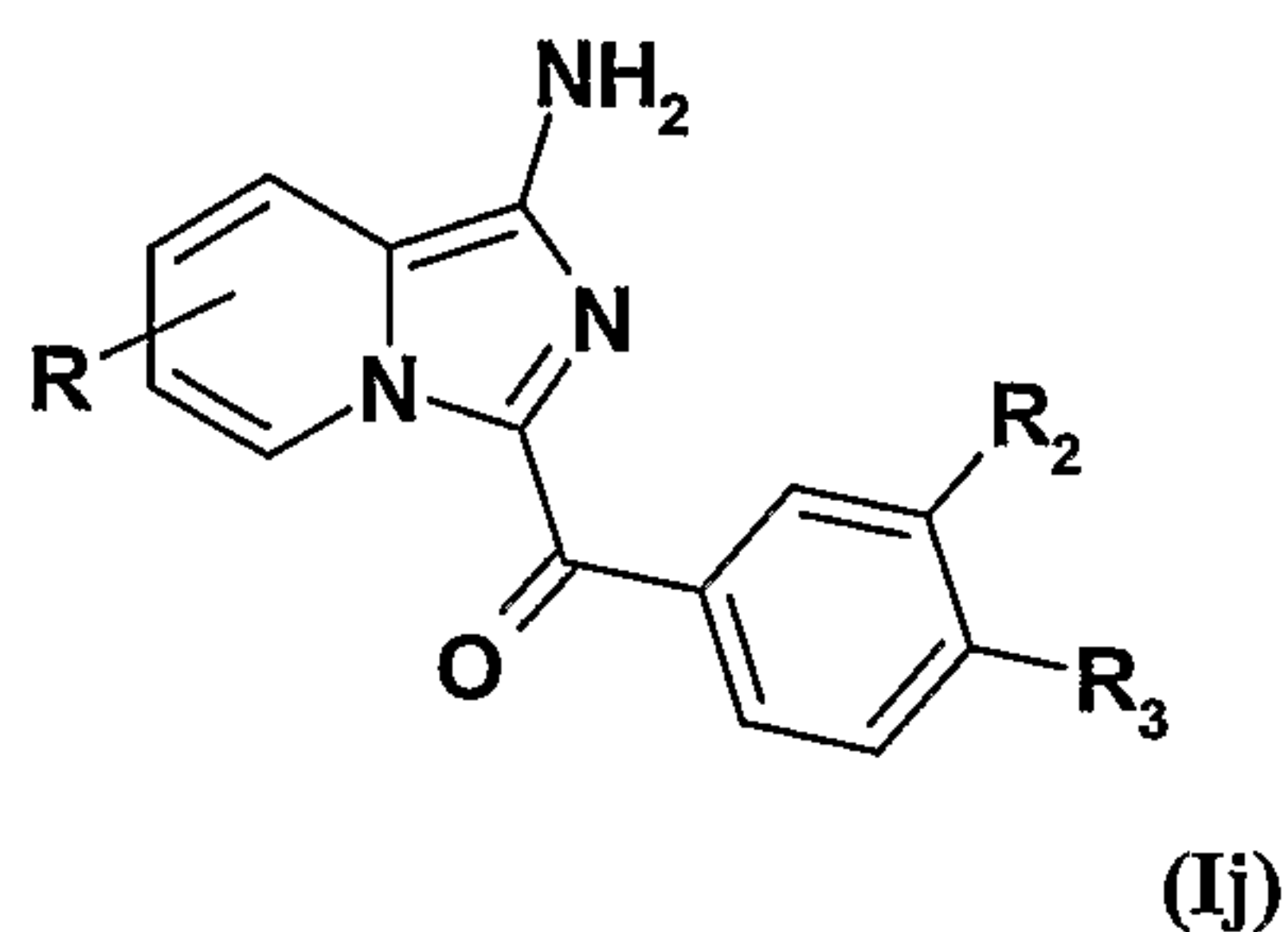


25 dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis pour le composé de formule I (lorsque R₂ et R₃ ne forment pas ensemble un hétéroaryle) et R₁ représente un atome de brome,

les composés de formule Ii pour lesquels R est différent d'un atome de brome ou d'un atome d'iode peuvent ensuite être soumis, en présence d'un catalyseur au palladium, d'un ligand et d'une base :

5

a) soit à une réaction d'imination avec la benzophénone imine selon les conditions de réaction décrite dans *Tetrahedron.* ; (2003), 59(22), 3925-3936, suivie d'une réaction d'hydrolyse acide, pour obtenir les composés de formule Ij :

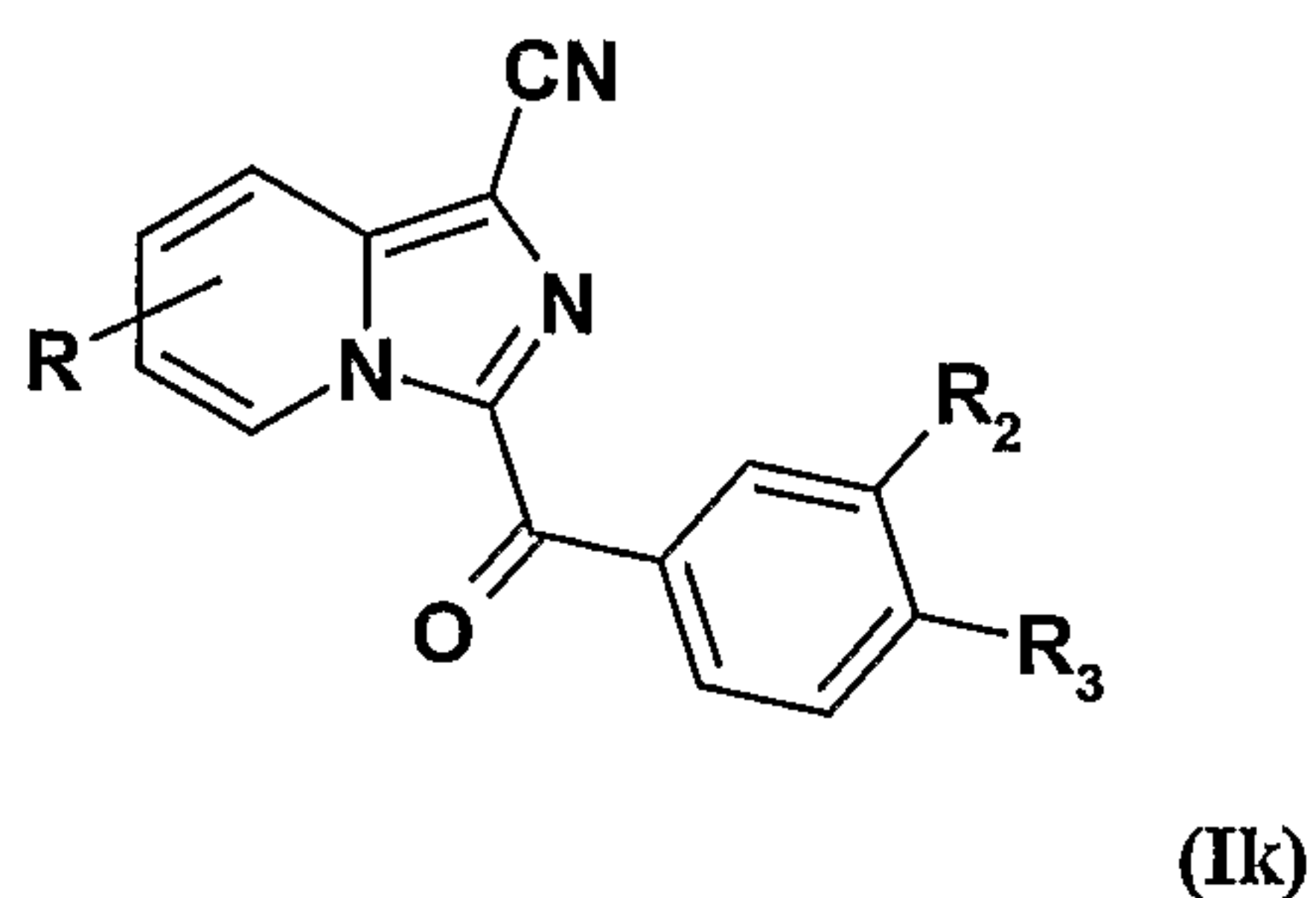


10

dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis pour les composés de formule Ii et R₁ représente un radical -NH₂,

15

b) soit à une réaction de cyanation avec du cyanure de zinc selon les conditions de réaction décrite dans *J. Med. Chem.* ; (2003), 46, 265-283, pour obtenir les composés de formule Ik:



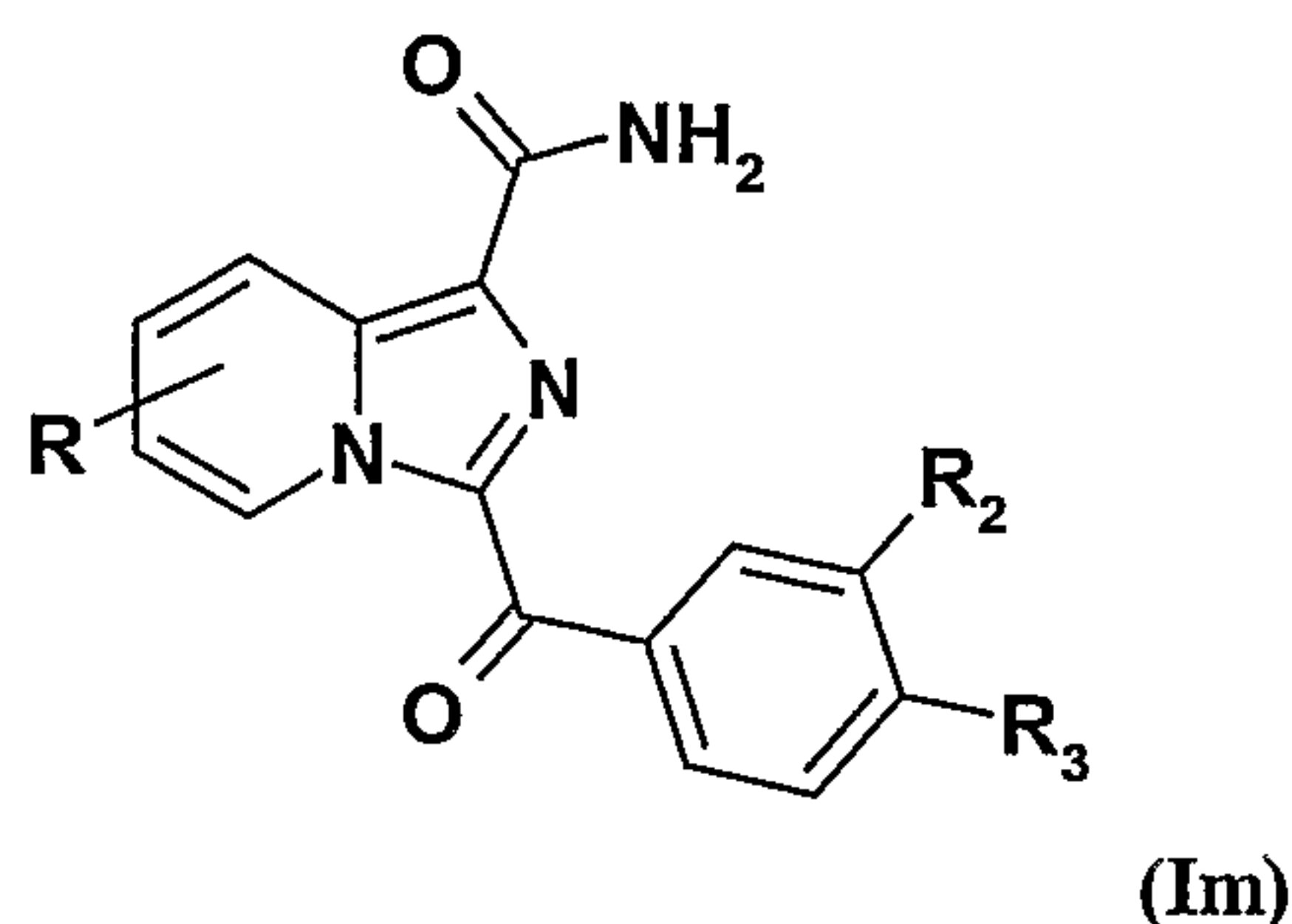
20

dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis pour les composés de formule Ii et R₁ représente un radical -CN,

- les composés de formule Ik peuvent ensuite être soumis à une réaction d'hydrolyse basique, afin d'obtenir les composés de formule Im :

25

14

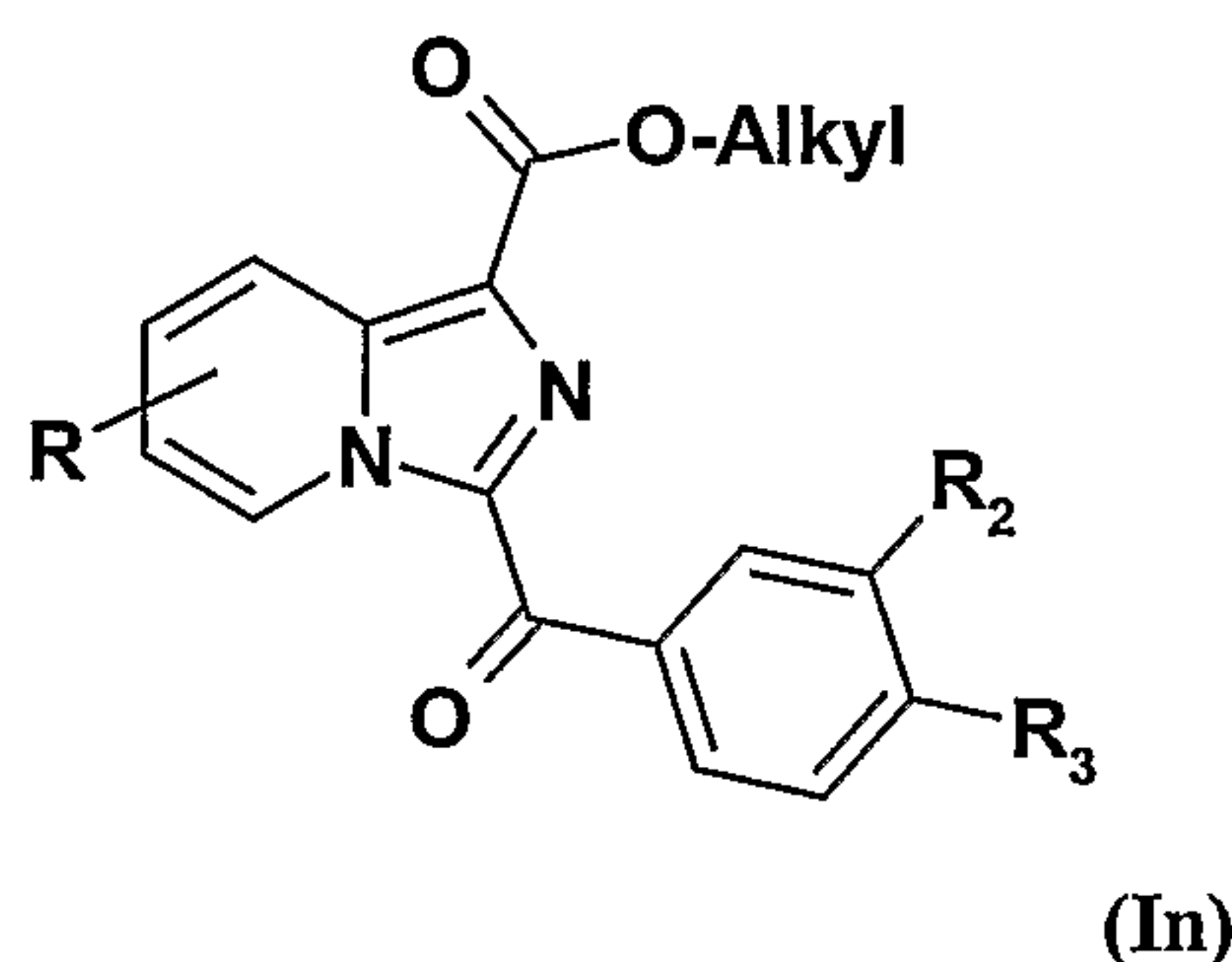


dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis pour les composés de formule Ik et R₁ représente un radical -CONH₂,

5

- ou bien encore, les composés de formule Ik sont soumis à une réaction de Pinner [The Chemistry of Amidines and Imidates ; Patai, S., Ed. ; J. Wiley and Sons : New York, (1975) ; 385-489] avec un alcool primaire tel que le méthanol ou l'éthanol en présence de gaz chlorhydrique pour conduire à l'imidoester correspondant, qui par hydrolyse acide

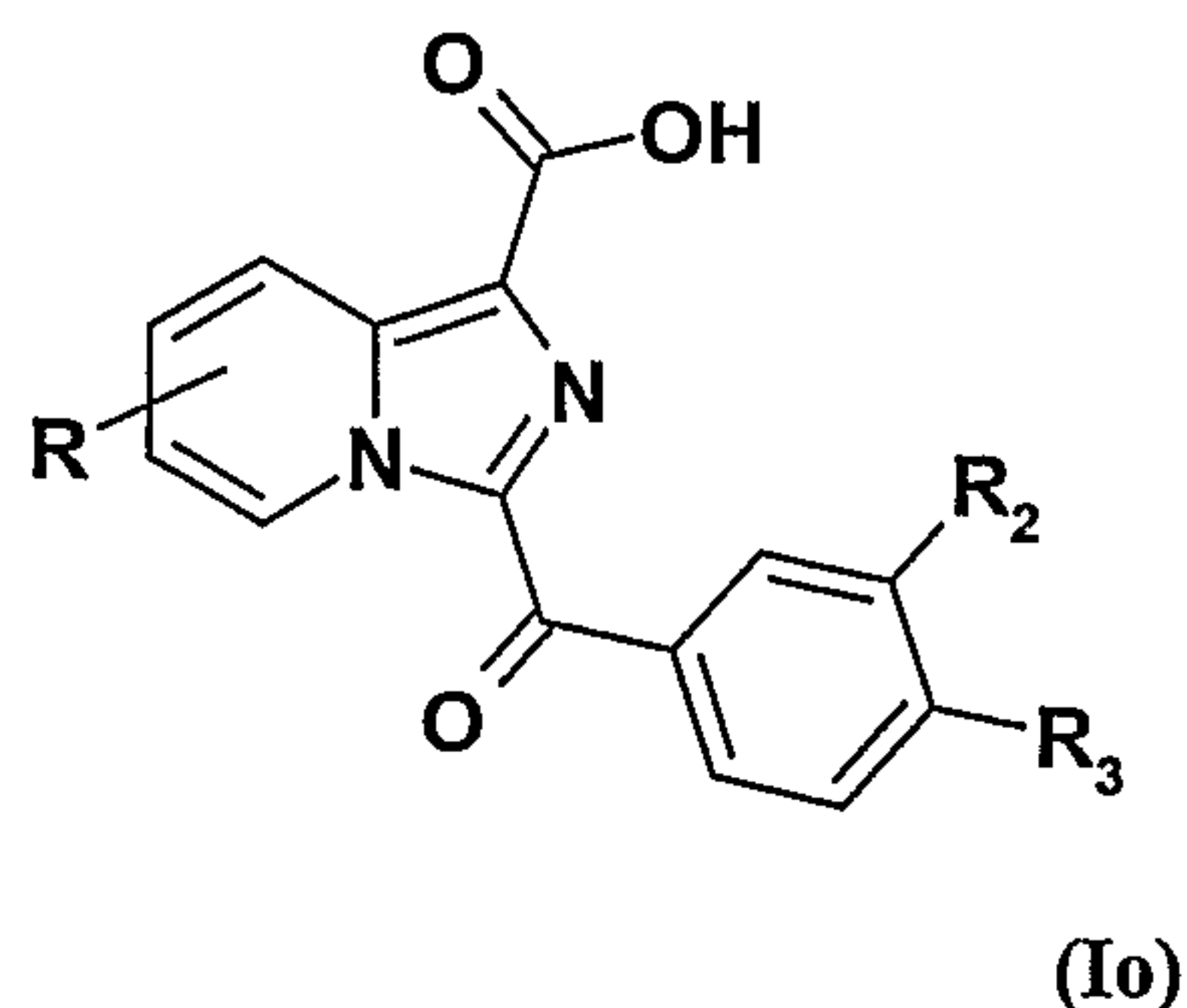
10 conduit aux composés de formule In :



dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis pour les composés de formule Ik et R₁ représente un radical -CO₂Alk,

15

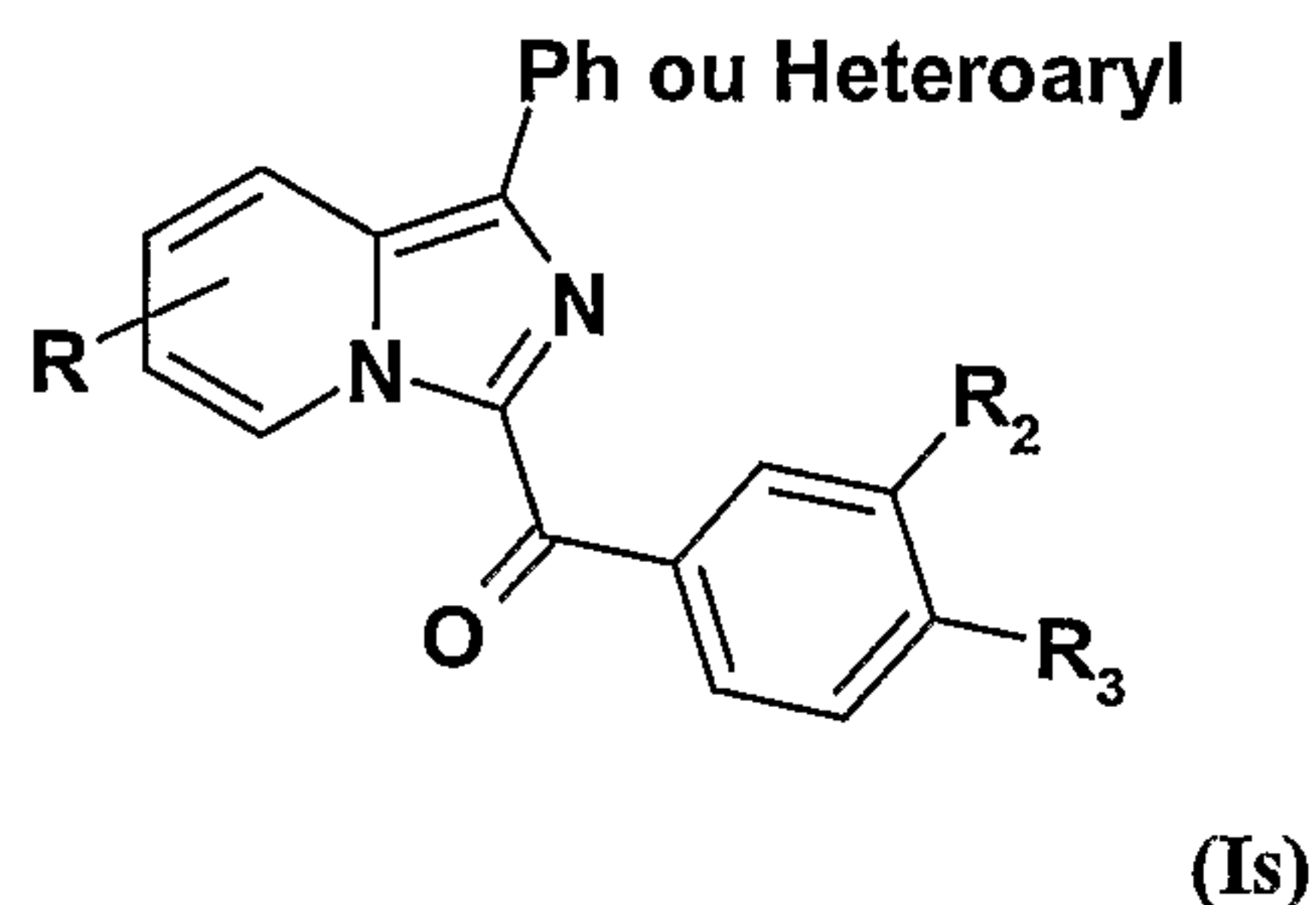
les composés de formule In pouvant eux-même être soumis à une réaction de saponification pour obtenir les composés de formule Io :



20

dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis pour les composés de formule Ik et R_1 représente un radical $-\text{CO}_2\text{H}$,

- c) soit à une réaction de Suzuki selon les conditions décrites dans Synth. Commun.; (1981), Vol. 11, p513 avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques pour obtenir les composés de formule Is :

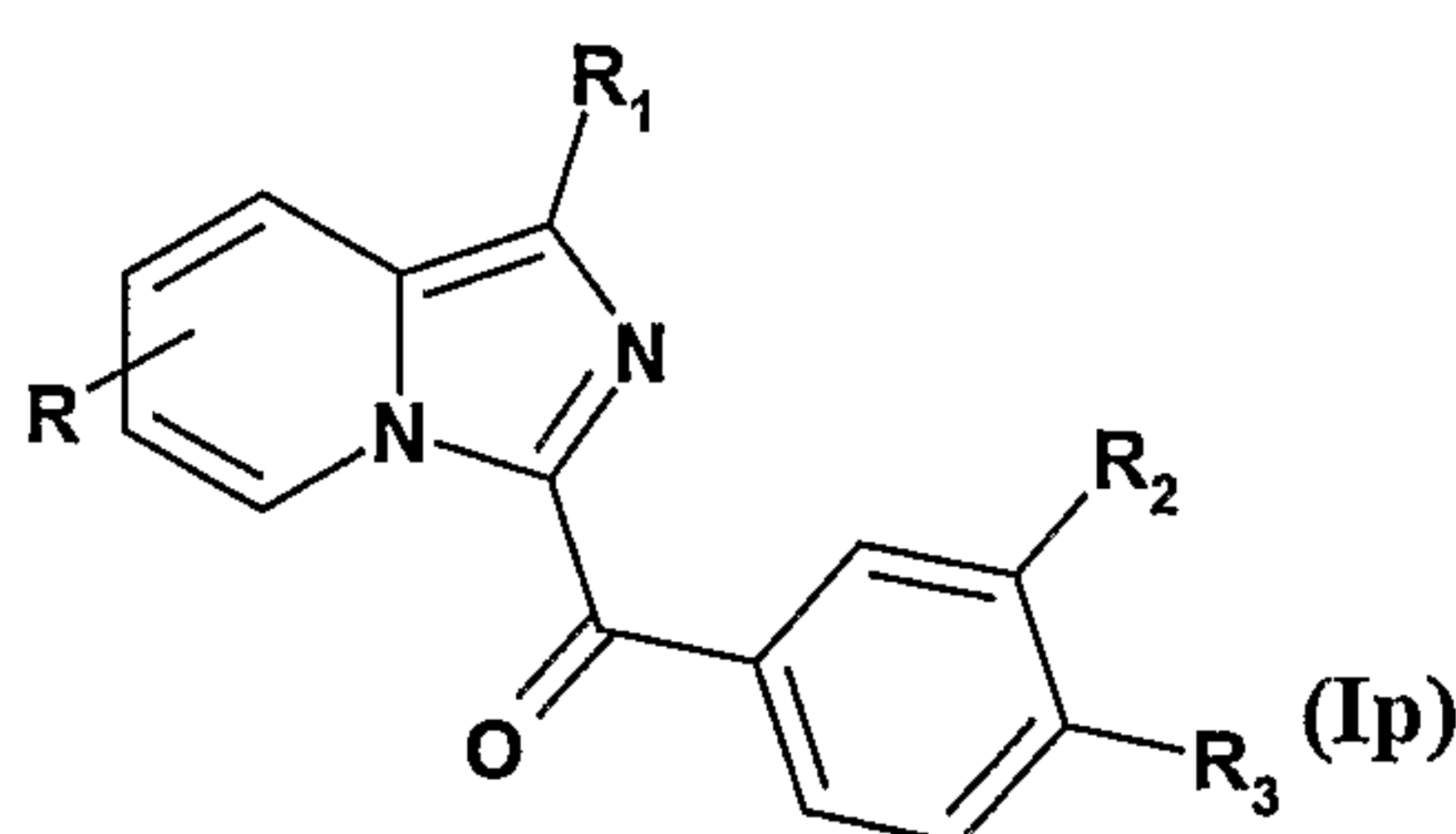


- 10 dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis pour le composé de formule Ii et R_1 représente un radical phényle substitué ou un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué ;

OU

15

D) on soumet les composés de formule Ij dans lequel R_1 représente un radical amino à une réaction d'acylation ou de sulfonylation, pour obtenir les composés de formule Ip :



Composés de formule (I) où
 $R_1 = \text{NHCO-Alk}$, NHCO-Ph , NHCOCF_3 , $\text{NHCO}_2\text{-Alk}$ ou $\text{NHSO}_2\text{-Alk}$

20

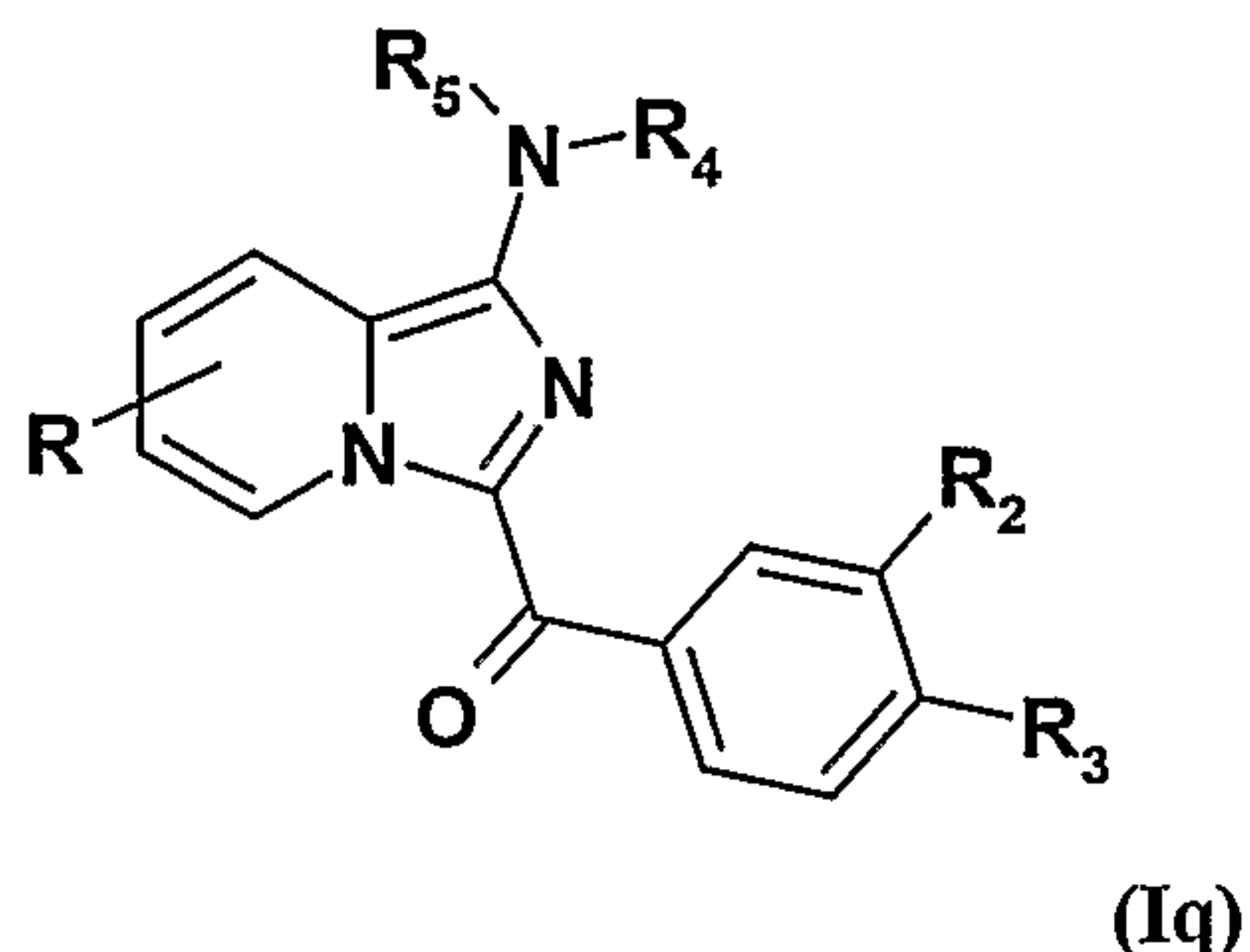
dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis pour les composés de formule Ij et R_1 représente un radical $-\text{NHCOAlk}$, $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, $-\text{NHSO}_2\text{Alk}$, $-\text{NHCOPh}$ ou $-\text{NHCOCF}_3$, dans lesquels Alk et Ph sont tels que définis pour le composé de formule I,

25

les composés de formule Ip dans laquelle R_1 représente un radical $-\text{NHCOCF}_3$ pouvant eux-mêmes être soumis à une réaction d'alkylation puis de déprotection,

16

éventuellement suivie d'une autre réaction d'alkylation, pour obtenir les composés de formule Iq :



5

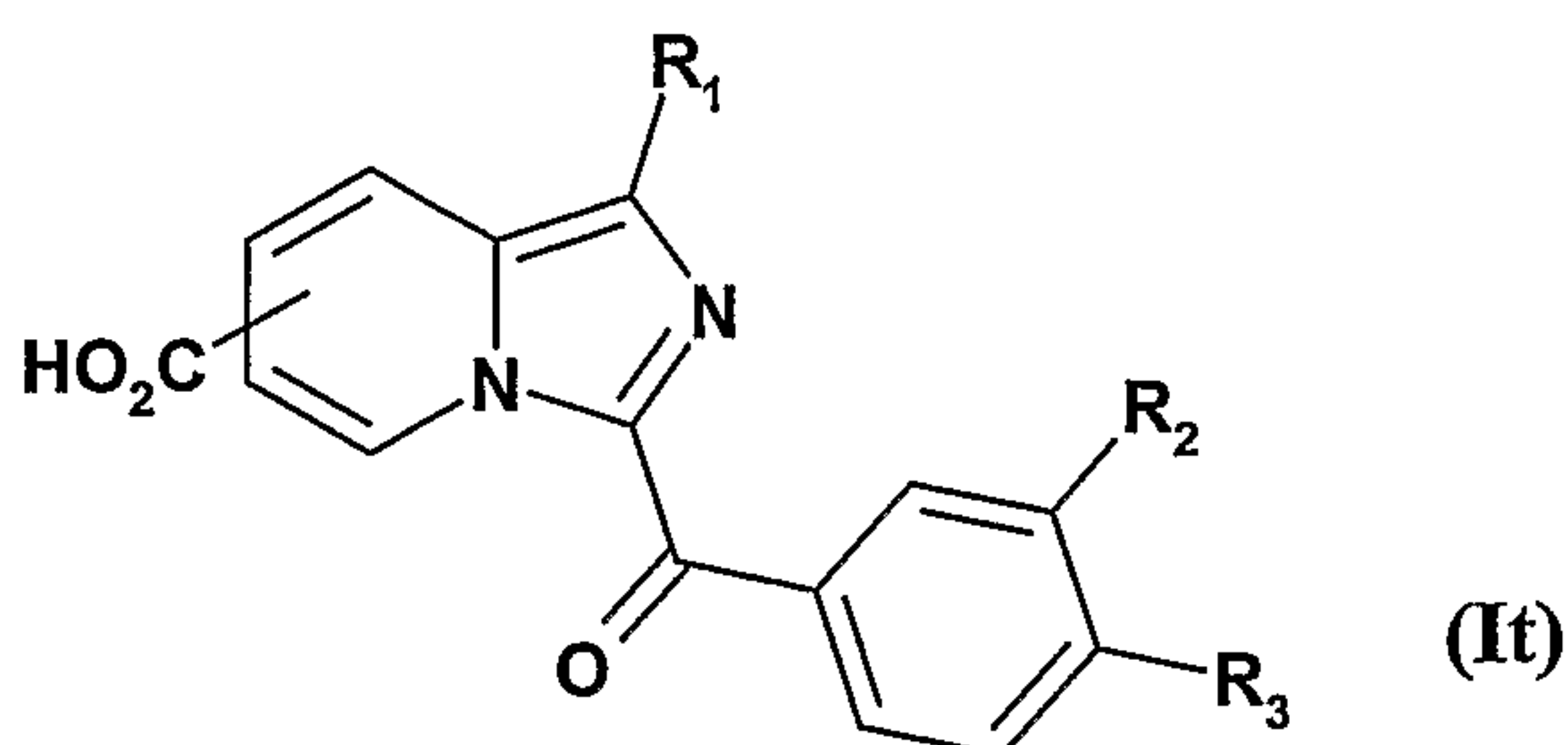
dans laquelle R, R₂, R₃ sont tels que définis pour les composés de formule Ij et R₄ et R₅ sont tels que définis pour le composé de formule I ;

OU

10

E) on soumet les composés de formule Ir, dans laquelle R représente un radical -CO₂R₆ et R₆ représente un radical Alk, tels qu'obtenus précédemment au point A) (à savoir par acylation des composés de formule (II), où R = -COOAlk, avec les composés de formule (III)), à une réaction d'hydrolyse acide ou basique pour obtenir les composés de

15 formule It :



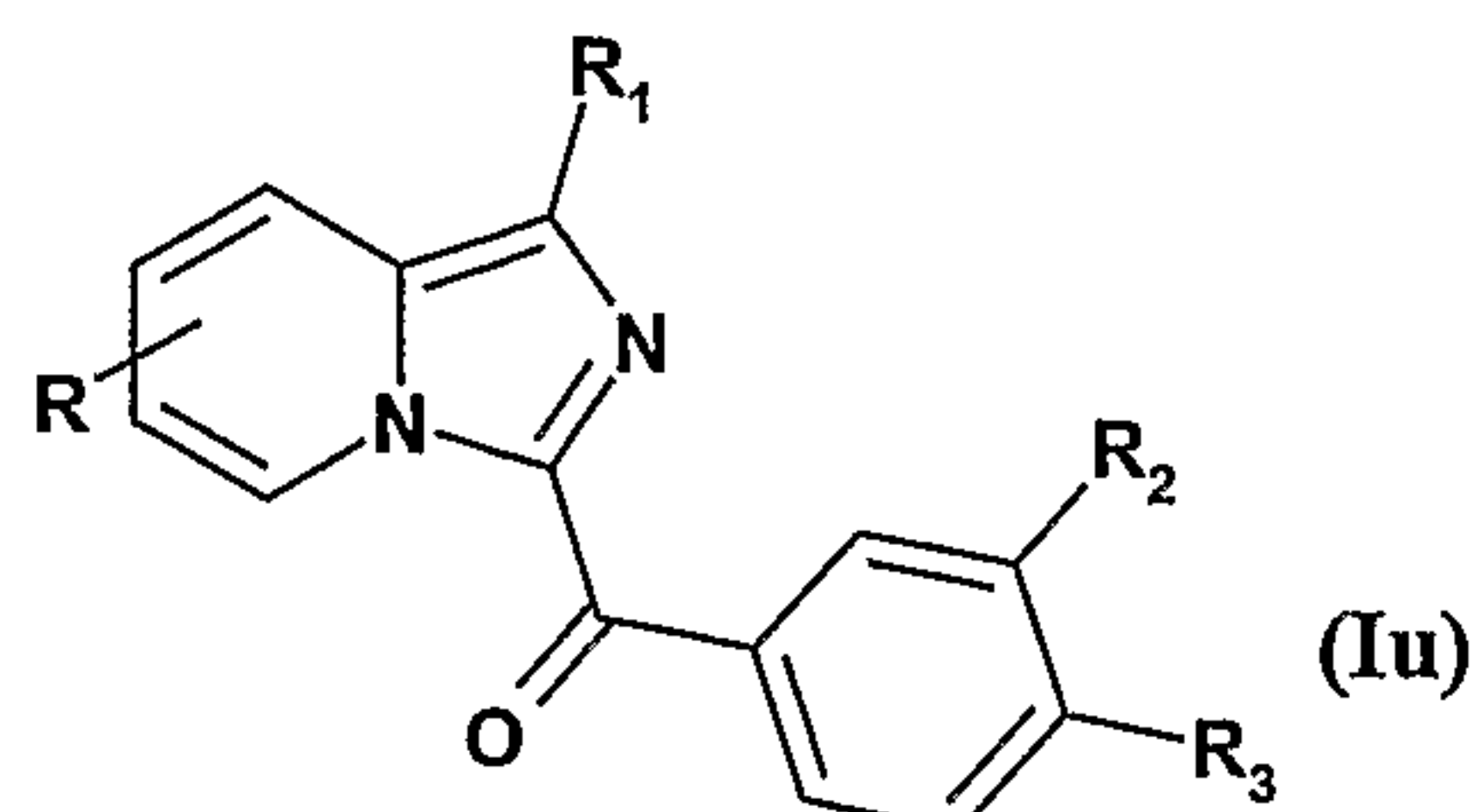
20 dans laquelle R₁, R₂, R₃ sont tels que définis pour les composés de formule Ir et R représente un radical -COOH,

les composés de formule It peuvent ensuite être soumis :

a) soit à une réaction de couplage après activation de la fonction carboxy avec par exemple le réactif BOP [hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris (diméthylamino)phosphonium] en présence d'une base telle que la triéthylamine selon le mode opératoire décrit dans *Tetrahedron Letters* ; (1975), 14, 1219-1222, puis ajout d'une

25

amine de formule HNR_4R_5 ou d'une amine de formule $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$ où R_6 représente un radical Alk, pour obtenir les composés de formule Iu :

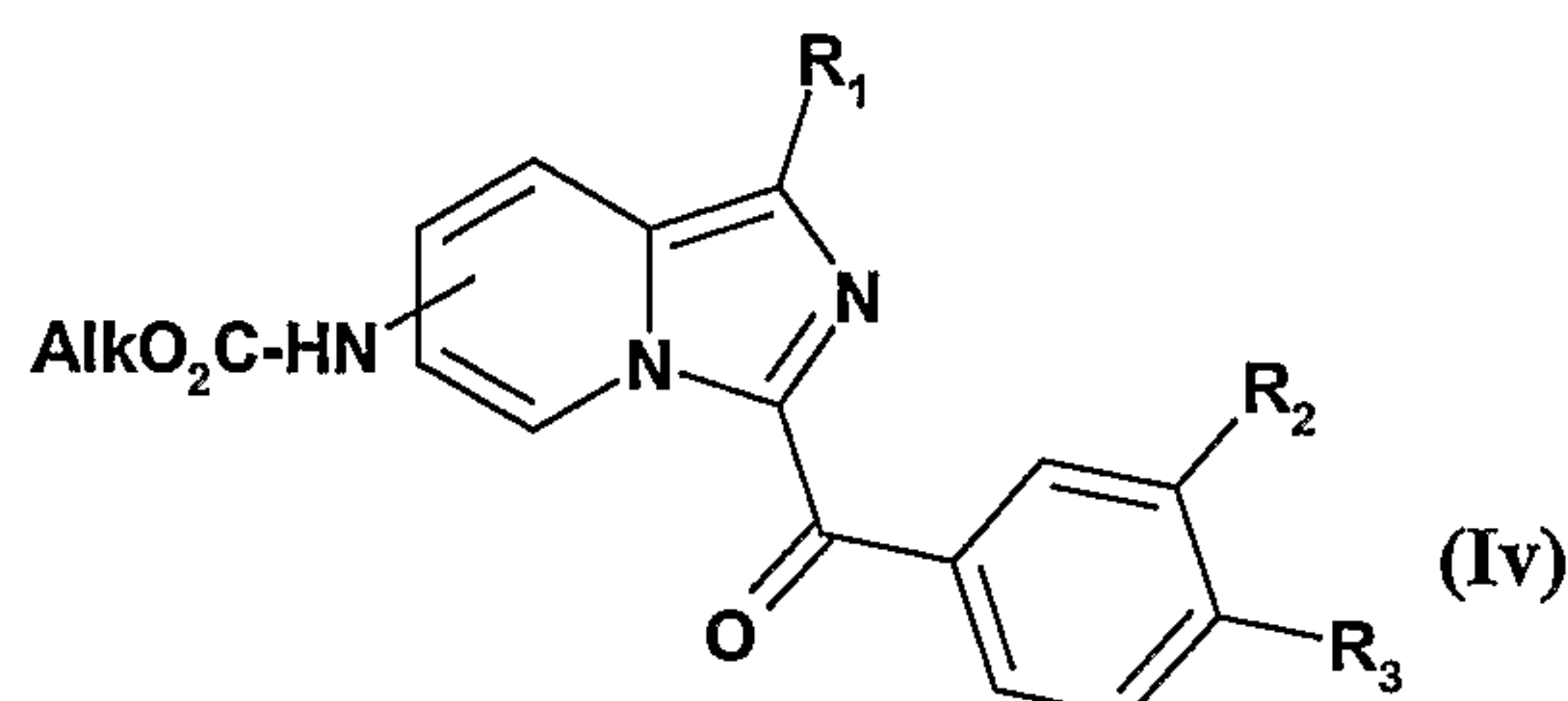


Composés de formule (I) où
 $\text{R} = \text{CONR}_4\text{R}_5$ ou $\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{R}_6$

5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis pour les composés de formule It,

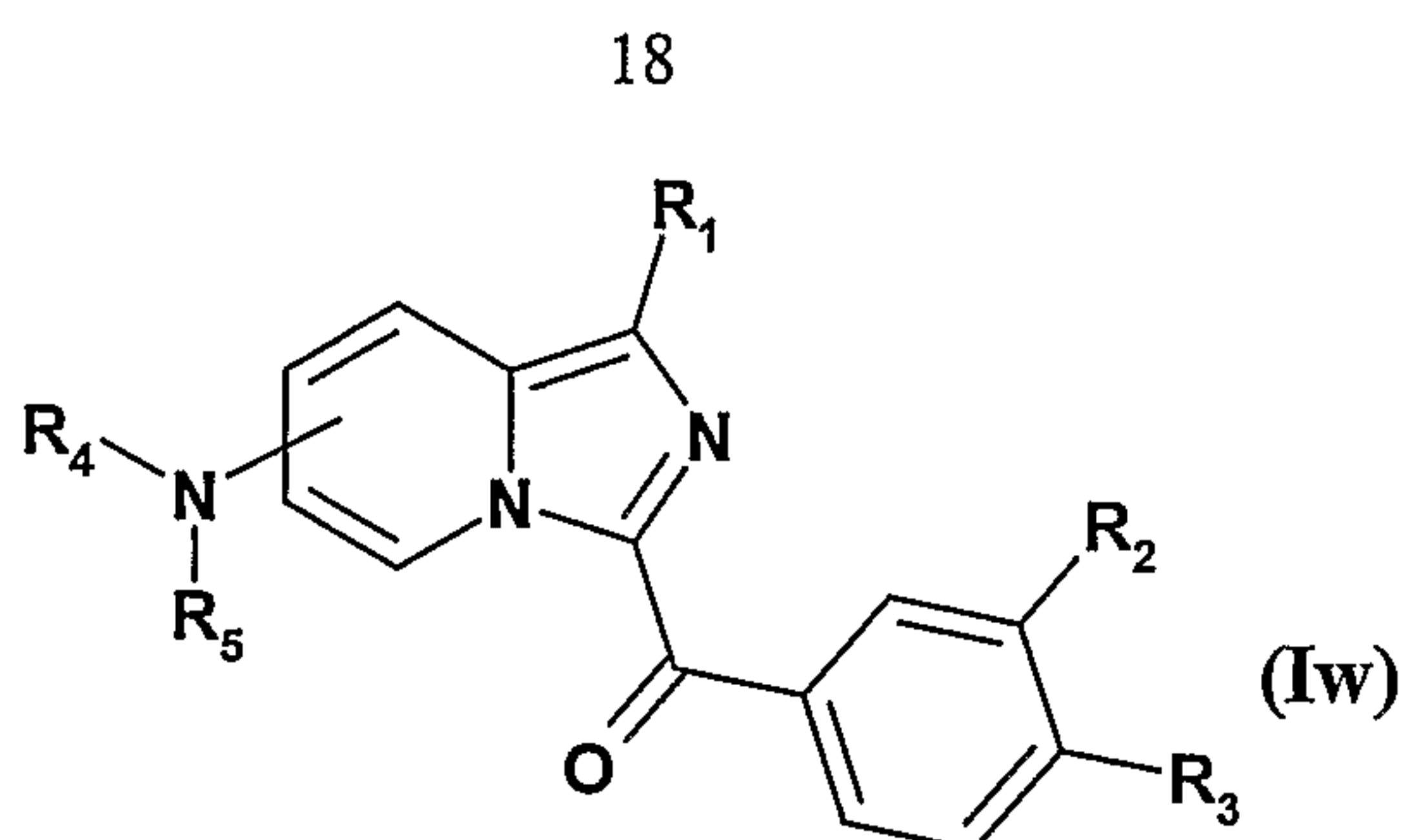
et lorsque R est un radical $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$, où R_6 représente un radical Alk tel que défini pour les composés de formule I, ces composés peuvent être saponifiés pour obtenir les composés de formule Iu où R est un radical $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-$
 10 $(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$, où R_6 représente un atome d'hydrogène et R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis précédemment,

b) soit être soumis à un réarrangement de Curtius selon le mode opératoire décrit dans *Synthesis* ; (1990), 295-299 par action de diphenylphosphorylazide en présence
 15 de triéthylamine à reflux dans un solvant inerte tel que le toluène puis ajout d'un alcool de formule $\text{Alk}-\text{OH}$ pour obtenir les composés de formule Iv :



20 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis pour les composés de formule It et R représente un radical $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$,

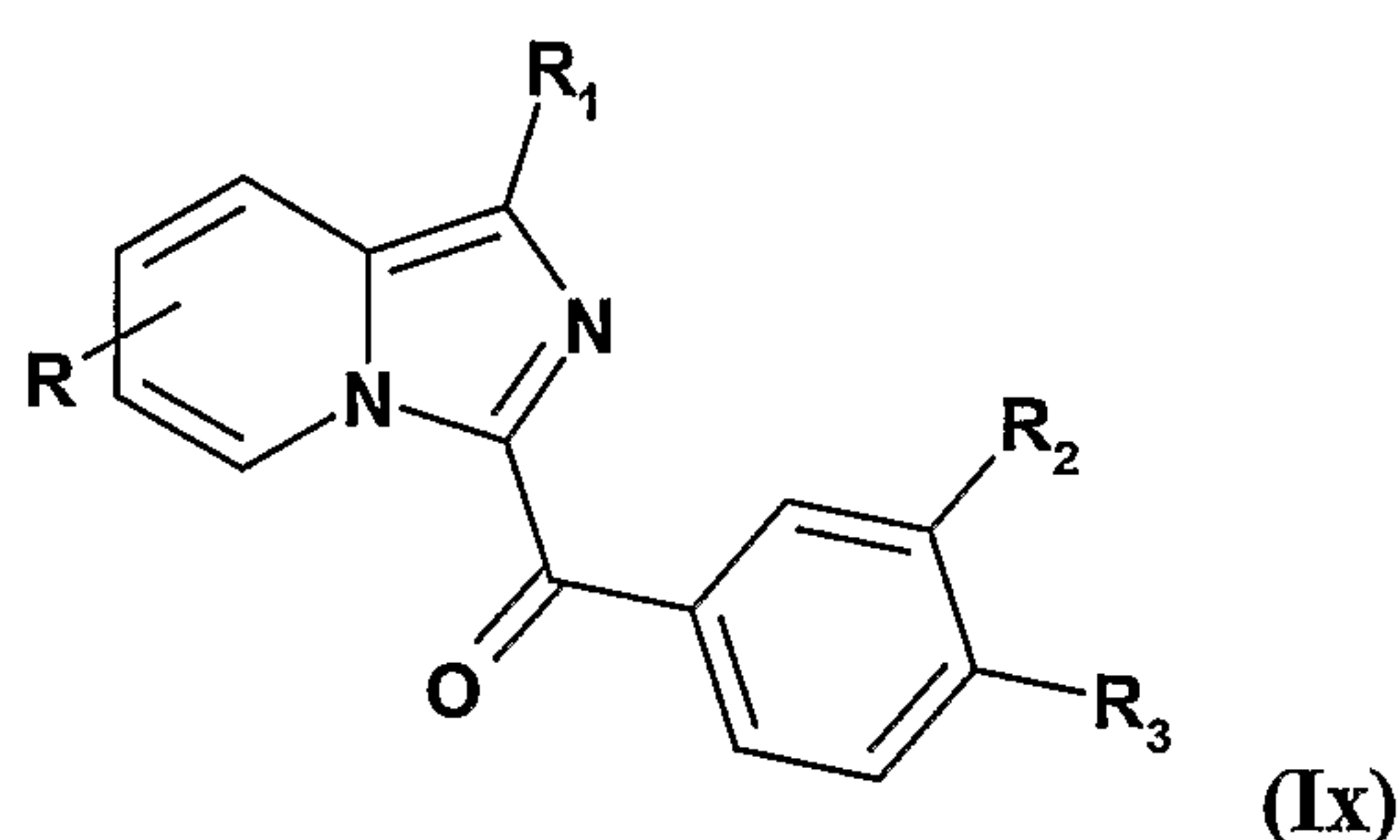
les composés de formule Iv dans lesquels R représente un radical $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$, où Alk représente un radical $-\text{tBu}$, peuvent ensuite conduire aux composés de formule Iw, dans
 25 laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 sont tels que définis pour le composé de formule I :



- par déprotection en milieu acide on obtient les composés de formule Iw où R représente un radical -NH₂,

- par alkylation suivi d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation
5 on peut obtenir les composés de formule Iw où R représente un radical -NR₄R₅,

les composés de formule Iw où R représente un radical -NH₂ peuvent ensuite être soit acylés, soit sulfonylés, pour obtenir les composés de formule Ix :



Composés de formule (I) où
R = NHCO-Alk ou NHSO₂-Alk

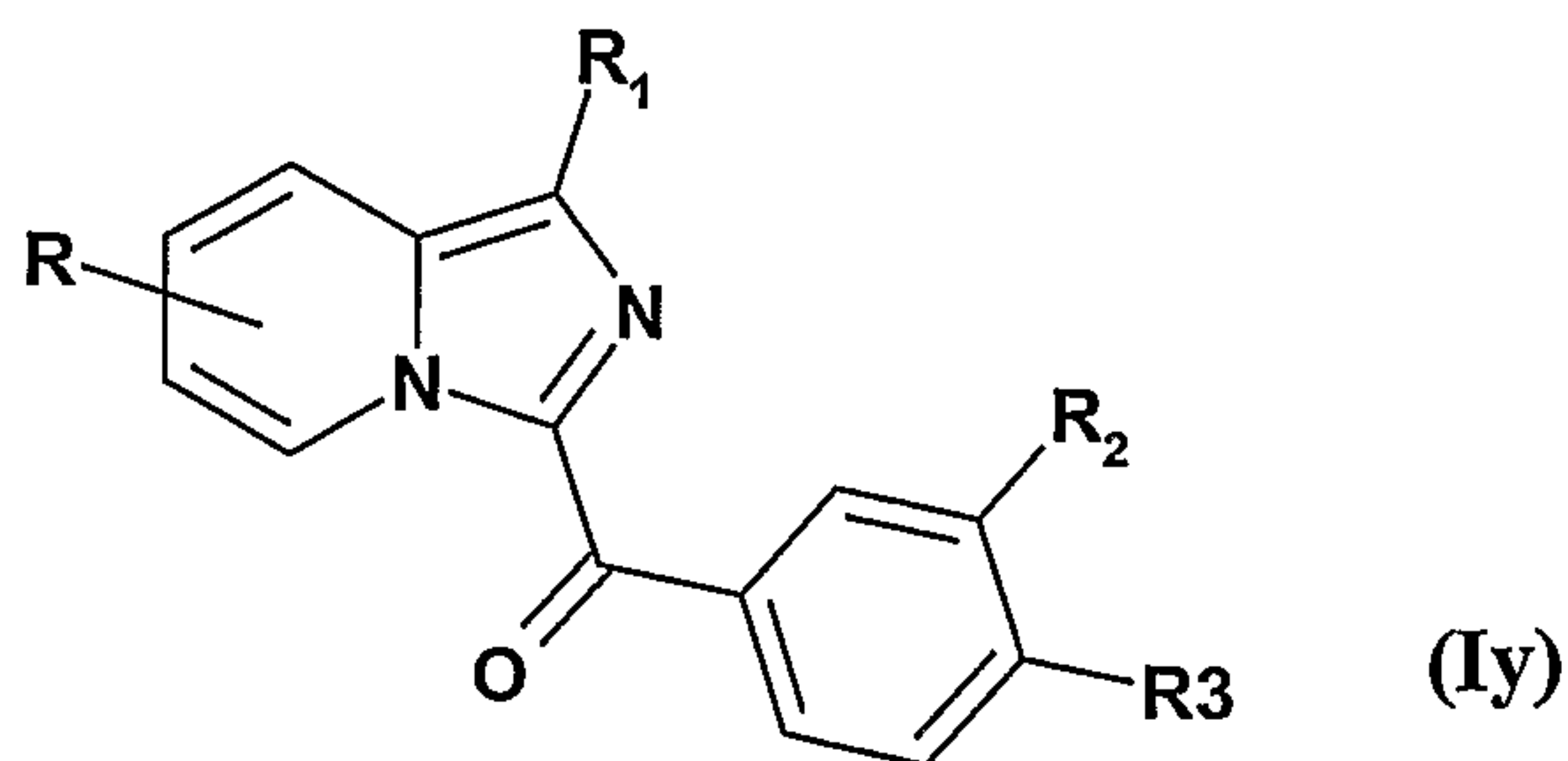
10

dans laquelle R₁, R₂, R₃ sont tels que définis pour les composés de formule Iw et R représente un radical -NHCOAlk ou -NHSO₂Alk ;

OU

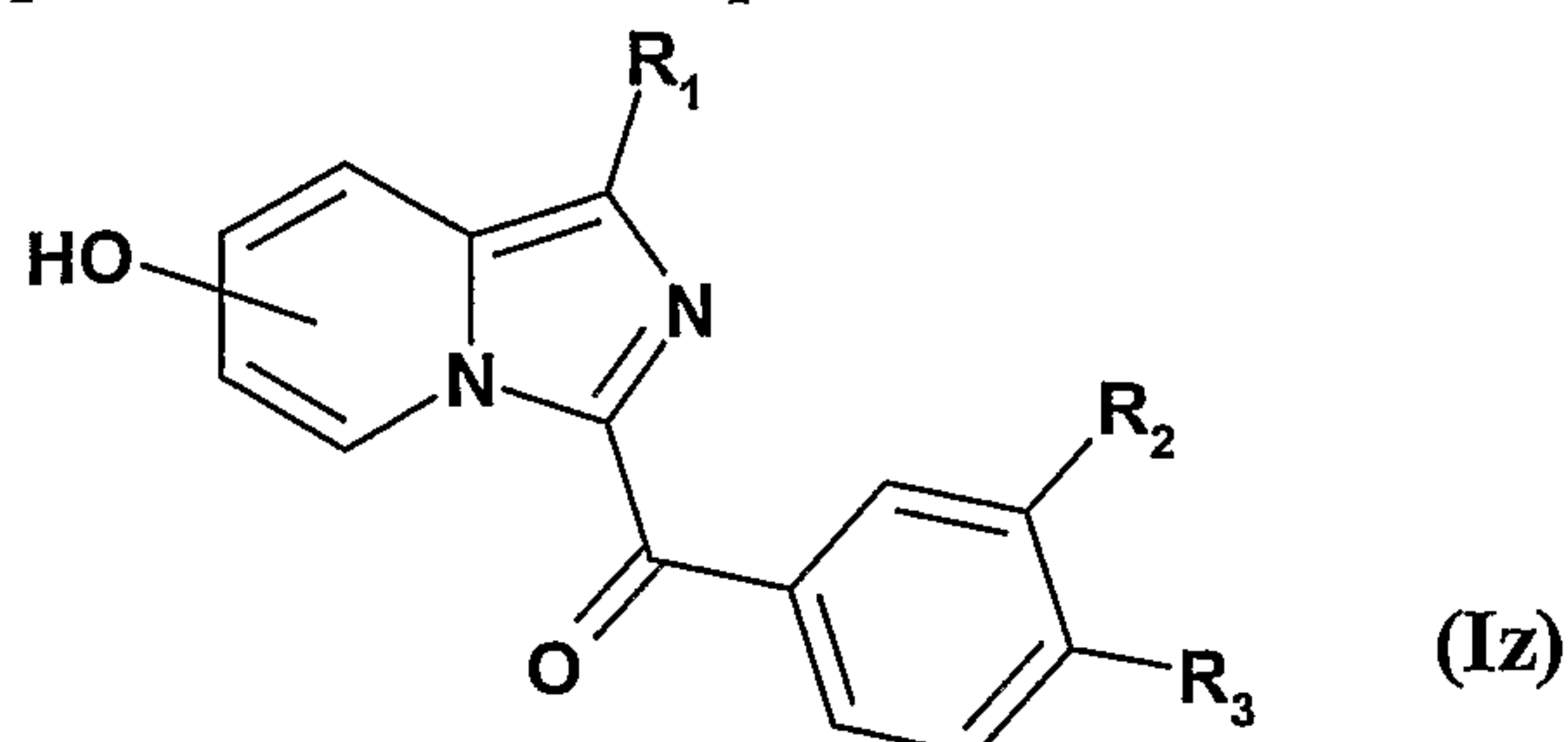
15

F) on soumet les composés de formule Iy :

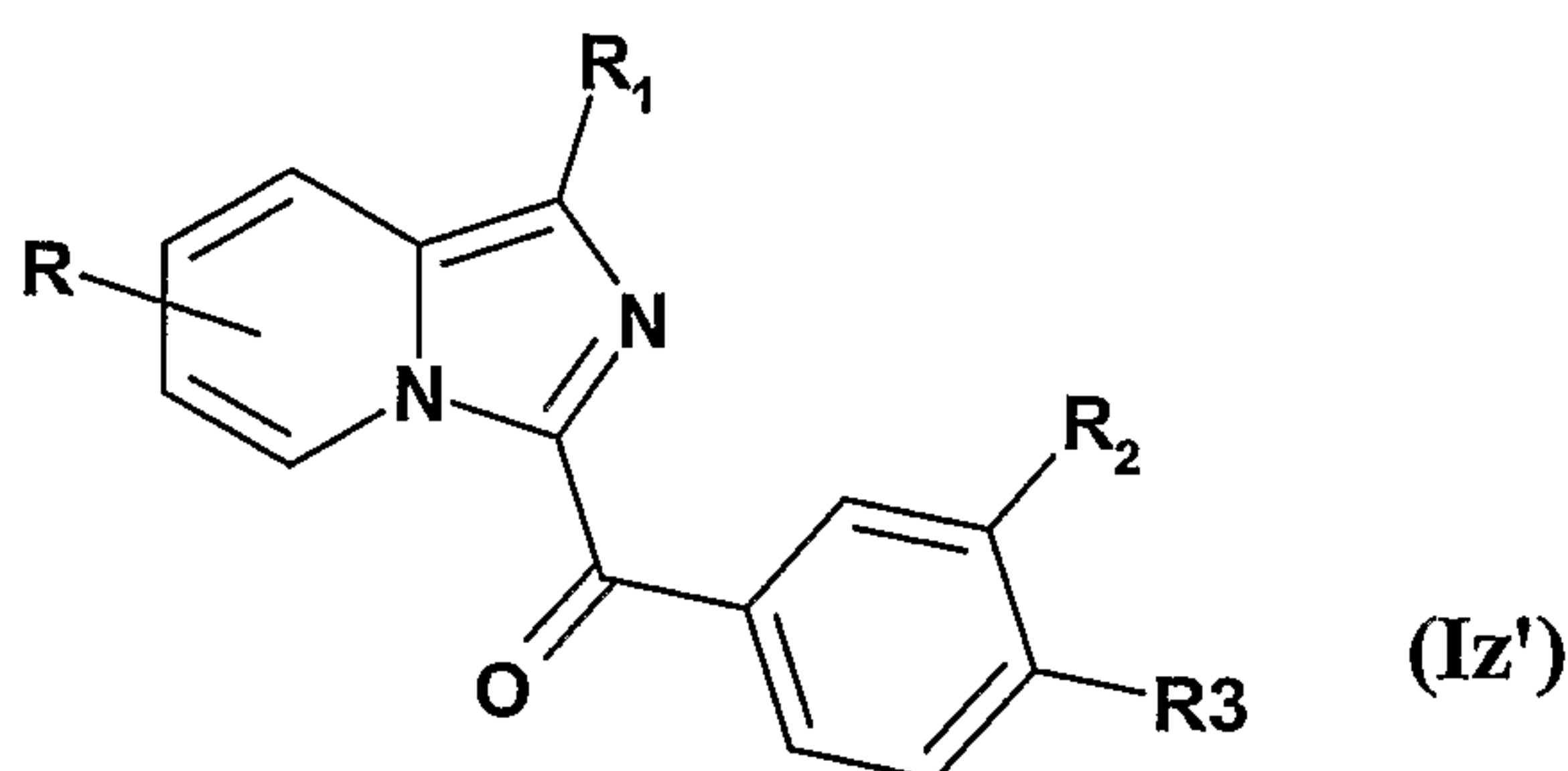


dans laquelle R représente un radical -Obenzyl et R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis
20 dans les composés de formule I, à une réaction de débenzylation, par exemple par réaction

d'hydrate d'hydrazine dans un solvant protique tel que le méthanol, en présence de palladium sur charbon, pour obtenir les composés de formule Iz :



- 5 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis pour les composés de formule Iy et R représente un radical hydroxy, et lorsque R_2 ou R_3 représente une fonction nitro on obtient les composés de formule Id dans laquelle R_2 ou R_3 représente un radical NH_2 et R_1 est tel que défini dans les composés de formule I,
- 10 les composés de formule Iz peuvent ensuite être soumis à une réaction de O-alkylation sélective par action à température ambiante d'un halogénure d'alkyle dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide, en présence d'un carbonate alcalin, pour obtenir les composés de formule Iz'



Composé de formule I où :
 $R = O-Alk, O-(CH_2)_n-Ph, O-Alk-NR_4R_5$ ou $O-Alk-CO_2R_6$

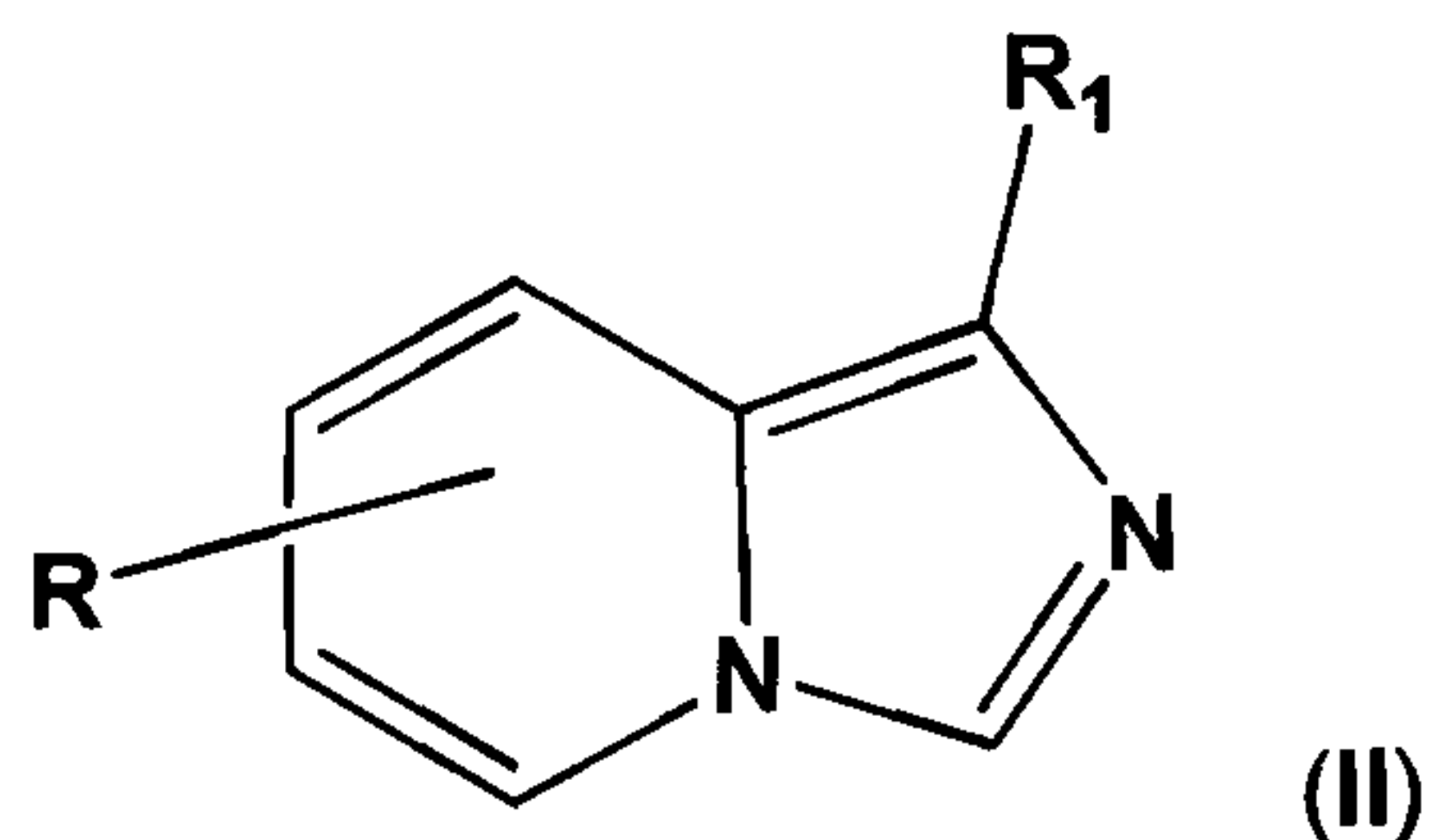
15

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis pour les composés de formule Iz ,

- et lorsque R est un radical $-O-Alk-COOR_6$, où R_6 représente un radical Alk tel que
- 20 défini pour les composés de formule I, ces composés peuvent être saponifiés pour obtenir les composés de formule Iz' où R est un radical $-O-Alk-COOR_6$, où R_6 représente un atome d'hydrogène et R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis précédemment.

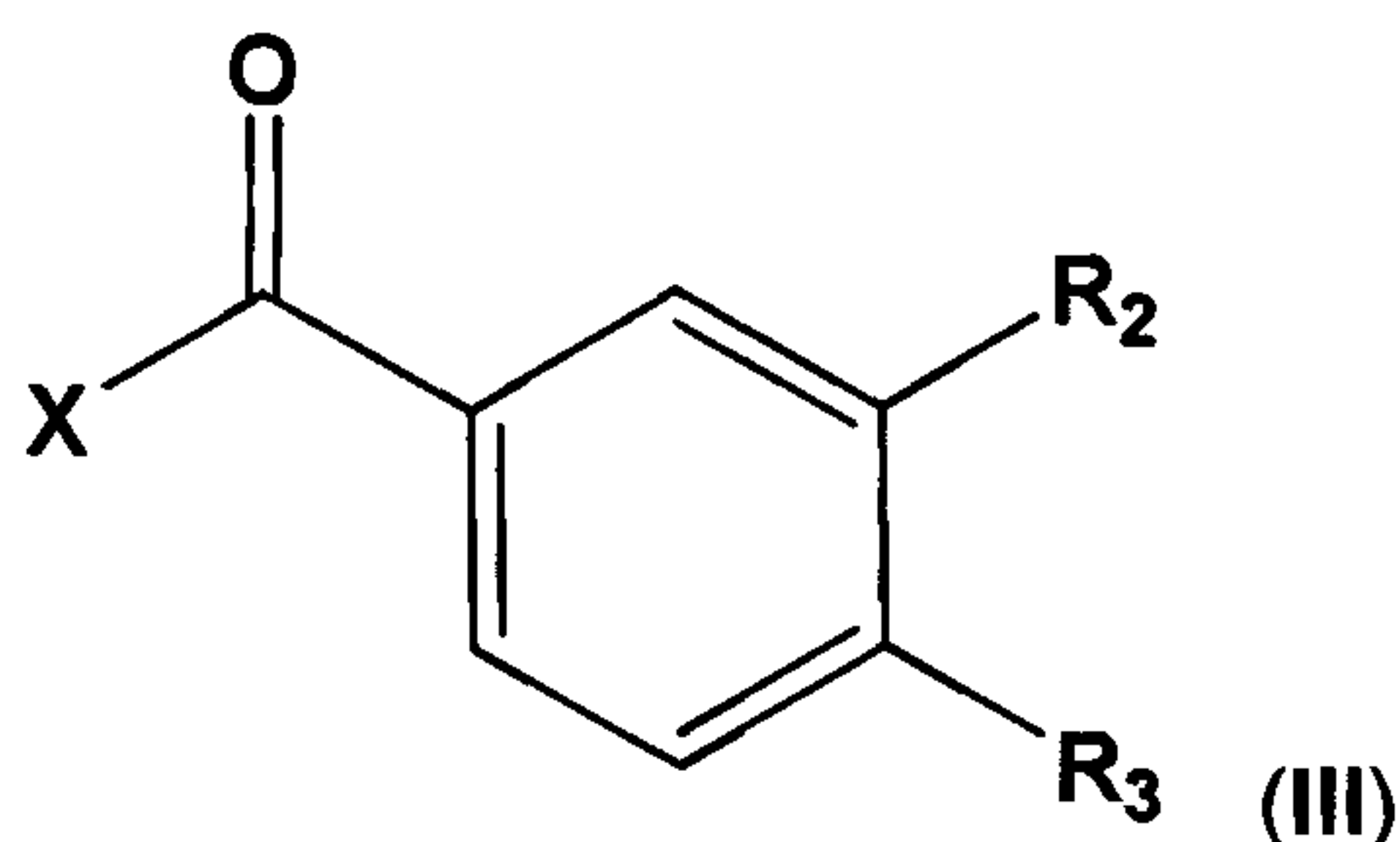
Une autre réalisation de l'invention concerne tout particulièrement un procédé de préparation des composés de formule I tels que définis ci-dessus, caractérisé en ce que:

A) on condense un composé de formule II:



dans laquelle R est tel que défini pour le composé de formule I défini précédemment, mais R est différent d'un radical susceptible de réagir avec le composé de formule III, et R₁ représente un atome d'hydrogène,

avec un composé de formule III:



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical nitro ou un radical -COOR₆ dans lequel R₆ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, pour obtenir:

- des composés de formule Ia qui sont des composés de formule I ci-dessus définie, dans laquelle R et R₁ sont tels que définis dans le composé de formule II et R₂ et R₃ sont tels que définis dans le composé de formule III ci-dessus mentionnés, et dans

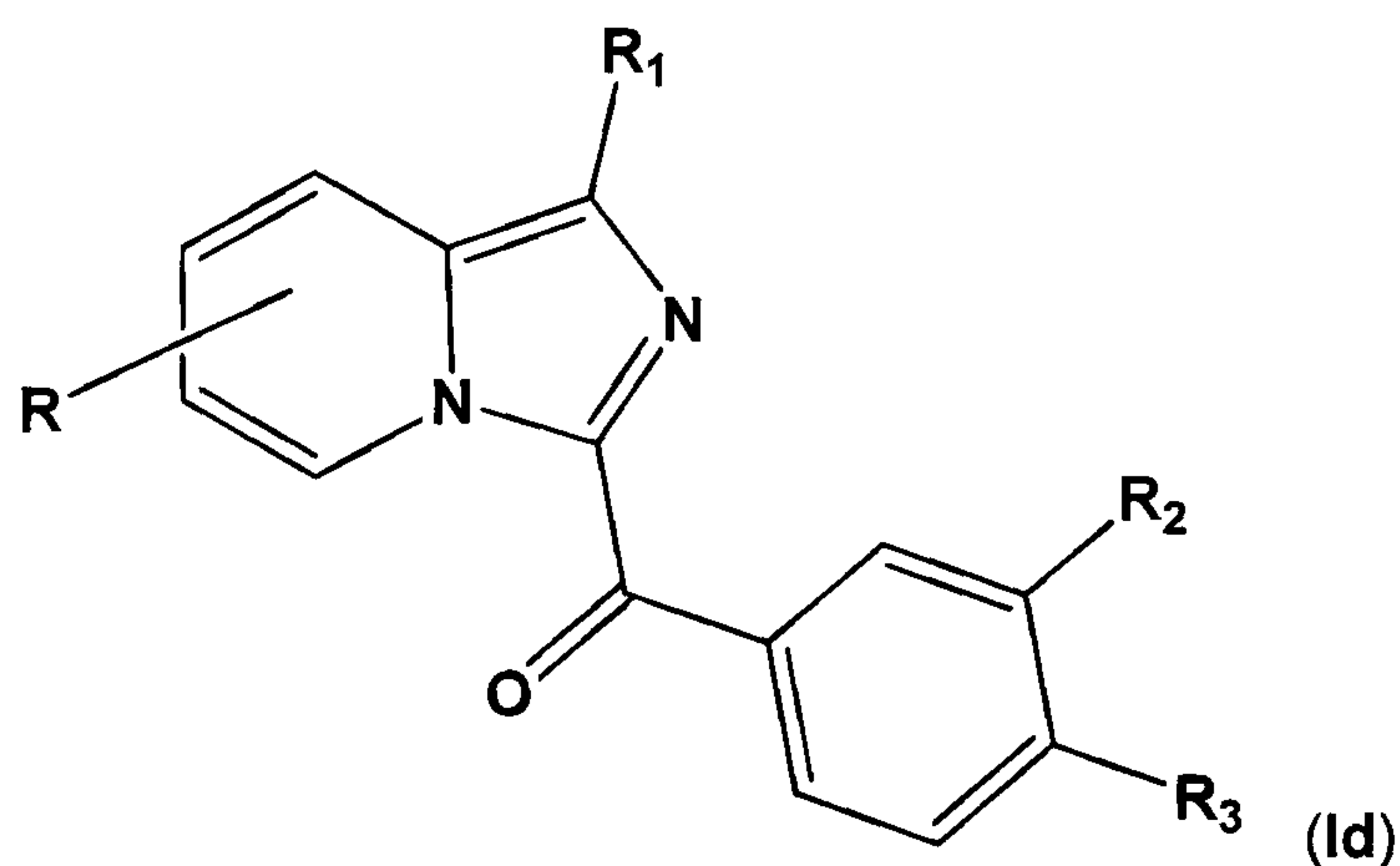
20a

laquelle R_2 et R_3 représentent un radical nitro, ou

- des composés de formule **lb** qui sont des composés de formule I ci-dessus définie, dans laquelle R et R_1 sont tels que définis dans le composé de formule II et R_2 et R_3 sont tels que définis dans le composé de formule III ci-dessus mentionnés, et dans laquelle R_2 ou R_3 représentent un radical $-\text{COOR}_6$ dans lequel R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

et ensuite,

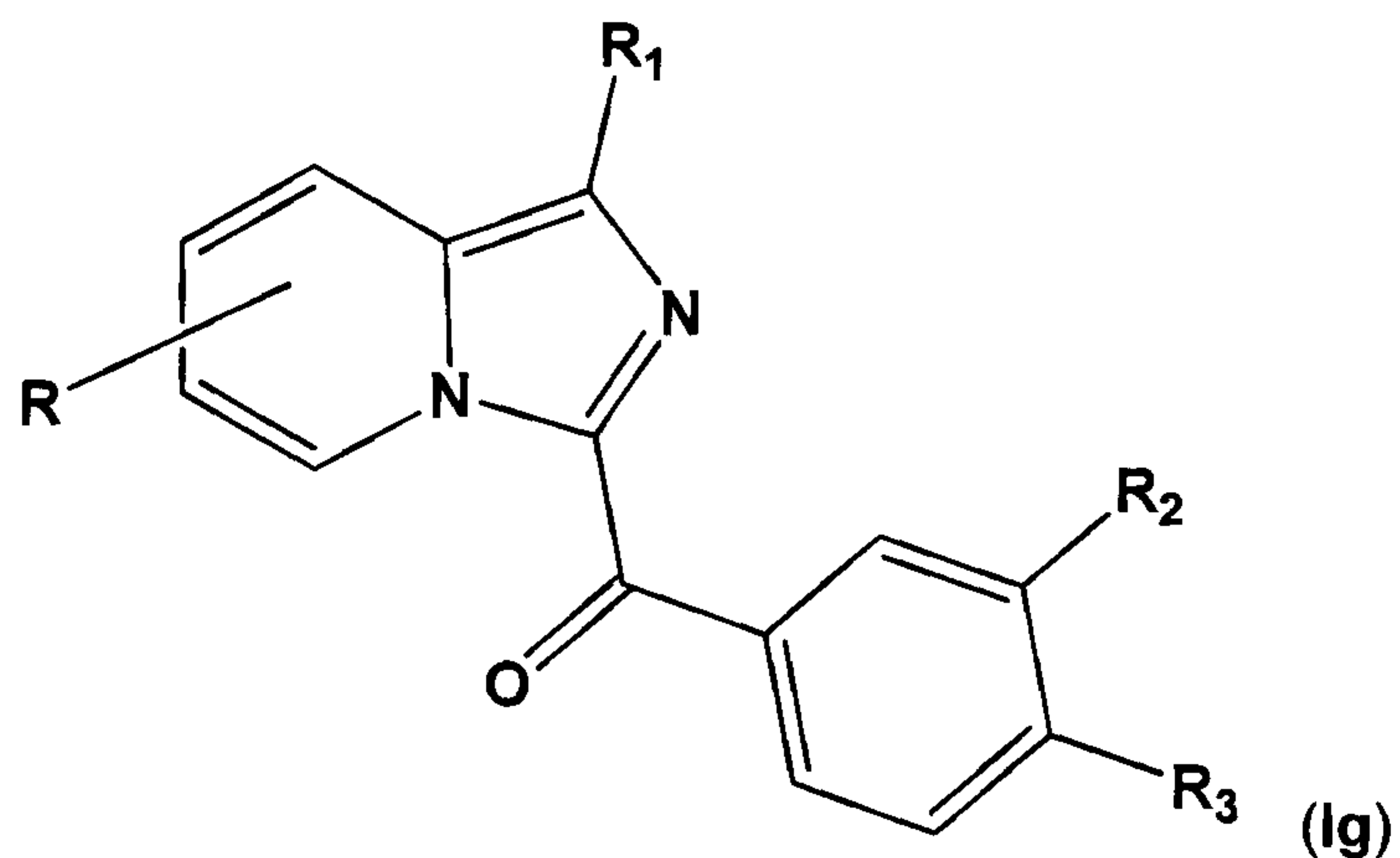
a) on soumet les composés de formule **la** ci-dessus définis à une réaction de réduction pour obtenir des composés de formule **ld**:



dans laquelle R , R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **la** ci-dessus définis et dans laquelle R_2 ou R_3 représente un radical amino;

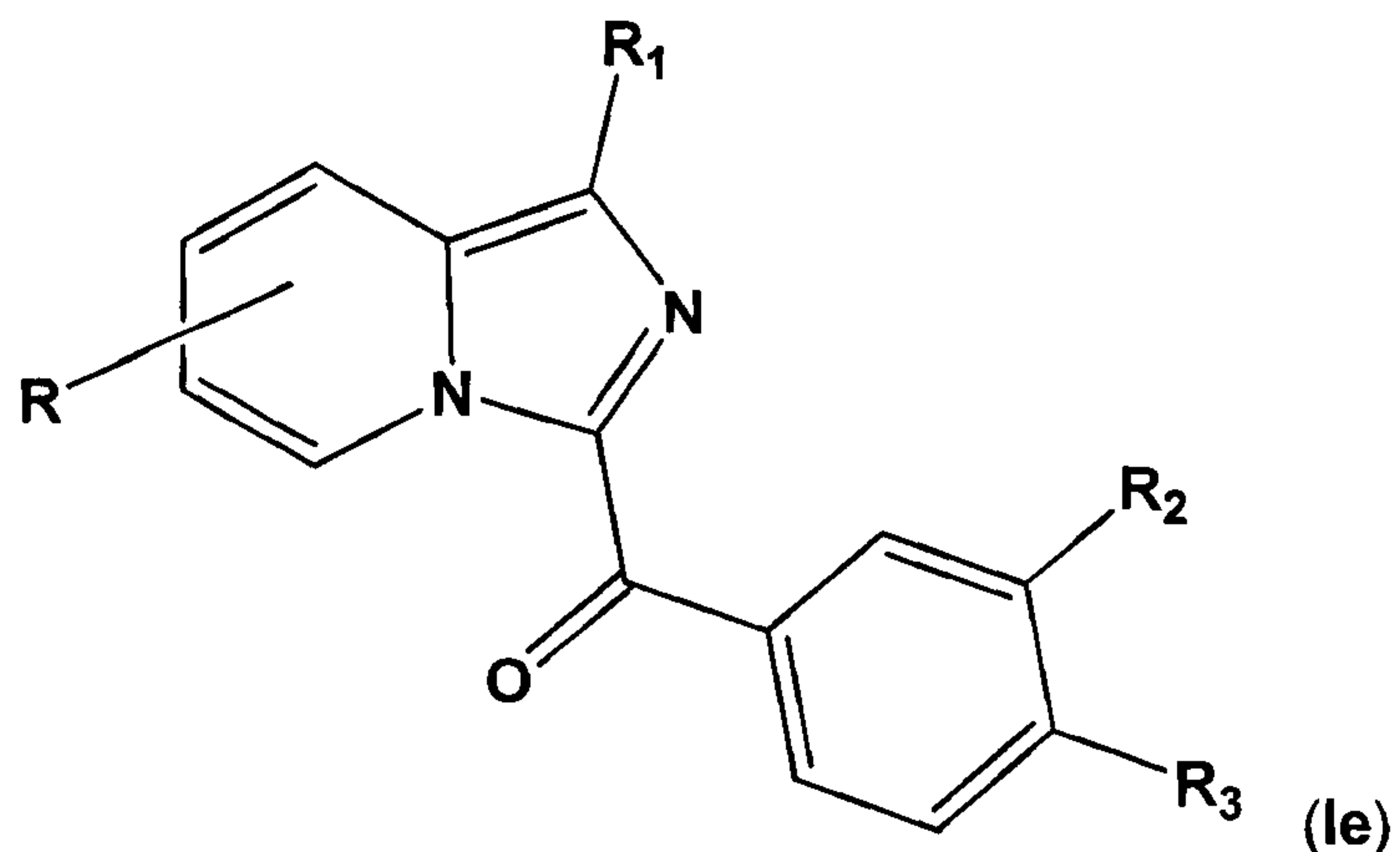
les composés de formule **ld** ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis à une réaction d'alkylation, d'acylation ou de sulfonylation pour obtenir des composés de formule **lg**:

20b



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule Id ci-dessus définis et dans laquelle R₂ ou R₃ représente un radical —NR₄R₅, un radical —NHCOAlk, un radical —NHCO₂Alk ou un radical —NHSO₂Alk où Alk, R₄ et R₅ sont tels que définis précédemment;

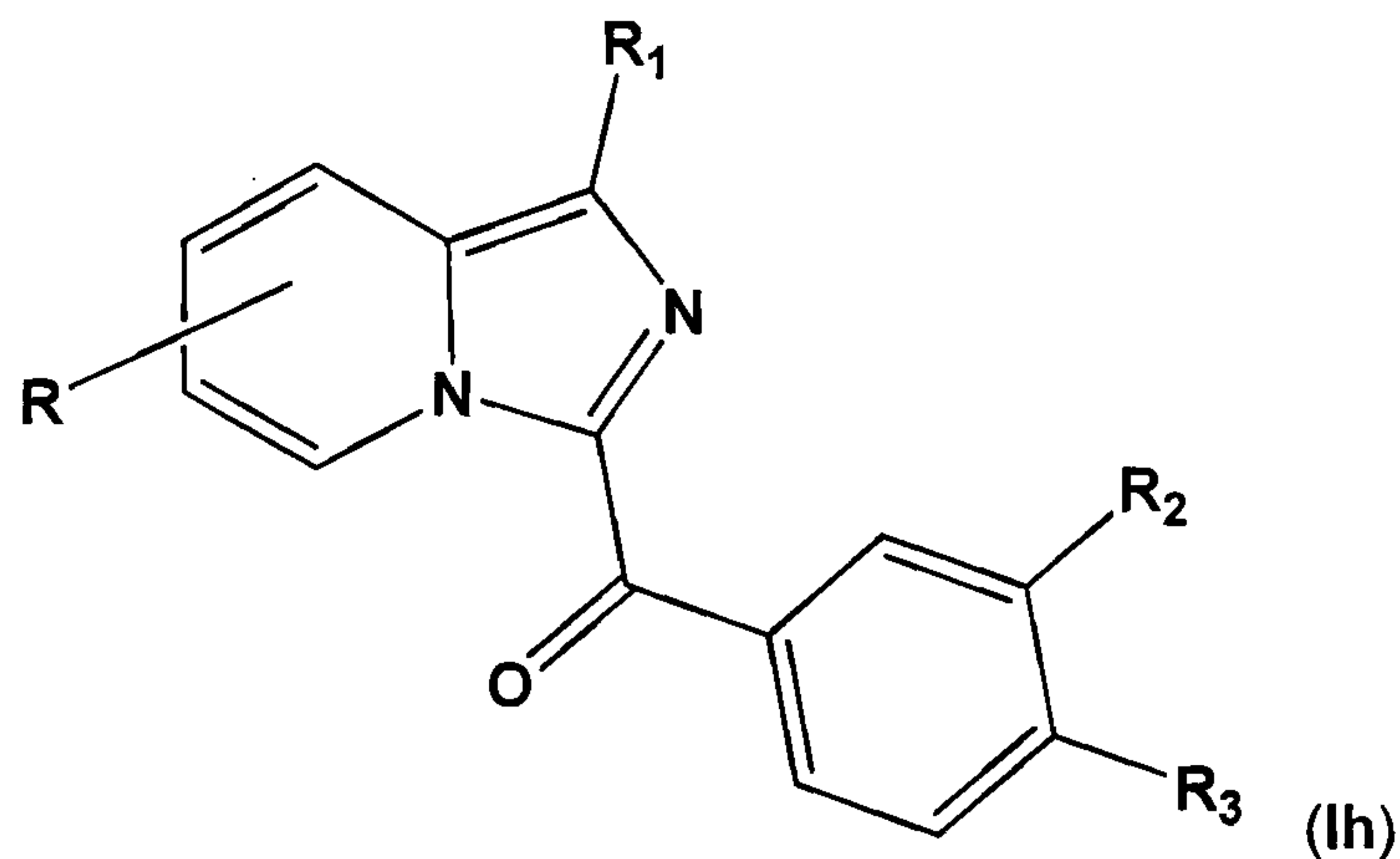
b) ou on soumet les composés de formule Ib ci-dessus définis à une réaction de saponification pour obtenir des composés de formule Ie:



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule Ib ci-dessus définis et dans laquelle R₂ ou R₃ représente un radical carboxy,

20c

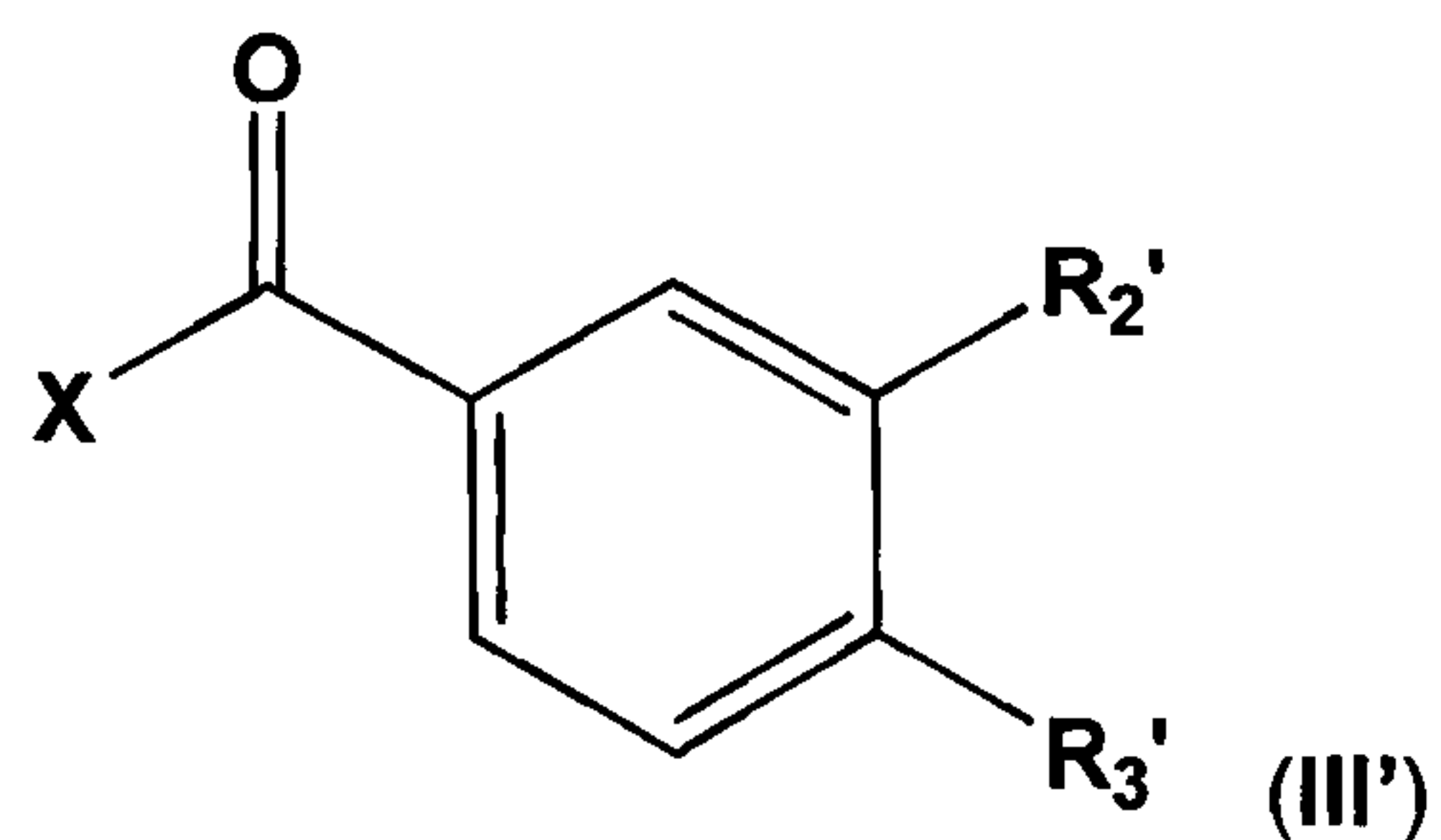
les composés de formule le ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis à une réaction de couplage après activation de la fonction carboxy, en présence d'une base, puis ajout d'une amine de formule HNR_4R_5 dans laquelle R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment ou de l'hydroxylamine pour obtenir des composés de formule Ih:



dans laquelle R , R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule le ci-dessus définis et dans laquelle R_2 ou R_3 représente un radical $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ dans lequel R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment ou $-\text{CONHOH}$;

OU

B) on condense le composé de formule II tel que précédemment défini au point A) avec un composé de formule III':

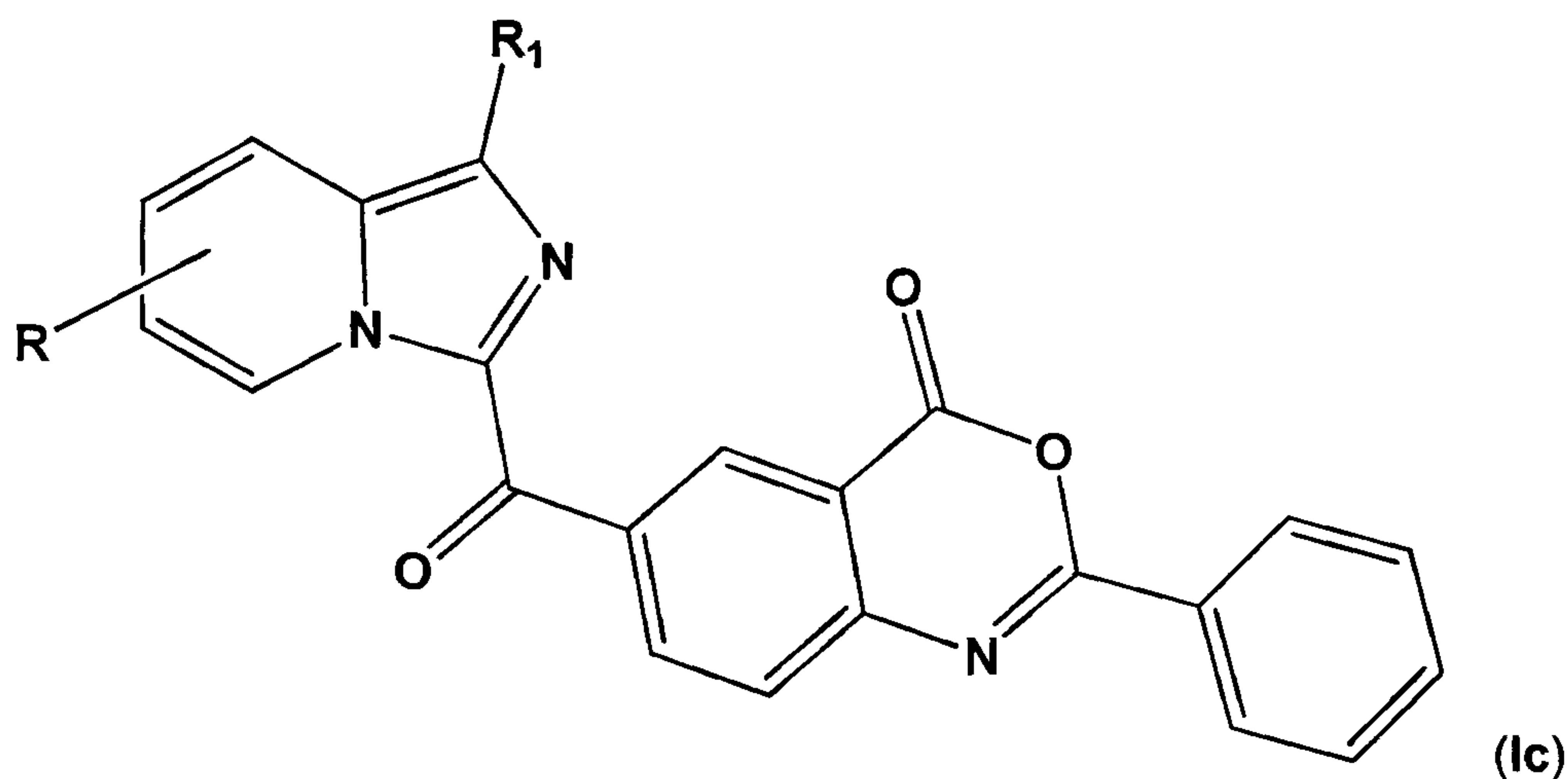


dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_2' et R_3' forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle

20d

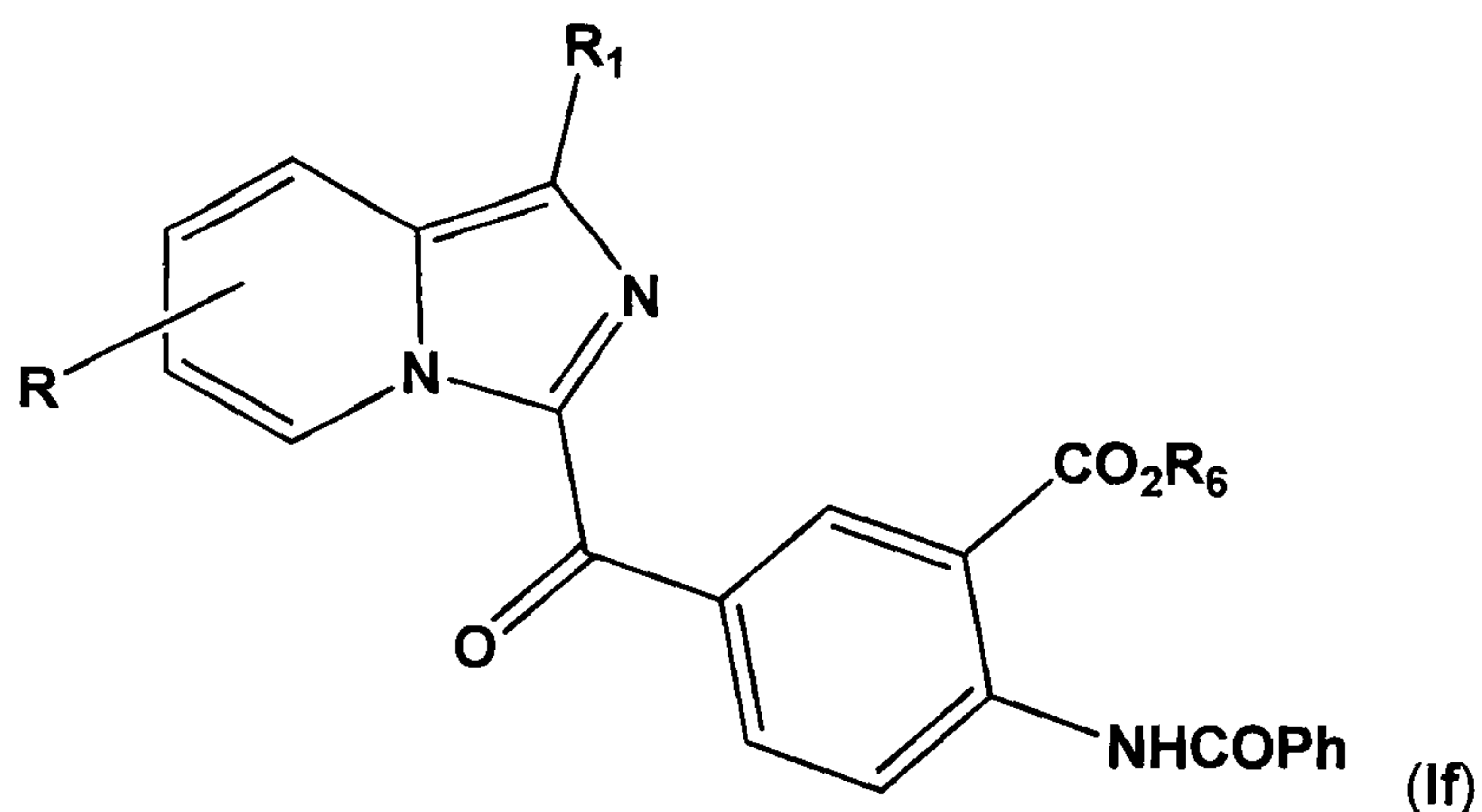
carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un atome d'oxygène et étant substitué par un groupement oxo et un groupement phényle,

pour obtenir des composés de formule **1c**:



dans laquelle R et R₁ sont tels que définis dans le composé de formule **II** ci-dessus défini,

lesdits composés de formule **1c** ci-dessus définis étant ensuite soumis à une réaction d'alcoolyse pour donner des composés de formule **1f**:



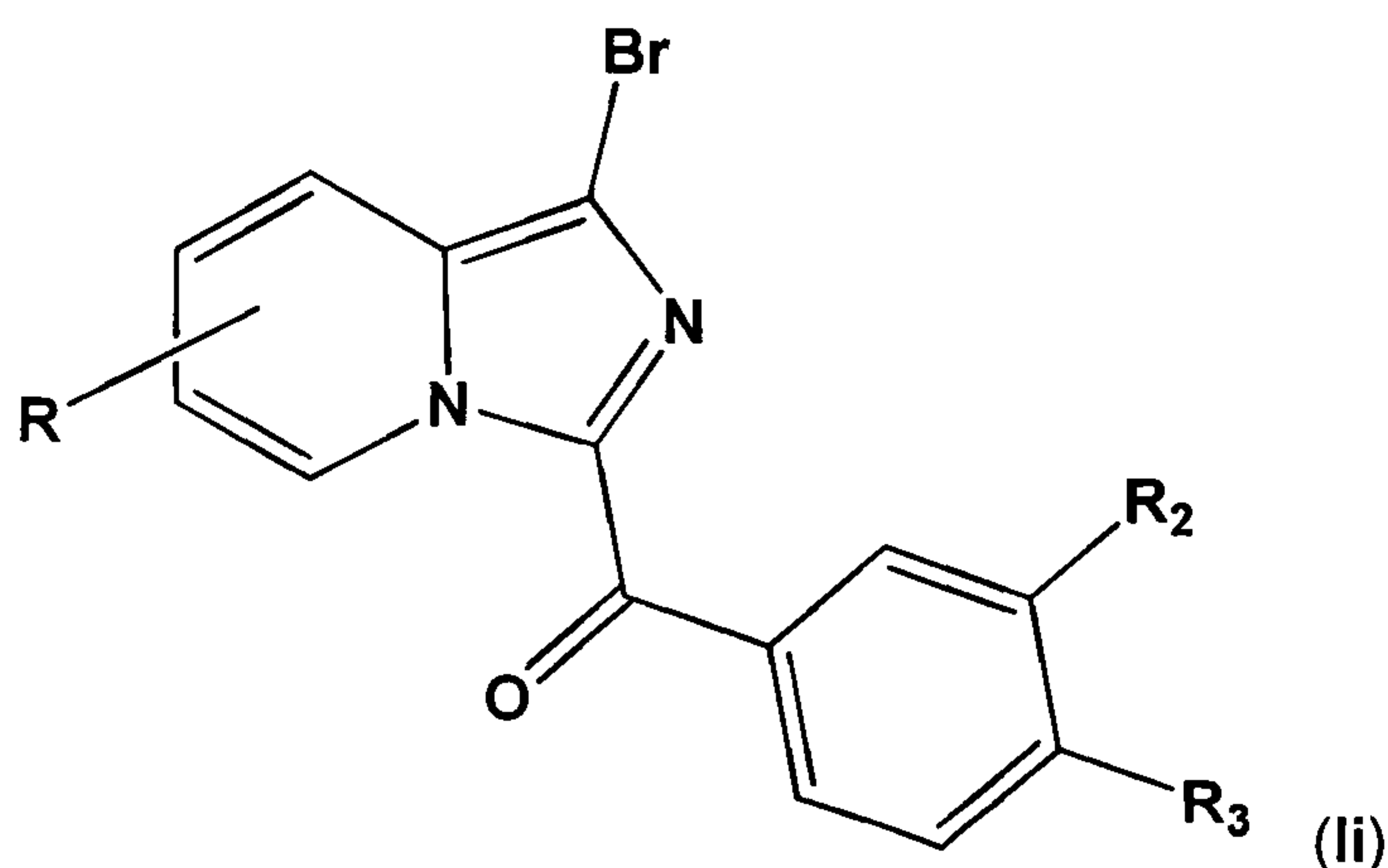
dans laquelle Ph représente un phényle, R et R₁ sont tels que définis dans le composé de formule **II** ci-dessus définis et R₆ est tel que défini dans le composé de formule **I** défini précédemment,

20e

les composés **If** étant ensuite éventuellement saponifiés pour obtenir les composés de formules **Id** ou **Ie** ci-dessus définis, dans lesquelles R et R₁ sont tels que définis dans le composé de formule **II** ci-dessus défini, R₂ représente un radical —COOH et R₃ représente un radical —NH₂;

OU

C) on soumet le composé de formule **I** dans lequel R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans le composé de formule **I** défini précédemment, lorsque R₂ et R₃ ne forment pas ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome, et R₁ représente un atome d'hydrogène, à une réaction de bromation pour obtenir des composés de formule **li**:



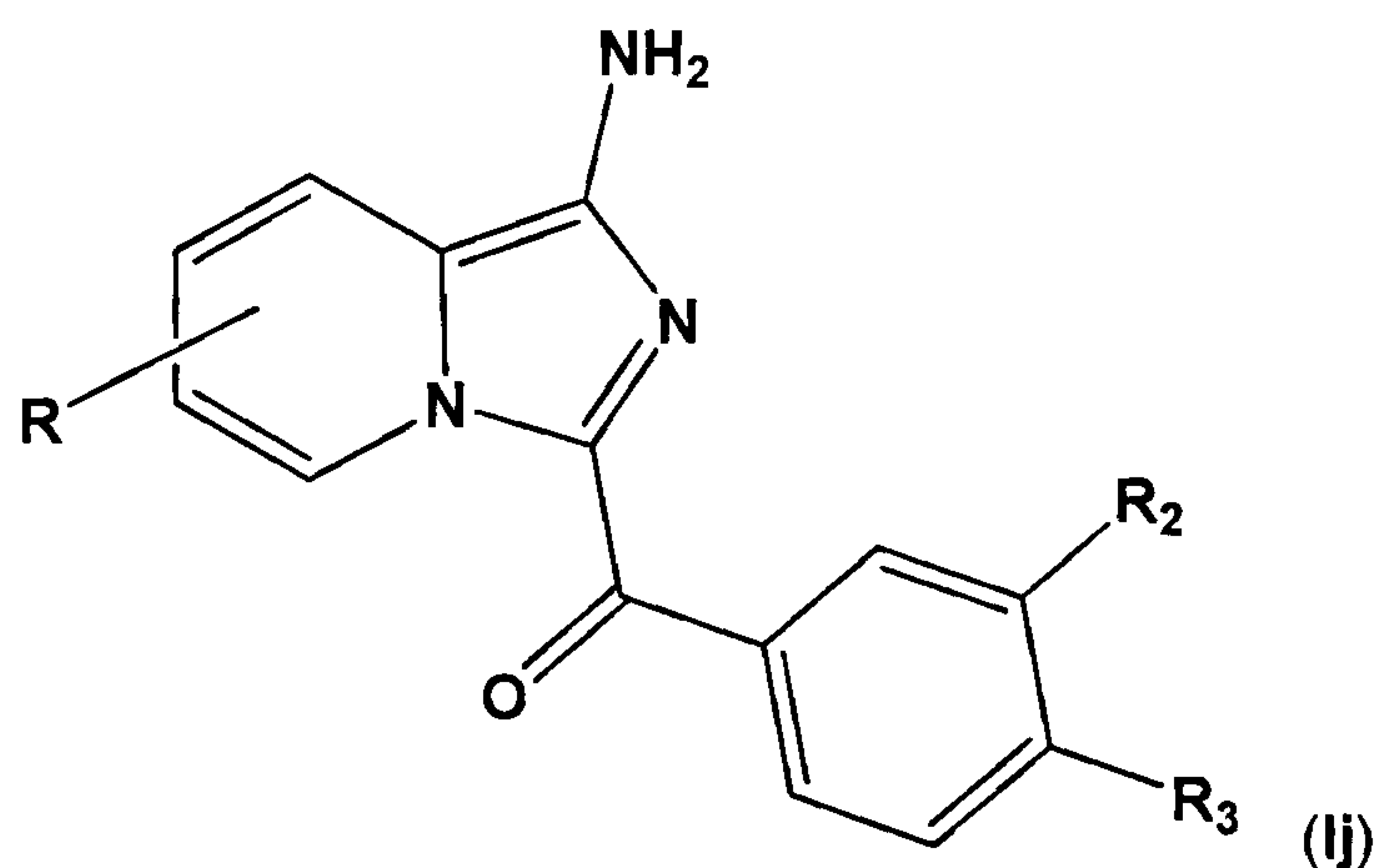
dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans le composé de formule **I** défini précédemment, lorsque R₂ et R₃ ne forment pas ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome,

les composés de formule **li** ci-dessus définis, dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans le composé de formule **I** défini précédemment, lorsque R₂ et R₃ ne forment pas ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un

20f

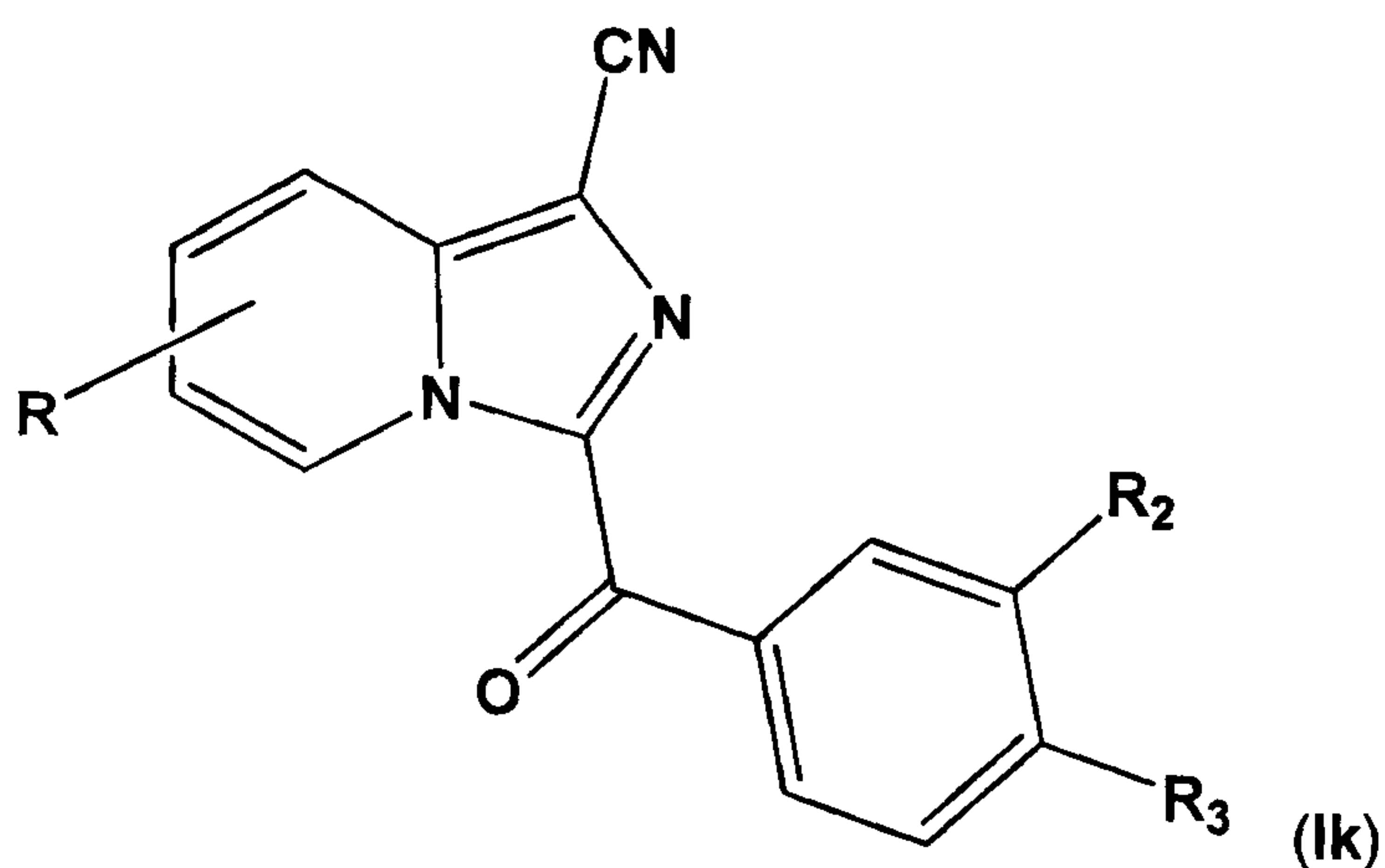
autre hétéroatome et pour lesquels R est différent d'un atome de brome ou d'un atome d'iode, étant éventuellement soumis en présence d'un catalyseur au palladium, d'un ligand et d'une base:

a) soit à une réaction d'imination avec la benzophénone imine, suivie d'une réaction d'hydrolyse acide, pour obtenir des composés de formule Ij:



dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans le composé de formule Ii ci-dessus définis,

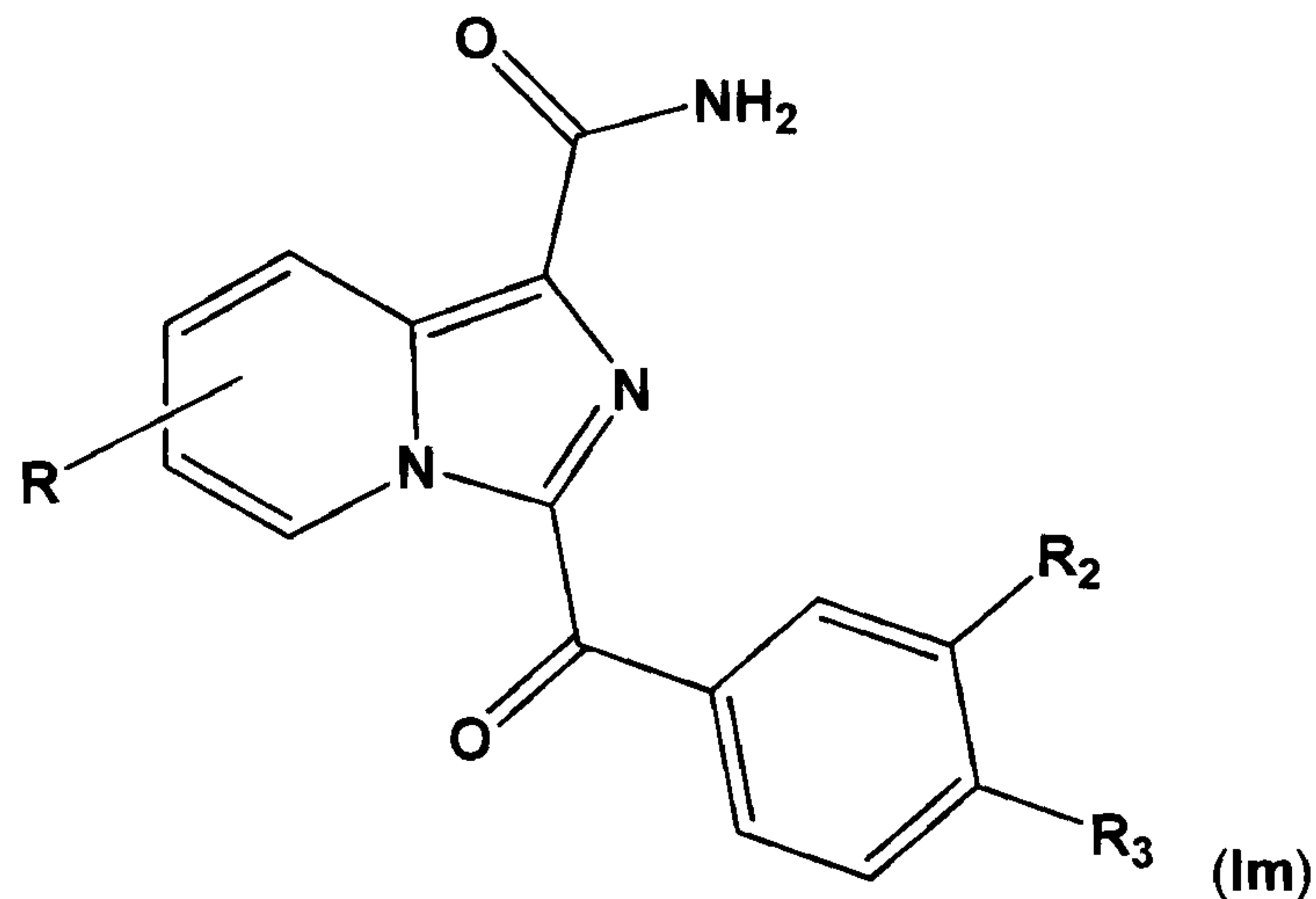
b) soit à une réaction de cyanation avec du cyanure de zinc, pour obtenir des composés de formule Ik:



20g

dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés **II** ci-dessus définis,

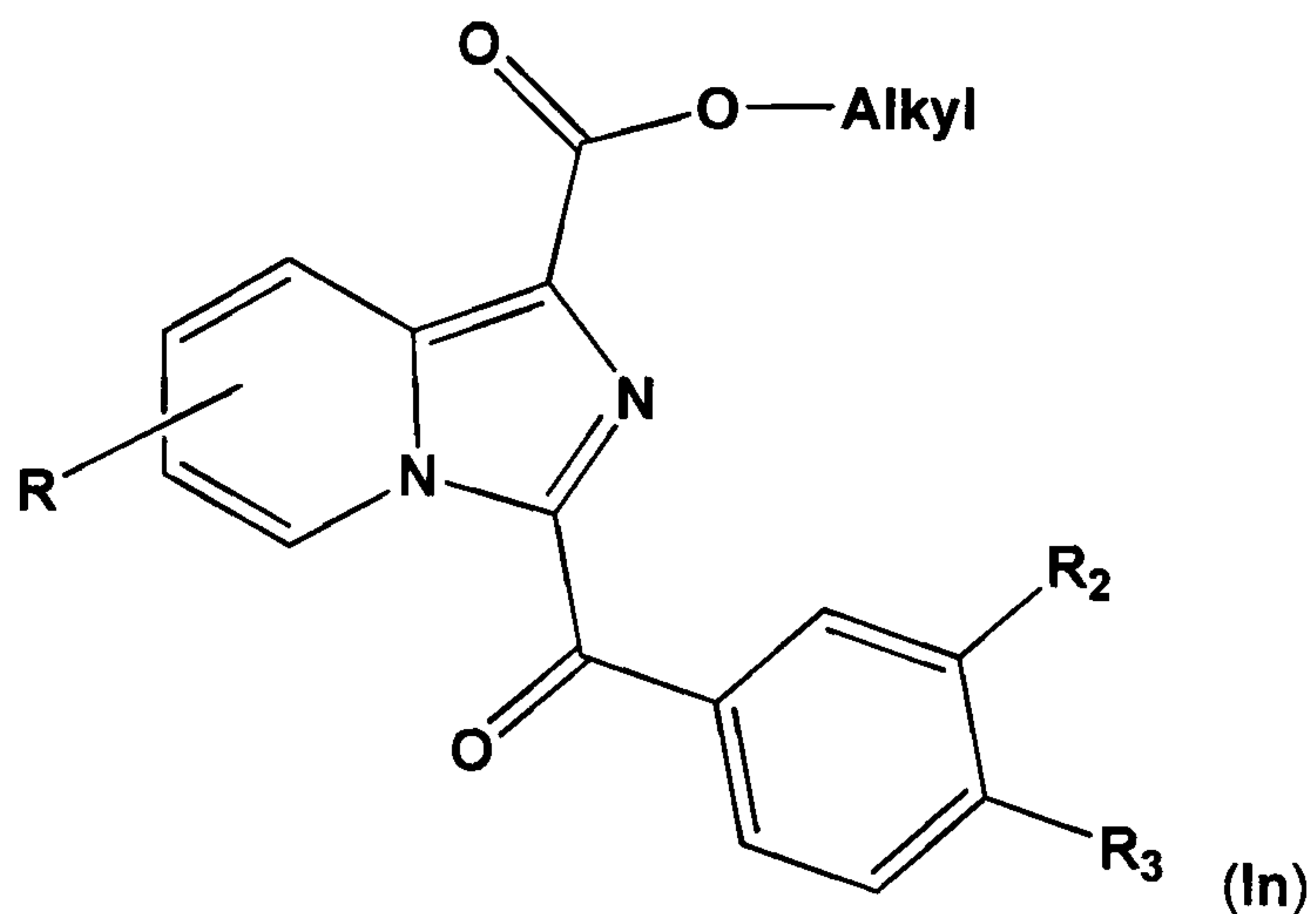
- les composés de formule **Ik** ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis à une réaction d'hydrolyse basique, afin d'obtenir des composés de formule **Im**:



dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Ik** ci-dessus définis,

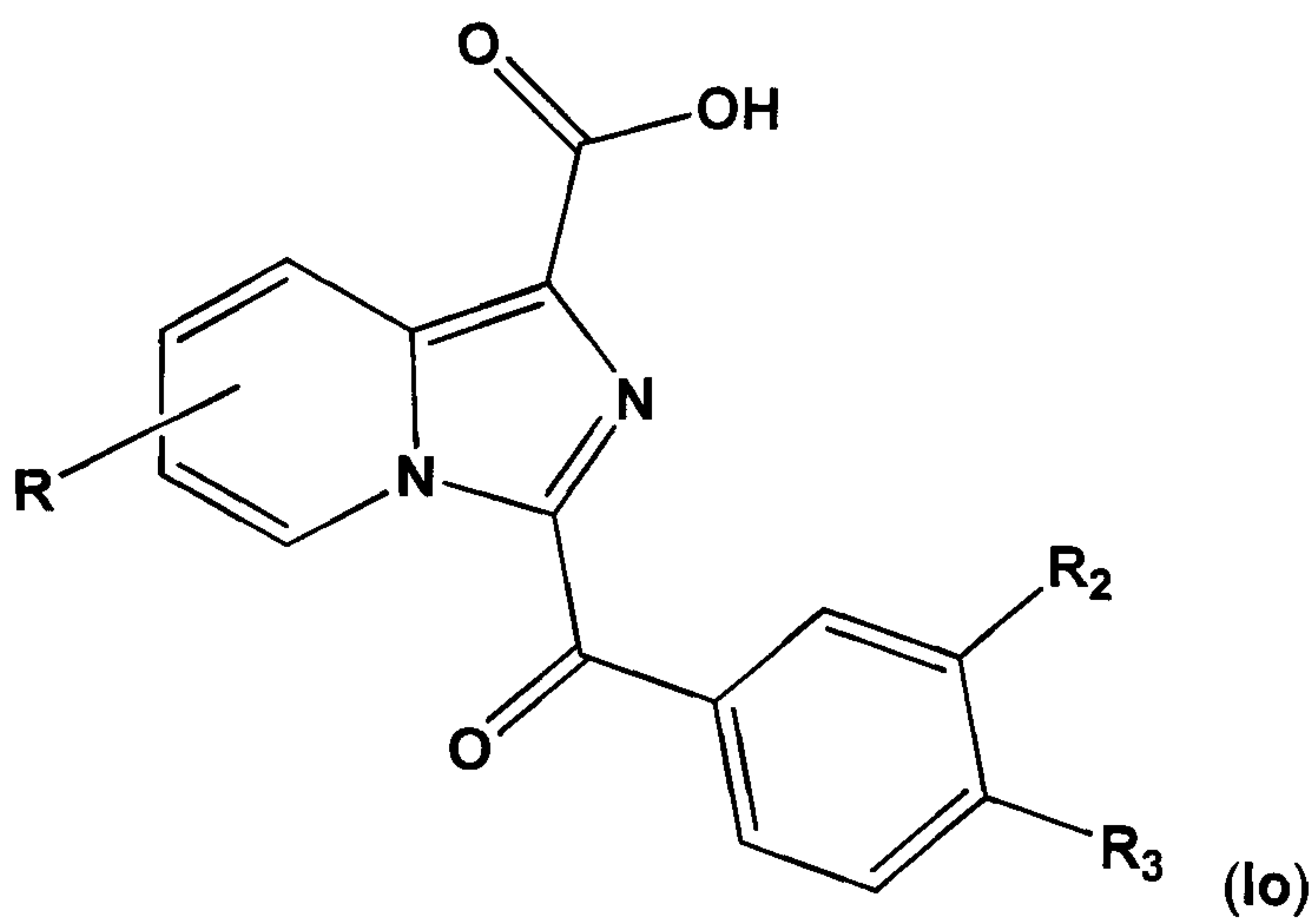
- ou bien encore, les composés de formule **Ik** ci-dessus définis sont soumis à une réaction de Pinner, avec un alcool primaire en présence de gaz chlorhydrique pour conduire à l'imidoester correspondant, qui par hydrolyse acide conduit aux composés de formule **In**:

20h



dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule Ik ci-dessus définis et où Alkyl est Alk tel que défini dans le composé de formule I défini précédemment,

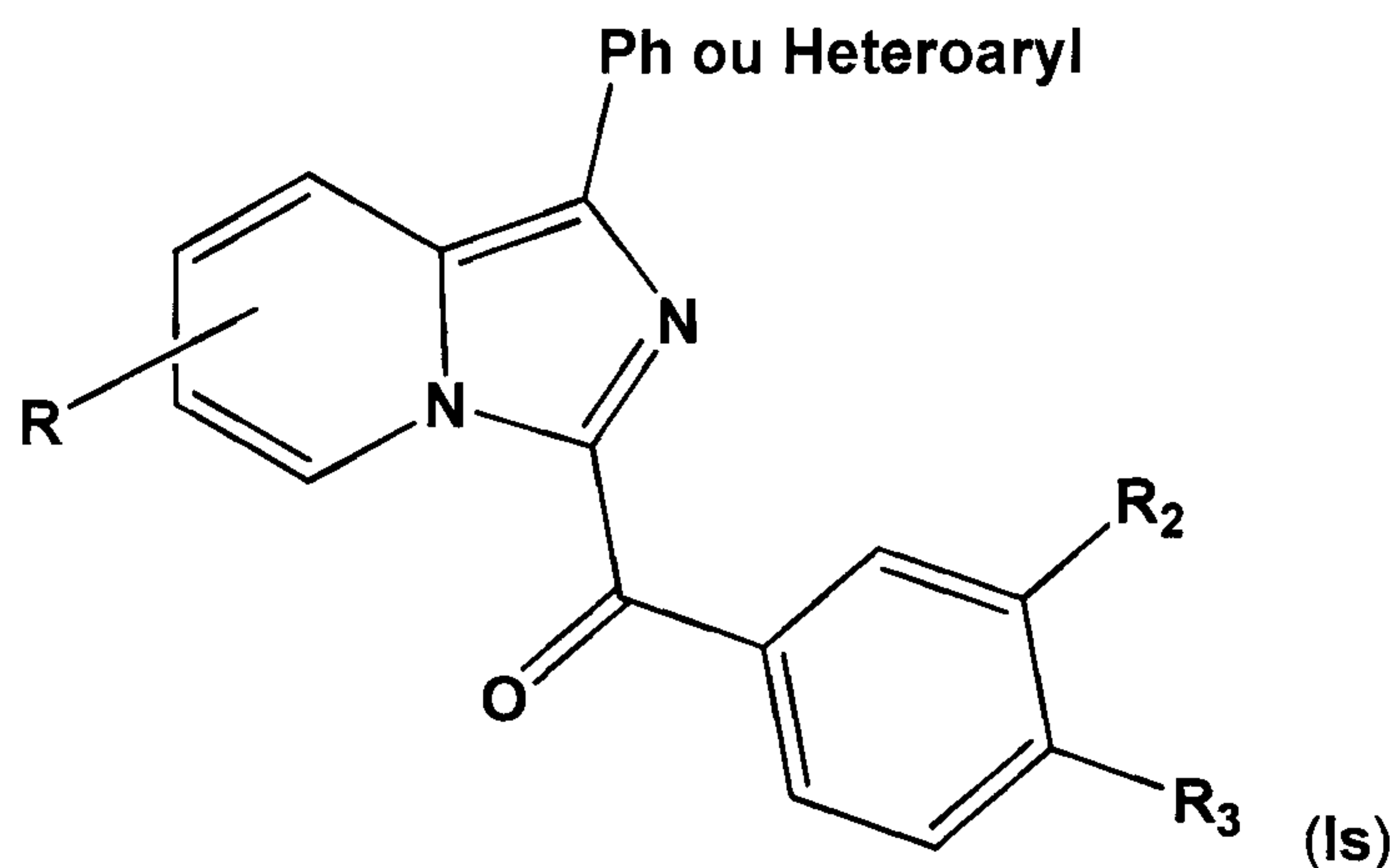
les composés de formule In ci-dessus définis étant eux-même éventuellement soumis à une réaction de saponification pour obtenir les composés de formule Io:



dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule Ik ci-dessus définis,

20i

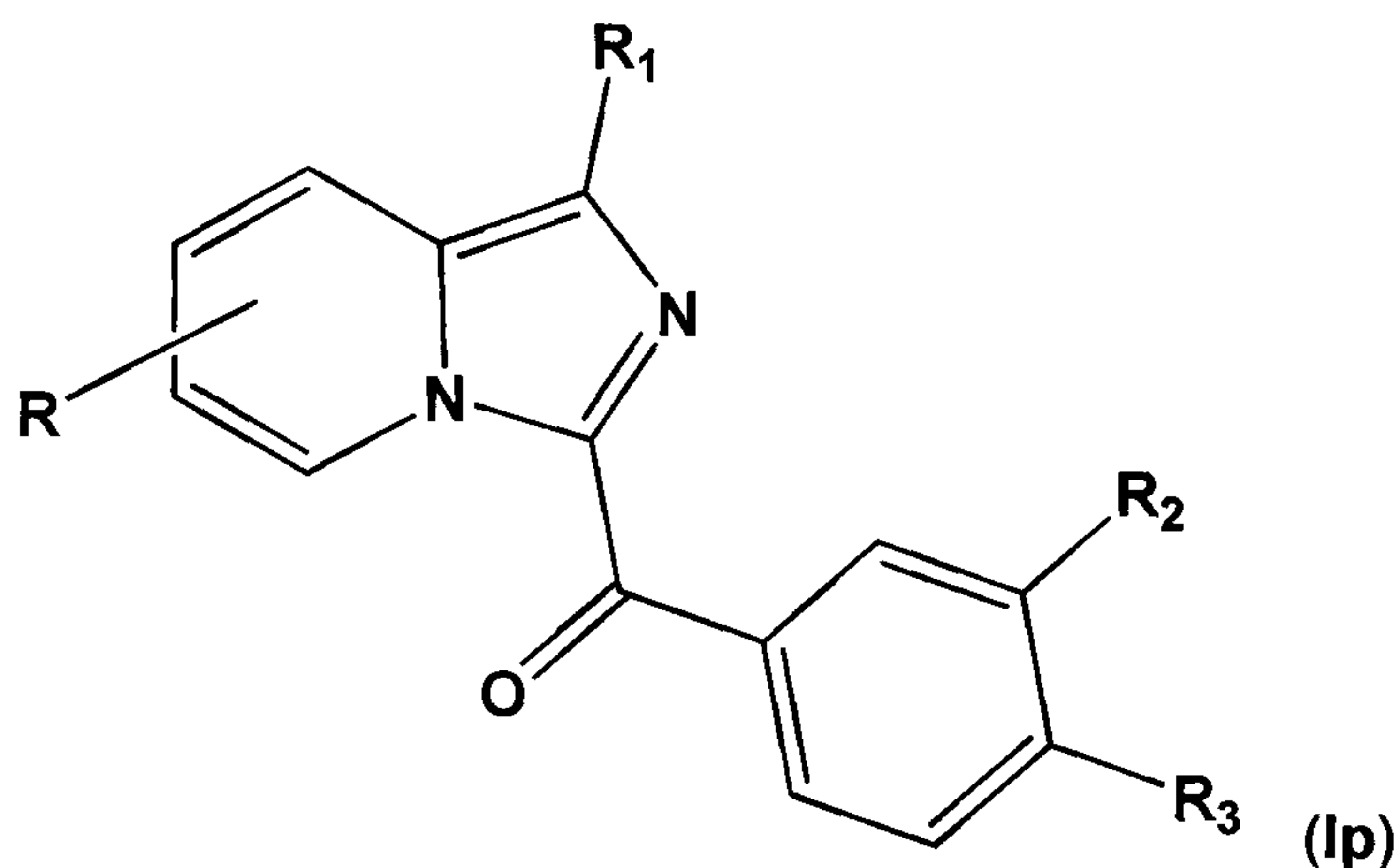
c) soit à une réaction de Suzuki, avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques pour obtenir des composés de formule Is:



dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés Ik ci-dessus définis, Ph est tel que défini dans le composé de formule I ci-dessus défini ou Heteroaryl représente un hétéroaryle tel que défini dans le composé de formule I ci-dessus défini;

OU

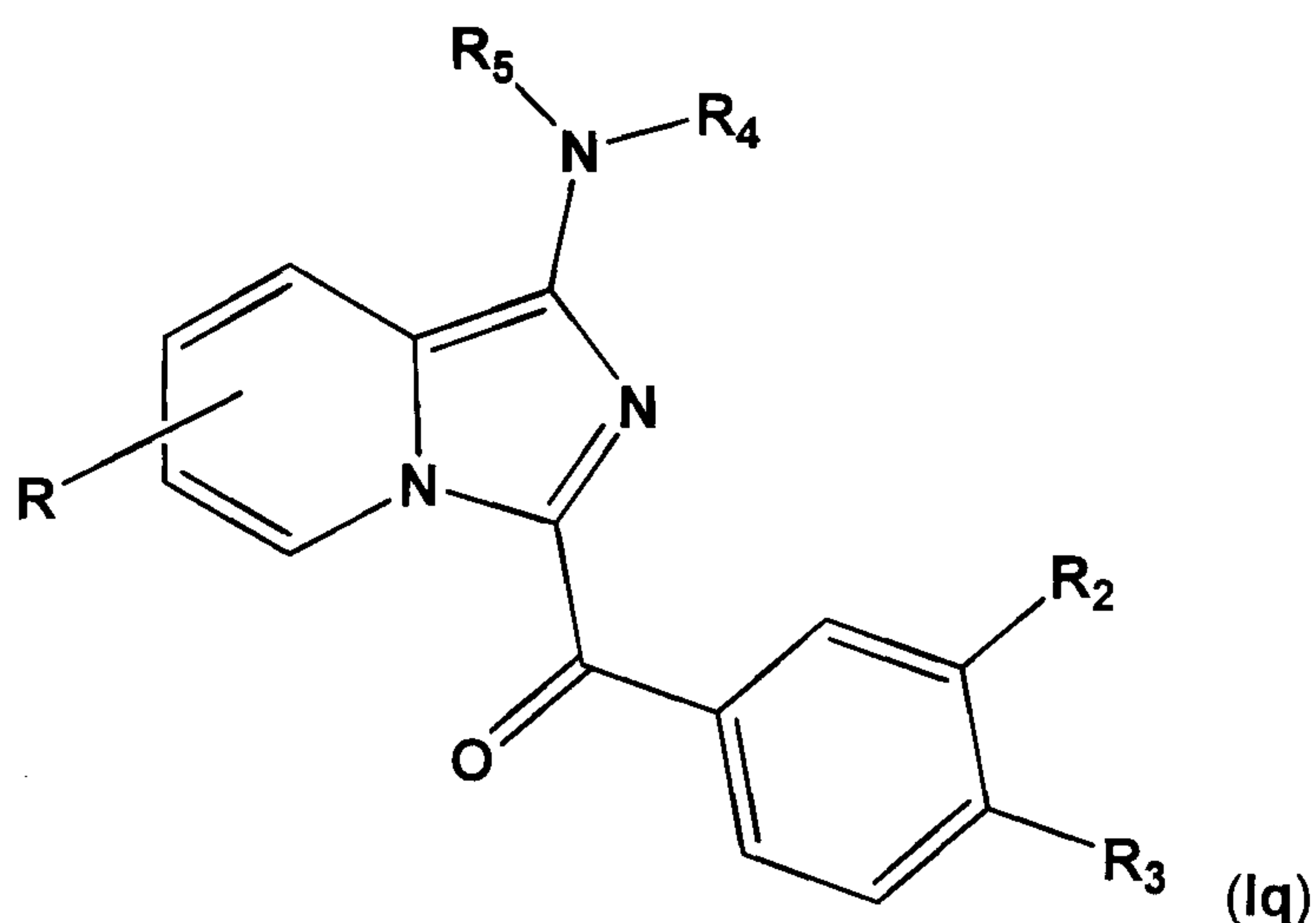
D) on soumet les composés de formule Ij ci-dessus définis, dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés li ci-dessus définis, à une réaction d'acylation ou de sulfonylation, pour obtenir des composés de formule Ip :



20j

dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Ij** ci-dessus définis et R_1 représente un radical $-\text{NHCOAlk}$, $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, $-\text{NHSO}_2\text{Alk}$, $-\text{NHCOPh}$ ou $-\text{NHCOCF}_3$, dans lesquels Alk et Ph sont tels que définis dans le composé de formule **I** définis précédemment,

les composés de formule **Ip** ci-dessus définis dans laquelle R_1 représente un radical $-\text{NHCOCF}_3$ étant eux-mêmes éventuellement soumis à une réaction d'alkylation puis de déprotection, éventuellement suivie d'une autre réaction d'alkylation, pour obtenir des composés de formule **Iq**:

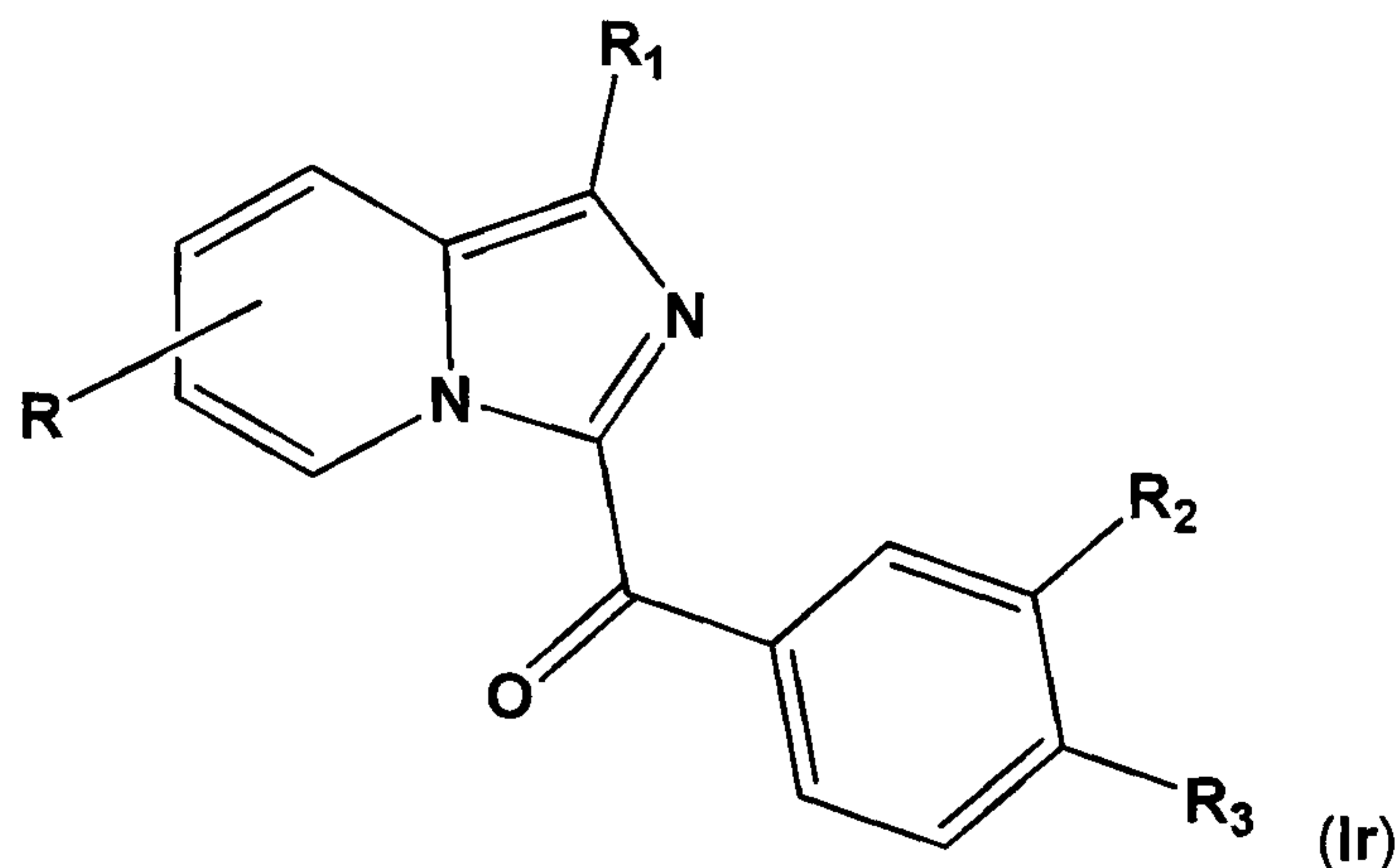


dans laquelle R , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Ij** et R_4 et R_5 sont tels que définis dans le composé de formule **I** défini précédemment;

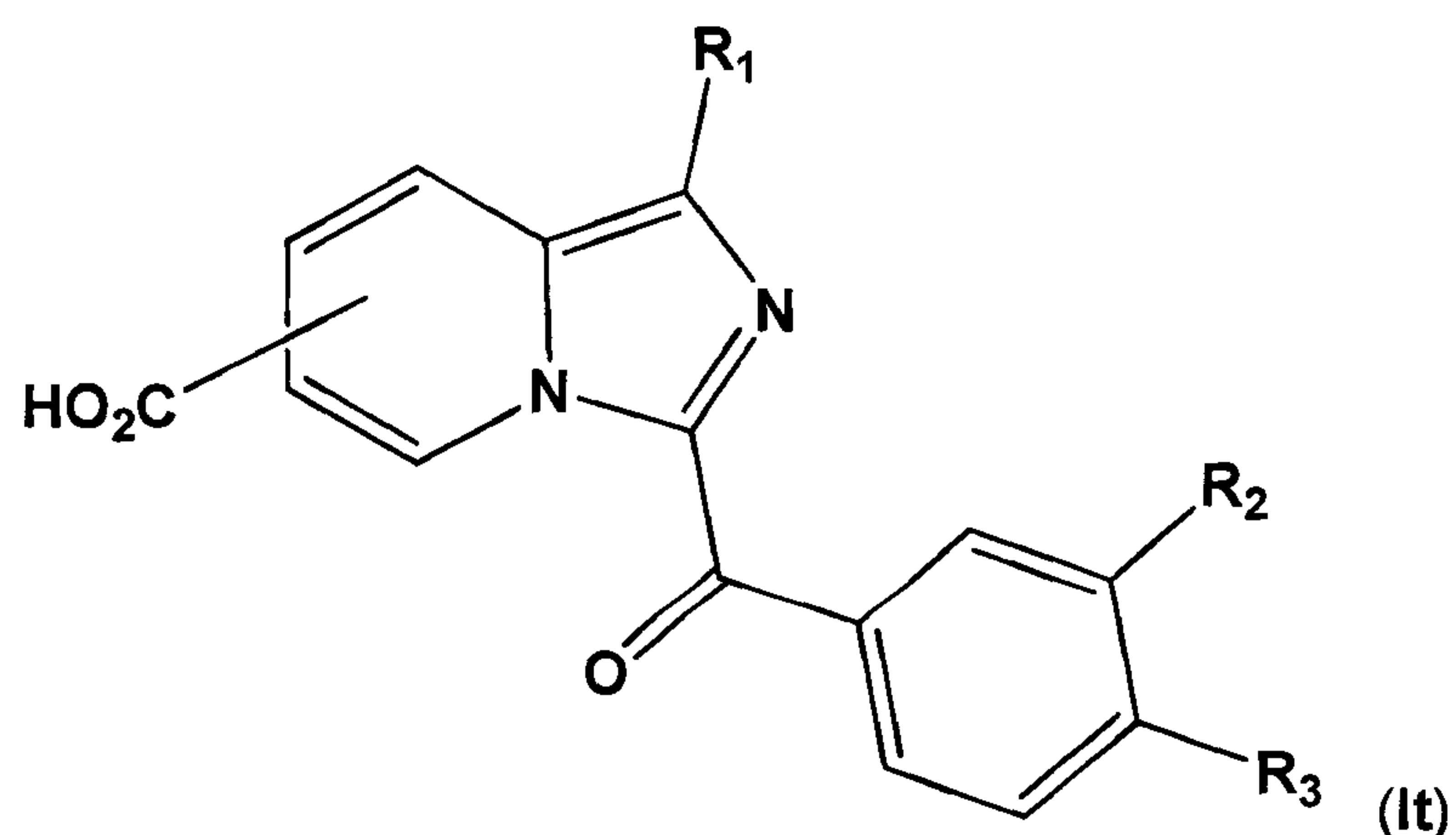
OU

E) on soumet des composés de formule **Ir**:

20k



dans laquelle R représente un radical $\text{—CO}_2\text{R}_6$ où R_6 représente un radical Alk, R_1 est tel que défini dans le composé de formule Id ci-dessus défini, R_2 et R_3 représentent un radical de formule $\text{—NR}_4\text{R}_5$, —NHCOAlk , $\text{—NHCO}_2\text{Alk}$ ou $\text{—NHSO}_2\text{Alk}$, et Alk, R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, à une réaction d'hydrolyse acide ou basique pour obtenir des composés de formule It:

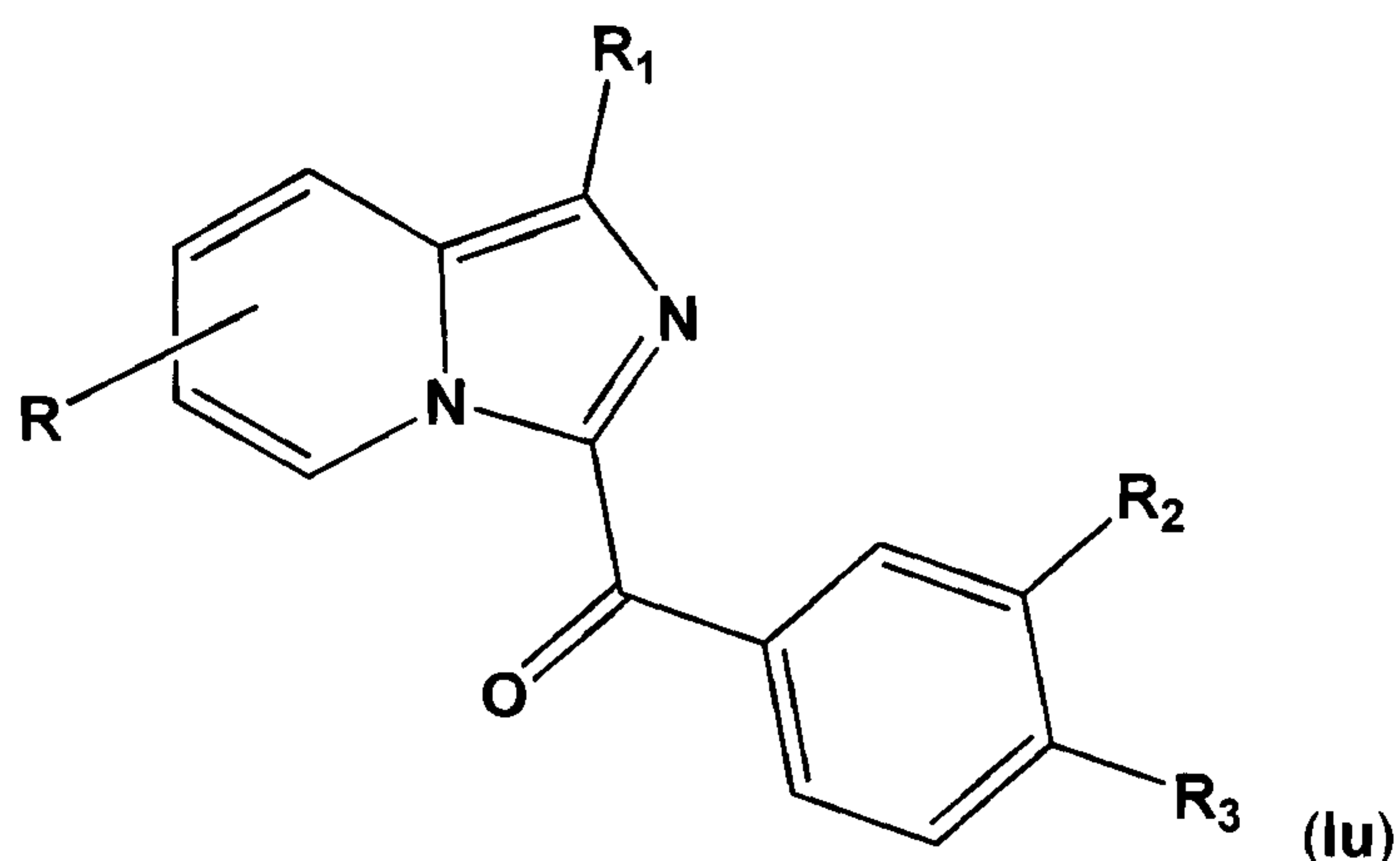


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule Ir ci-dessus définis et R représente un radical —COOH ,

les composés de formule It ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis:

a) soit à une réaction de couplage après activation de la fonction carboxy, en présence d'une base, puis ajout d'une amine de formule HNR_4R_5 ou

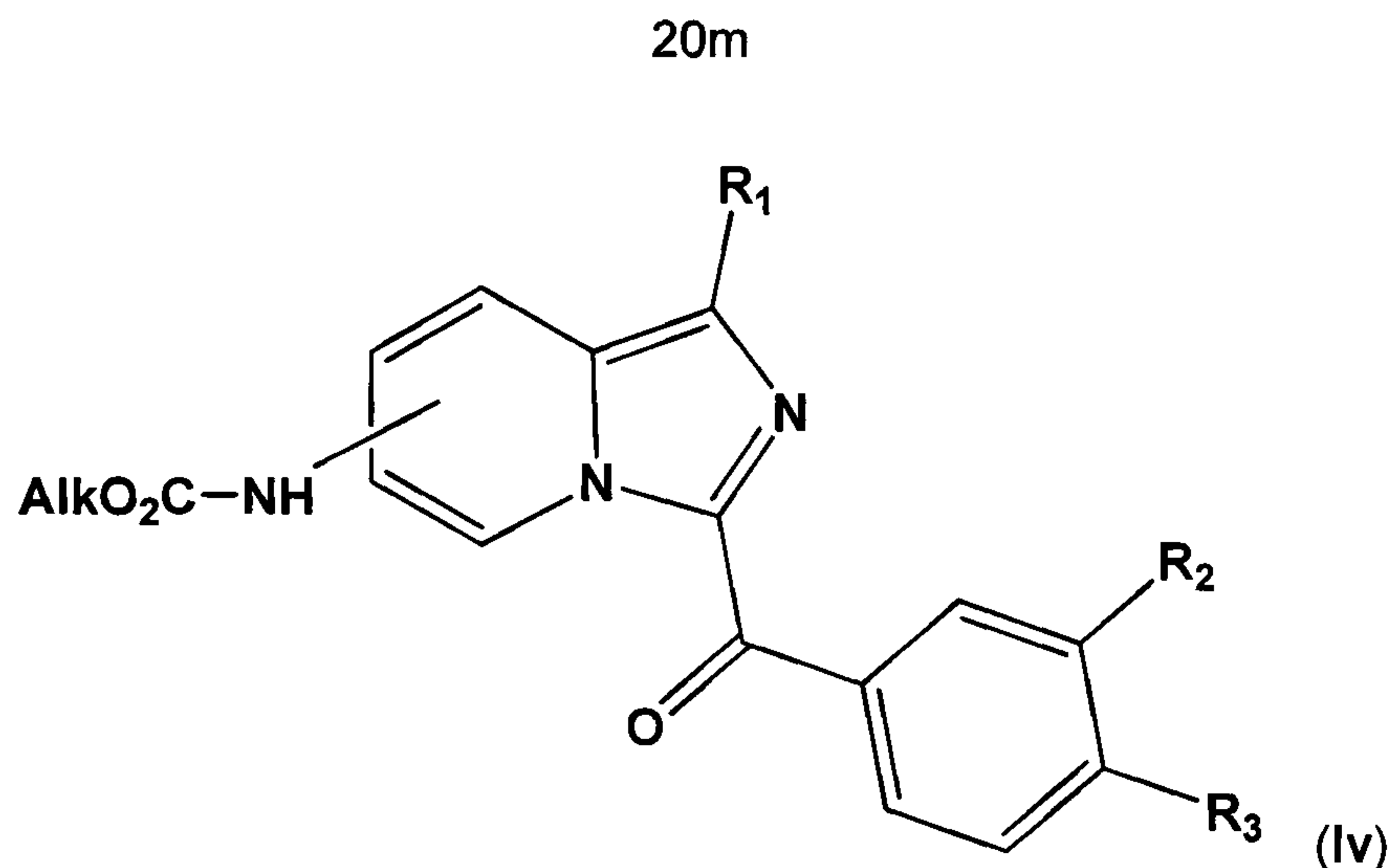
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$, où Alk, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et m sont tels que définis précédemment, pour obtenir des composés de formule Iu:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule It ci-dessus définis, et R représente un radical $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ ou un radical $\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{R}_6$ dans lequel R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et m sont tels que définis précédemment,

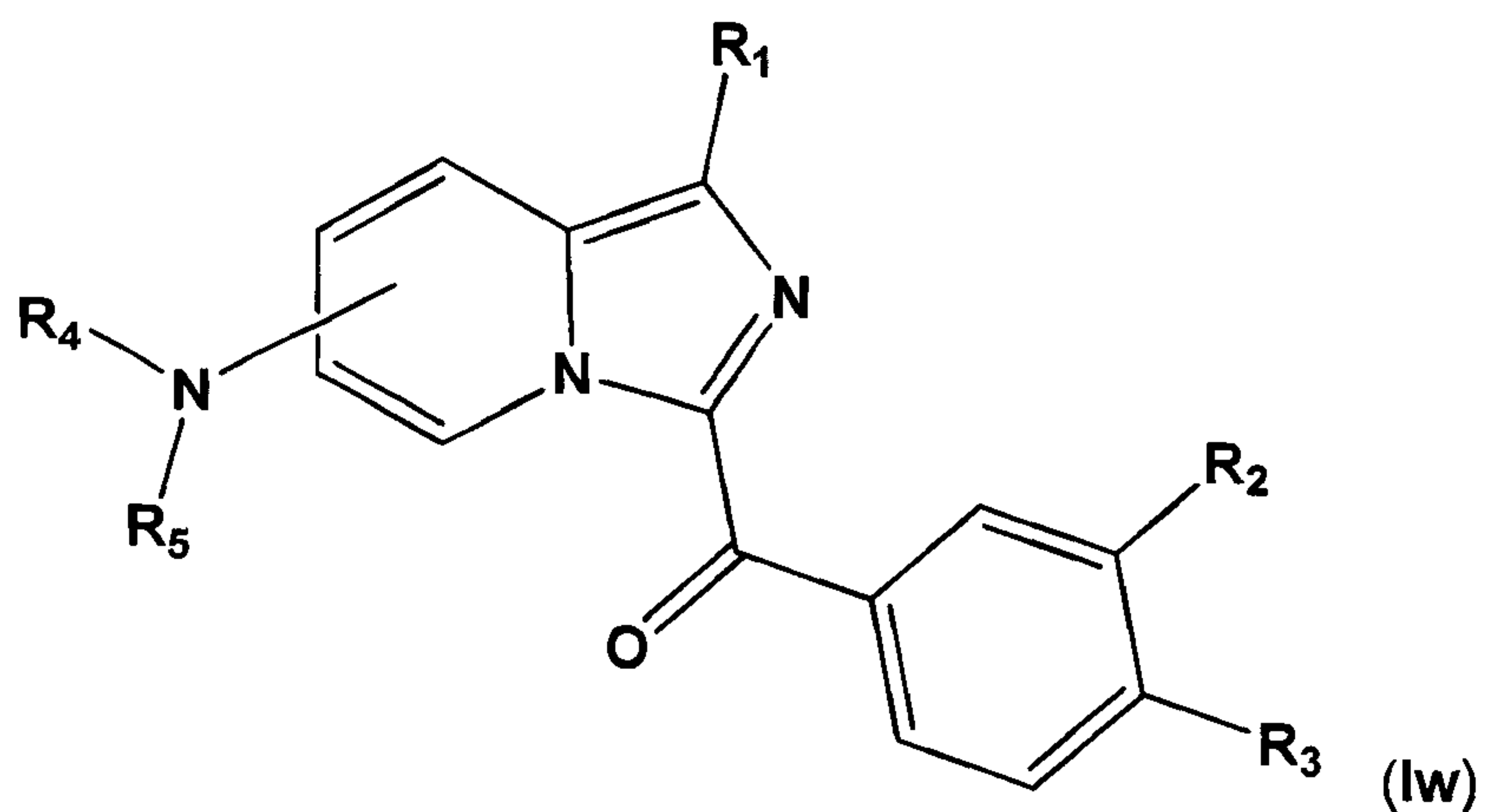
et lorsque R est un radical $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$ où R_6 représente un radical Alk tel que défini précédemment et R_7 et m sont tels que définis précédemment, ces composés sont éventuellement saponifiés pour obtenir les composés de formule Iu ci-dessus définis où R est un radical $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$ où R_6 représente un atome d'hydrogène et R_1 , R_2 , R_3 , R_7 et m sont tels que définis précédemment,

b) soit être soumis à un réarrangement de Curtius, par action de diphénylphosphorylazide en présence de triéthylamine à reflux dans un solvant inerte puis ajout d'un alcool de formule $\text{Alk}-\text{OH}$ où Alk est tel que défini précédemment, pour obtenir des composés de formule Iv:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **I** ci-dessus définis où Alk est tel que défini précédemment,

les composés de formule **Iv** ci-dessus définis dans lesquels Alk représente un radical -tBu, étant ensuite éventuellement conduit aux composés de formule **Iw**, dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Iv** ci-dessus définis et R_4 et R_5 sont tels que définis dans le composé de formule **I** défini précédemment:

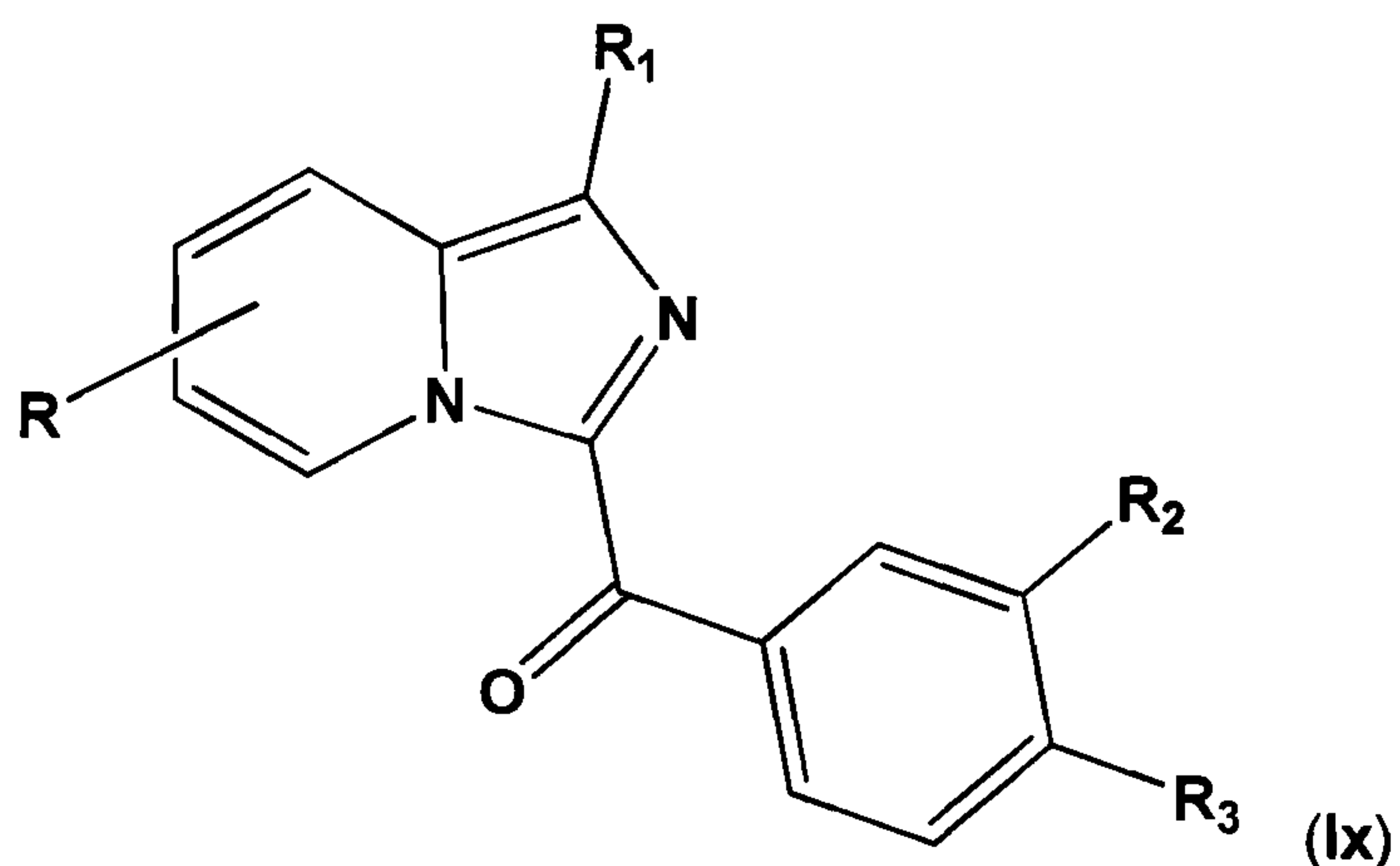


- par déprotection en milieu acide on obtient les composés de formule **Iw** ci-dessus définis où R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène,

20n

- par alkylation suivi d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation on obtient les composés de formule **Iw** ci-dessus définis où R représente un radical $\text{—NR}_4\text{R}_5$ dans lequel R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment,

les composés de formule **Iw** ci-dessus définis où R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène étant éventuellement soit acylés, soit sulfonylés pour obtenir des composés de formule **Ix**:

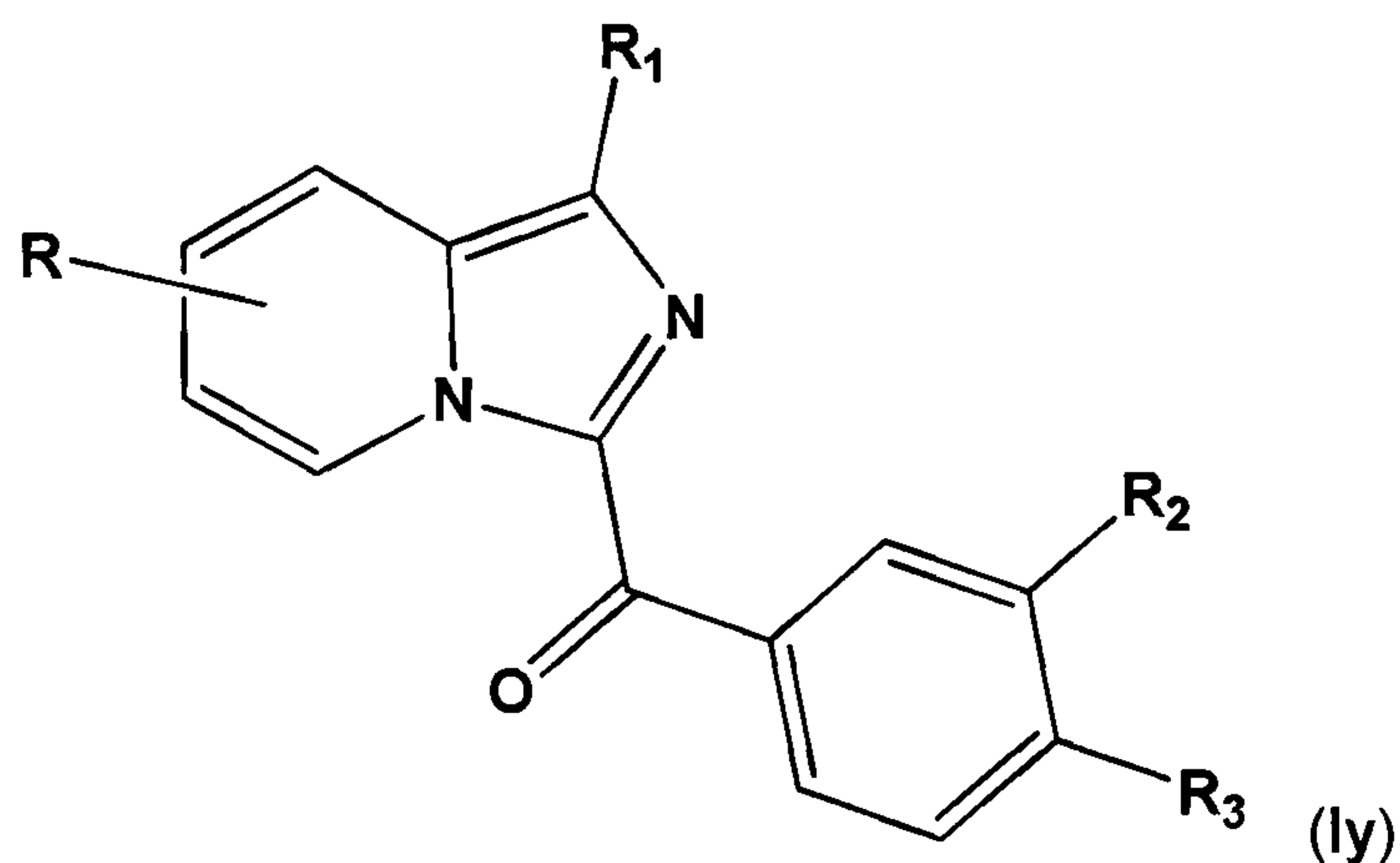


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans le composé de formule **Iw** ci-dessus définis et R représente un radical —NHCOAlk ou $\text{—NHSO}_2\text{Alk}$ dans lesquels Alk est tel que défini précédemment;

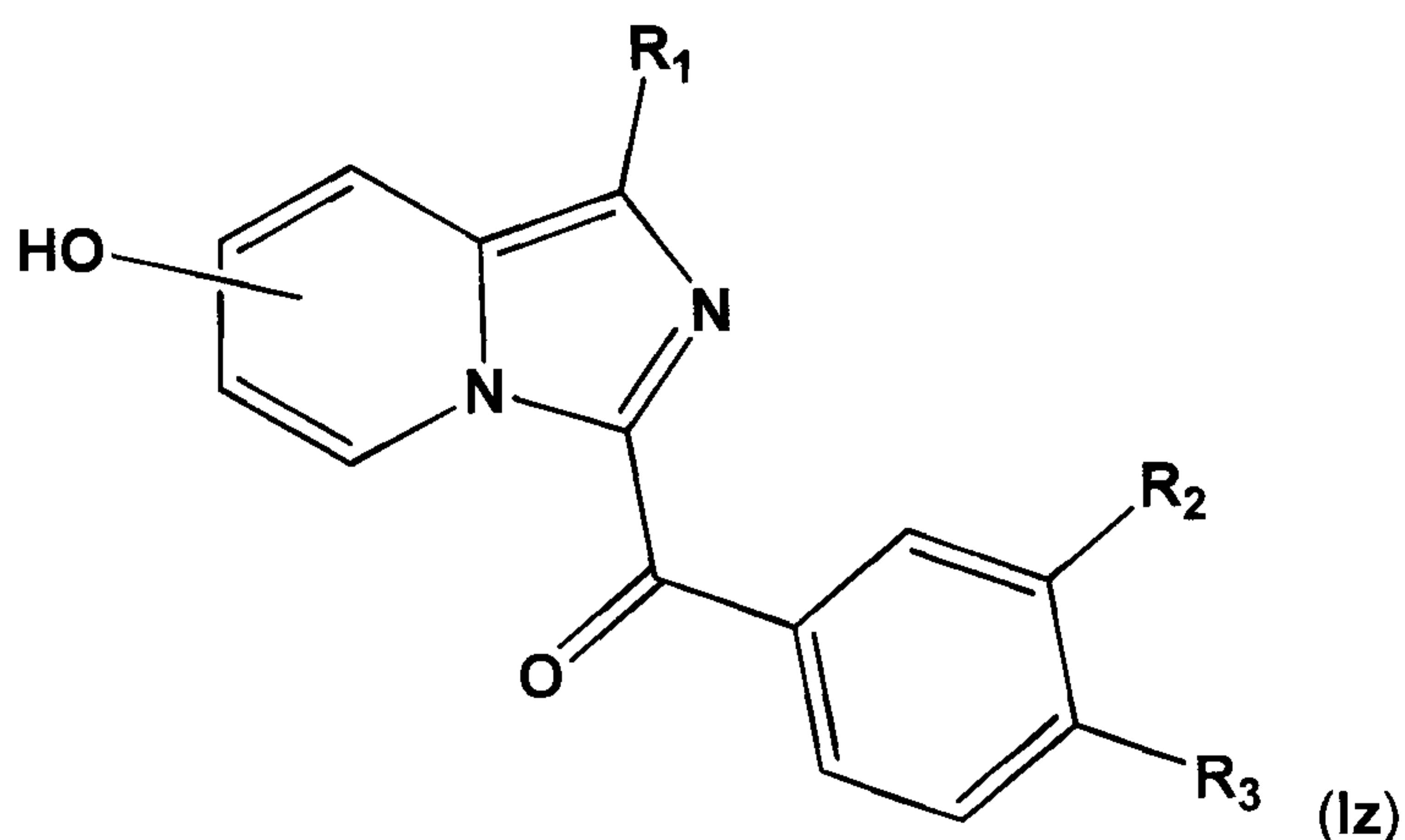
OU

F) on soumet des composés de formule **Iy** :

20o



dans laquelle R représente un radical -Obenzyl et R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans le composé de formule I défini précédemment, à une réaction de débenzylation, dans un solvant protique, en présence de palladium sur charbon, pour obtenir des composés de formule Iz:

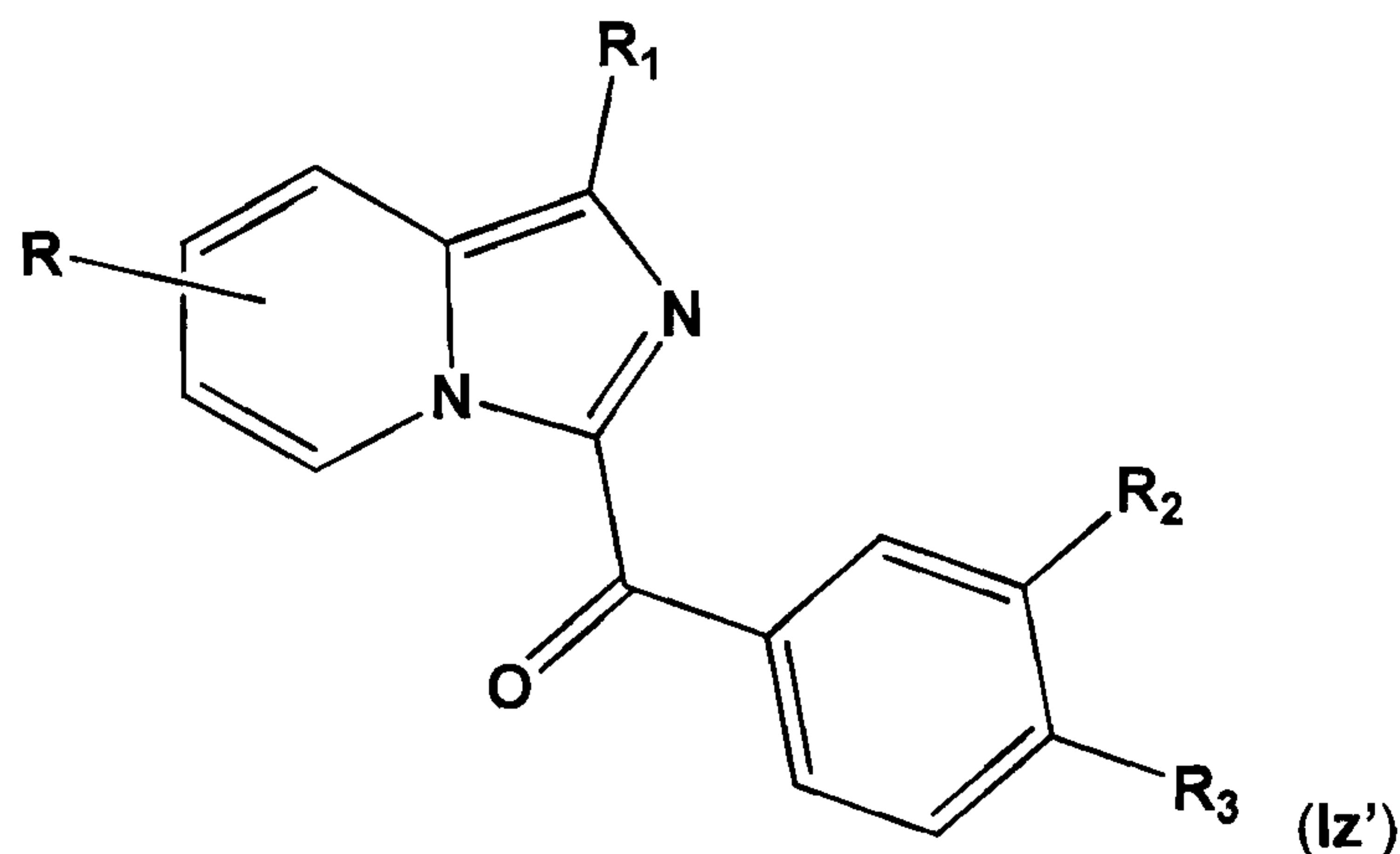


dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule Iy ci-dessus définis, et lorsque R_2 ou R_3 représente une fonction nitro on obtient, par une réaction de réduction, les composés de formule Id ci-dessus définis dans laquelle R_2 ou R_3 représente un radical NH_2 et R_1 représente un atome d'hydrogène,

les composés de formule Iz ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis à une réaction de O-alkylation sélective par action à température ambiante

20p

d'un halogénure d'alkyle dans un solvant polaire, en présence d'un carbonate alcalin, pour obtenir des composés de formule Iz'



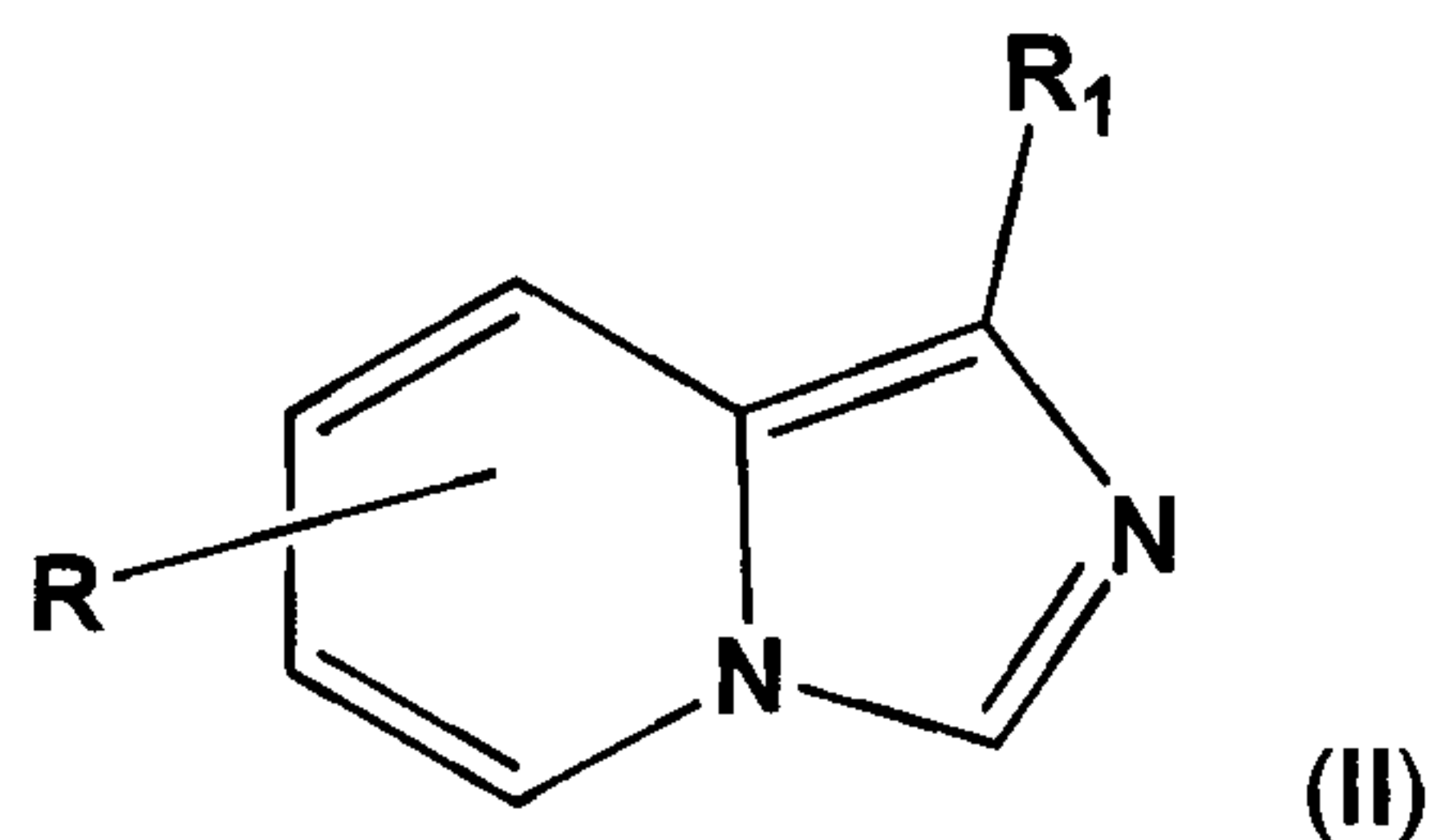
dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule Iz ci-dessus définis et R représente un radical $-O-Alk$, $-O-(CH_2)_n-Ph$, $-O-Alk-NR_4R_5$ ou $-O-Alk-CO_2R_6$ où Alk, n, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment,

et lorsque R est un radical $-O-Alk-COOR_6$, où R_6 représente un radical Alk tel que défini dans le composé de formule I défini précédemment, ces composés sont éventuellement saponifiés pour obtenir les composés de formule Iz' ci-dessus définis où R est un radical $-O-Alk-COOR_6$, où R_6 représente un atome d'hydrogène et R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule Iz ci-dessus définis,

les composés de formule Ia, Ib, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is, It, Iu, Iv, Iw, Ix, Iy, Iz et Iz' forment l'ensemble des composés de formule I.

Une autre réalisation de l'invention concerne tout particulièrement un procédé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que dans le composé de formule II:

20q



dans laquelle R est tel que défini dans le composé de formule I précédemment défini, mais R est différent d'un radical hydroxy, un radical carboxy, un radical $\text{—NR}_4\text{R}_5$ où R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, un radical $\text{—NR}_6\text{—CO}_2\text{—Alk}$, avec R_6 représentant un atome d'hydrogène et Alk un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical $\text{—CONR}_4\text{R}_5$ où R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment.

Une autre réalisation de l'invention concerne tout particulièrement un procédé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que lorsque R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome, ledit autre hétéroatome est l'oxygène.

L'Homme du métier saura utiliser les différentes réactions telles que décrites précédemment et illustrées dans les schémas 1 à 6 qui suivent, pour obtenir le composé de formule I en tenant compte des différents radicaux situés sur la molécule et susceptibles de réagir.

Dans les schémas 1 à 6, 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 être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

Les différentes alternatives A, B, C, D, E ou F précédemment décrites sont représentées respectivement par les schémas 1, 2, 3, 4, 5 et 6 qui suivent.

21

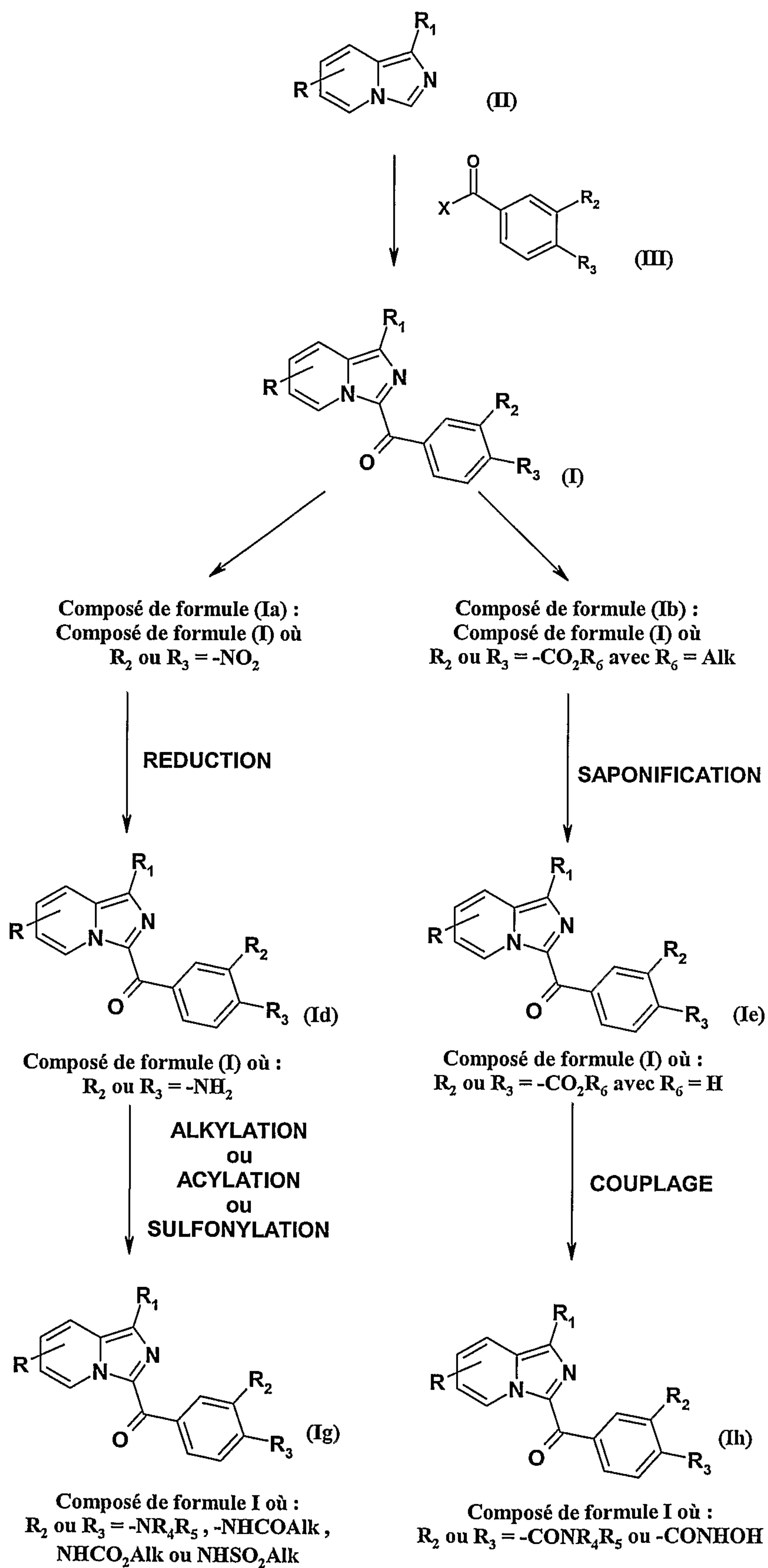
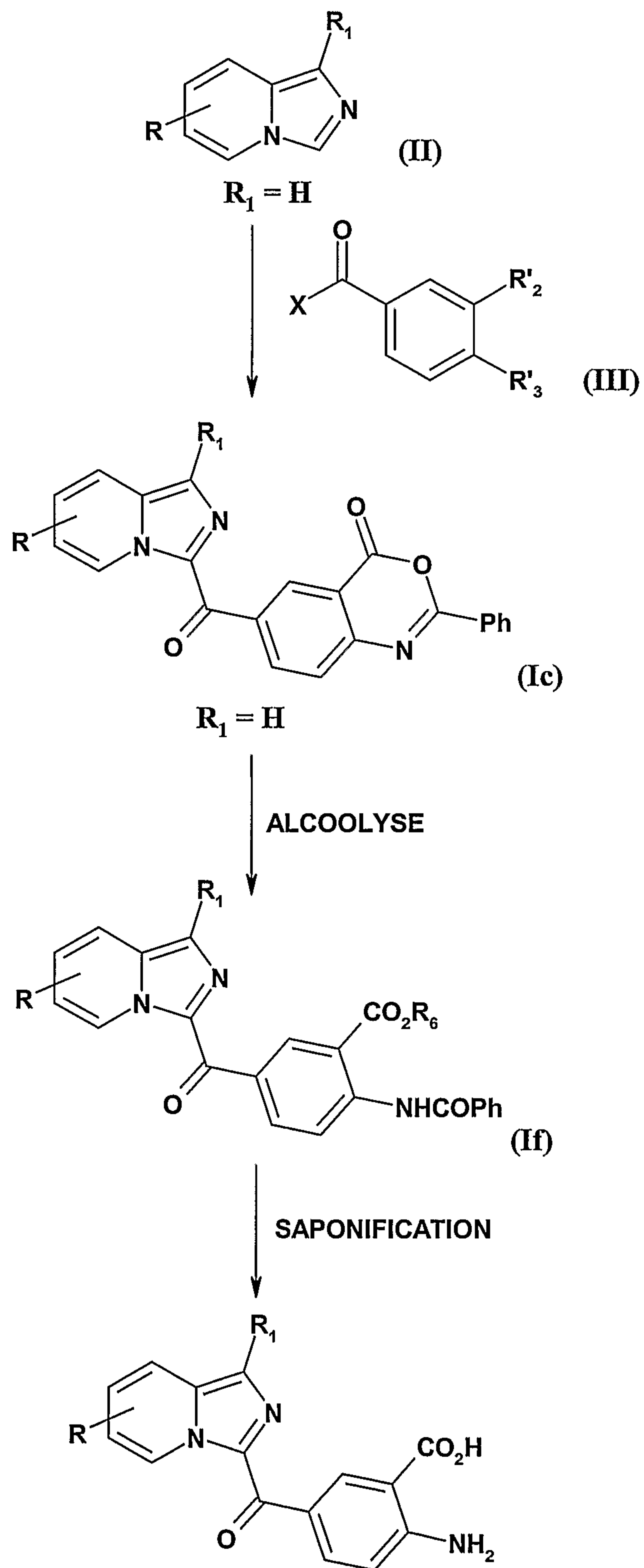
Schéma 1

Schéma 2

Composés de formule (Id) ou (Ie) où
 $R_2 = CO_2H$ et $R_3 = NH_2$

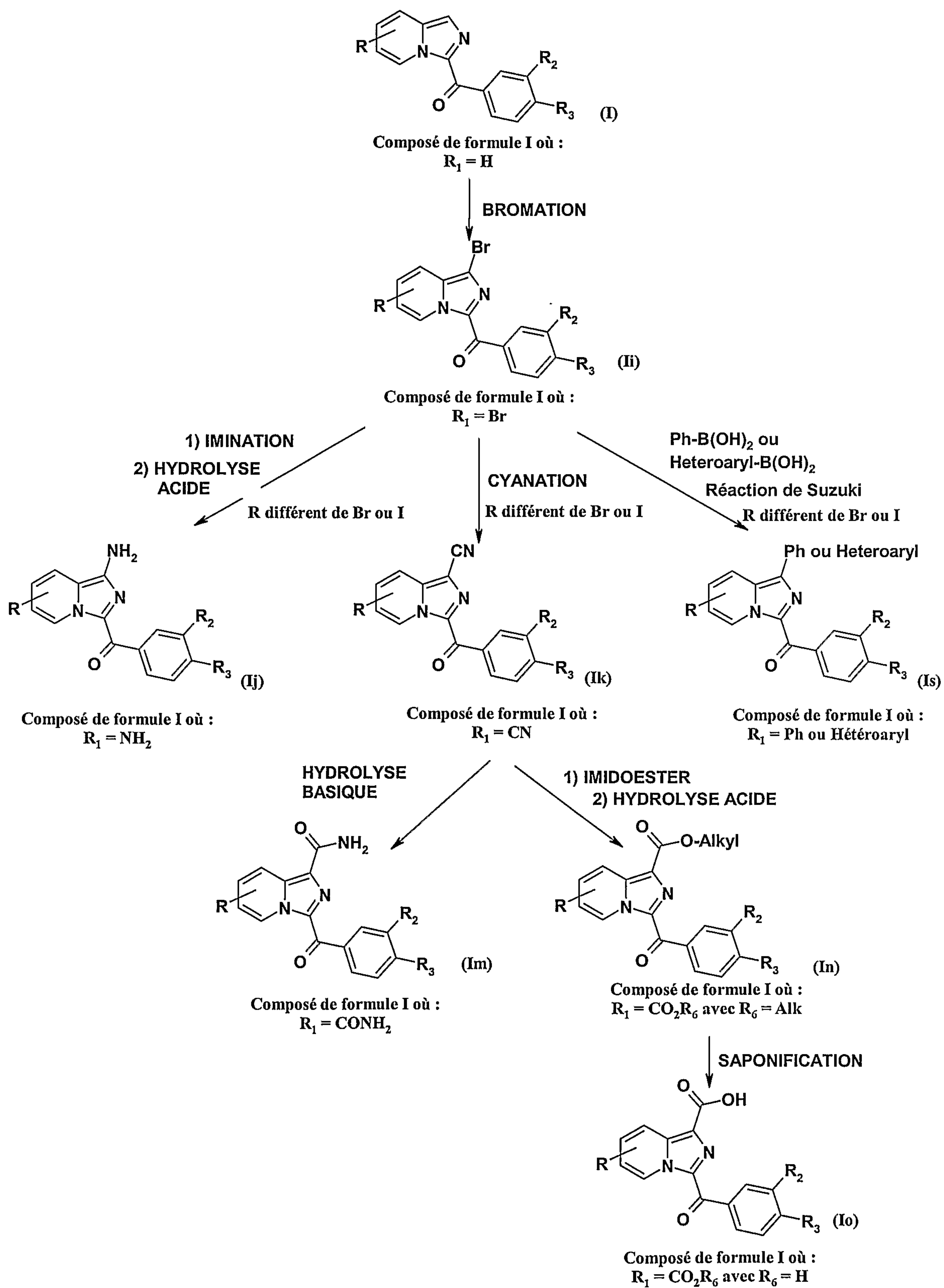
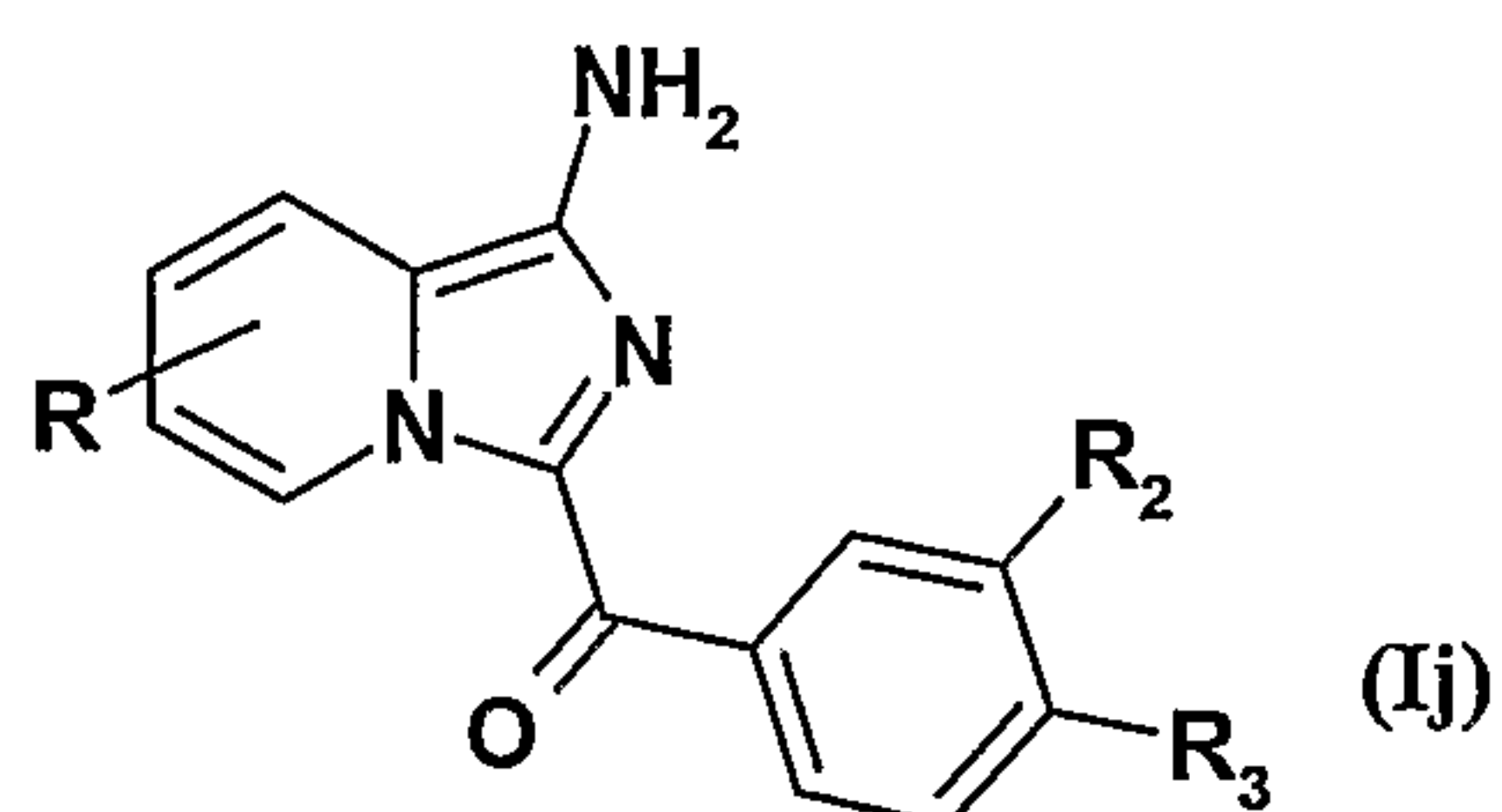
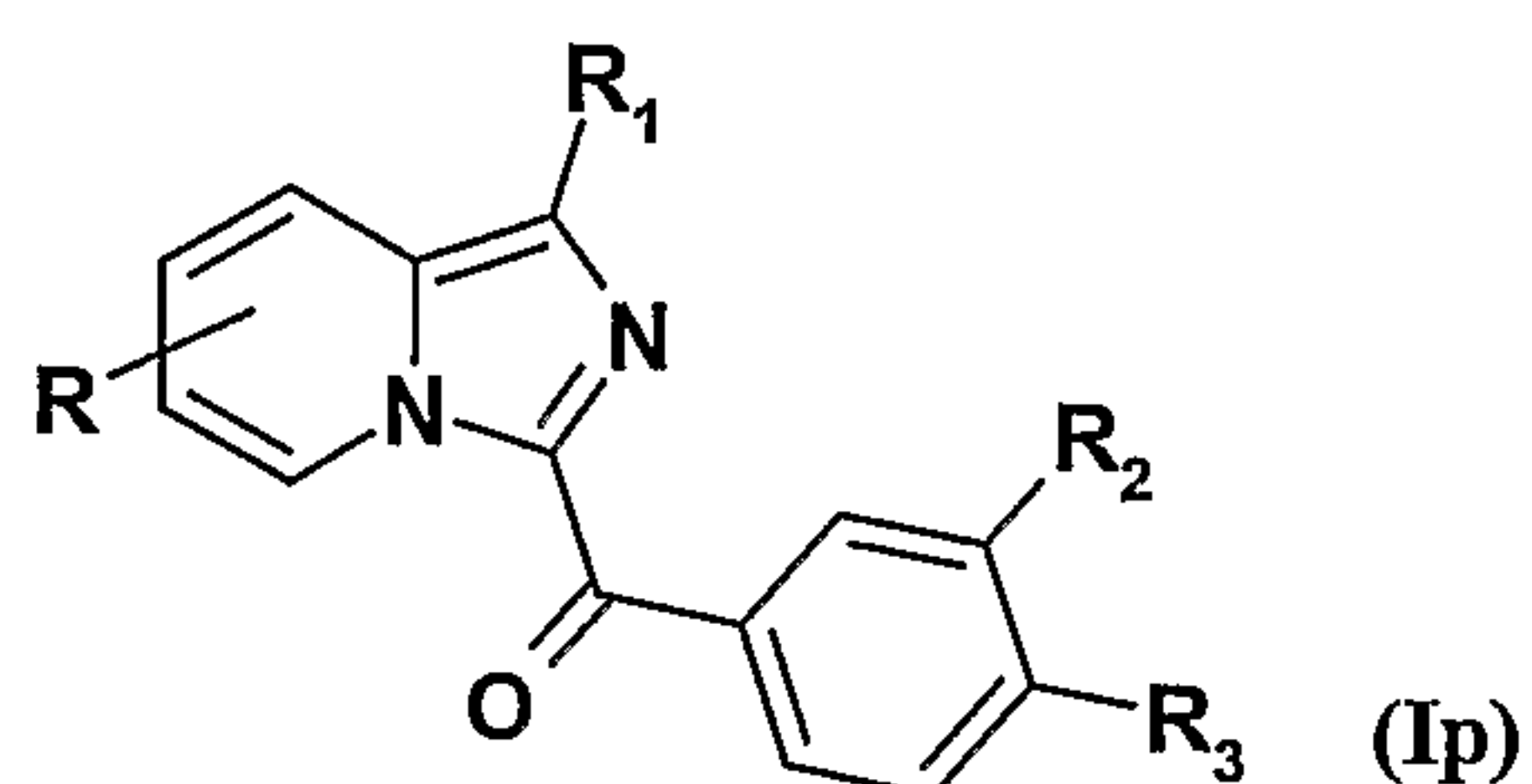
Schéma 3

Schéma 4

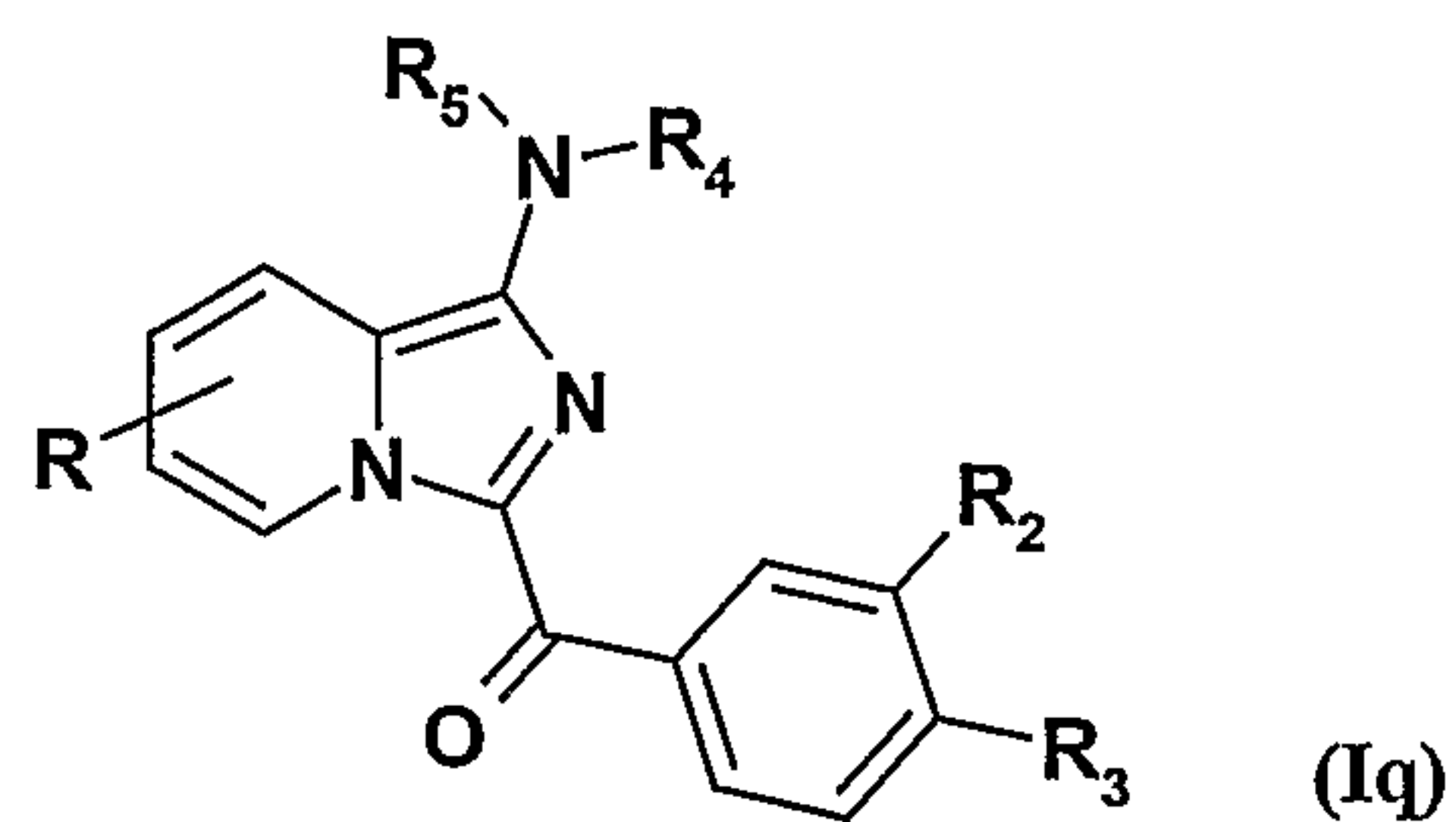
Composé de formule I où :
 $R_1 = \text{NH}_2$

ACYLATION
ou
SULFONYLATION



Composé de formule I où :
 $R_1 = \text{NHCOAlk}, \text{NHCOPh}, \text{NHCOCF}_3, \text{NHCO}_2\text{Alk}$ ou NHSO_2Alk

quand $R_1 = \text{NHCOCF}_3$
 ALKYLATION puis
 DEPROTECTION
 suivi éventuellement
 d'une 2ème ALKYLATION



Composé de formule I où :
 $R_1 = \text{NR}_4\text{R}_5$

25

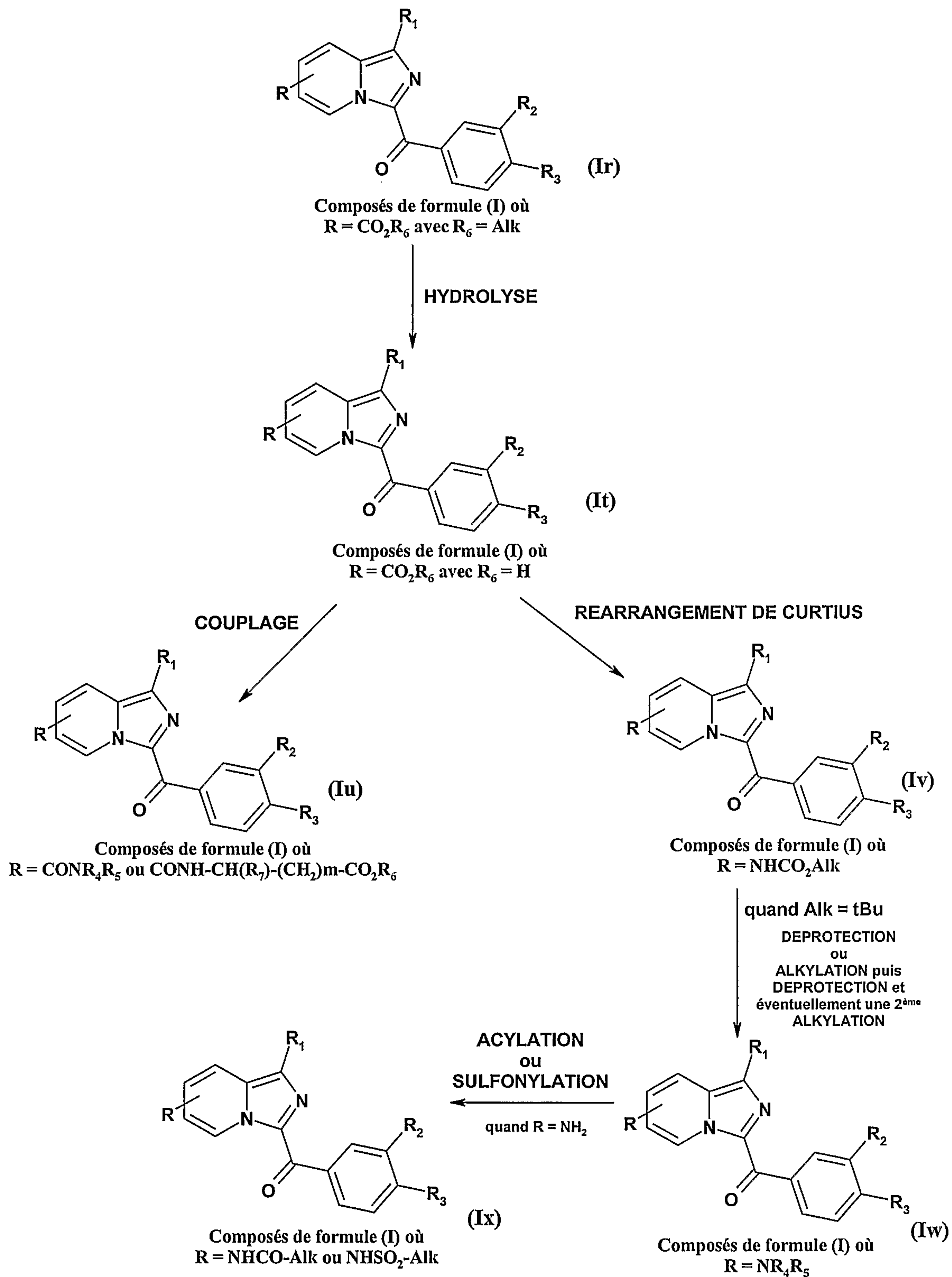
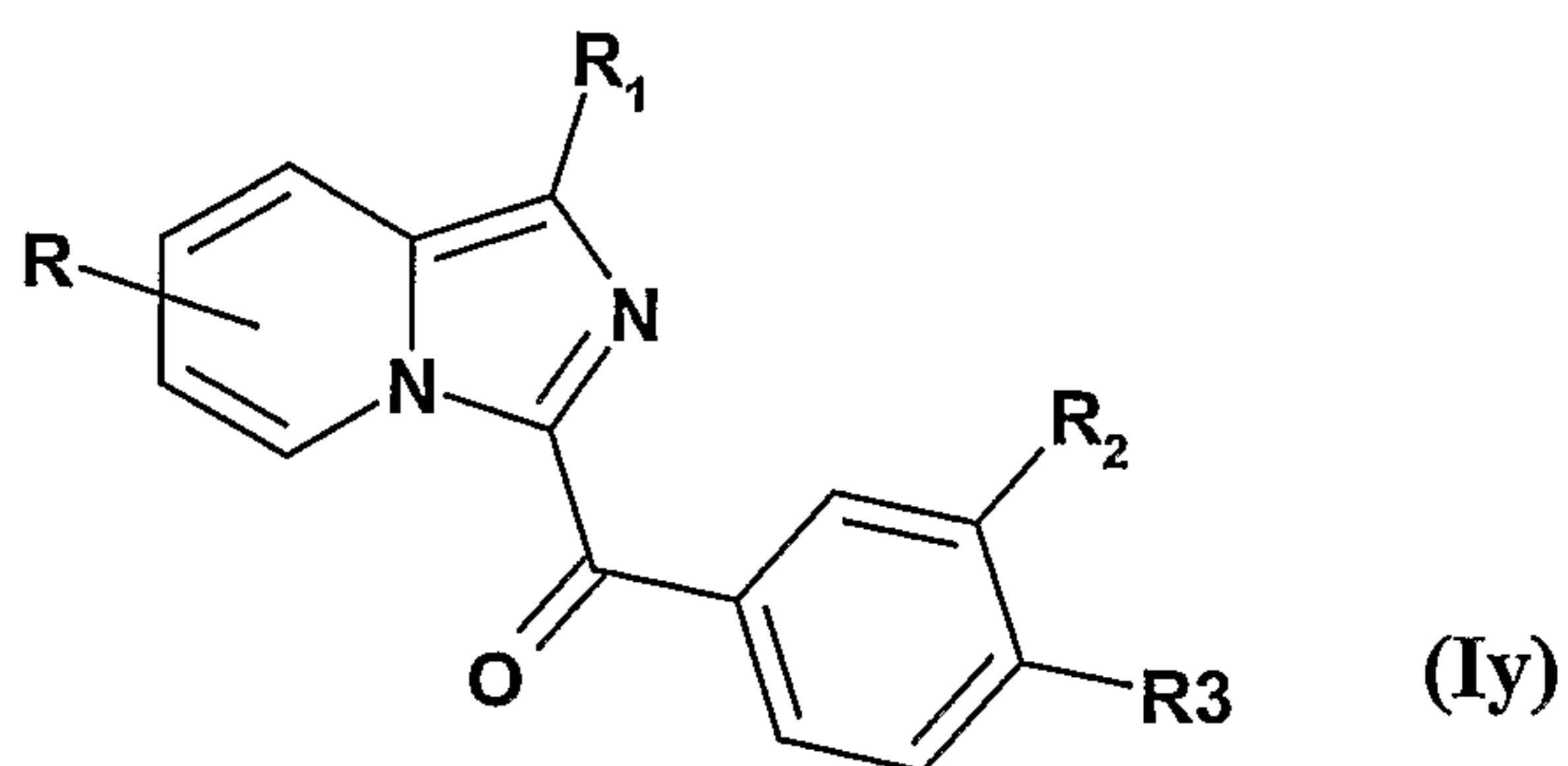
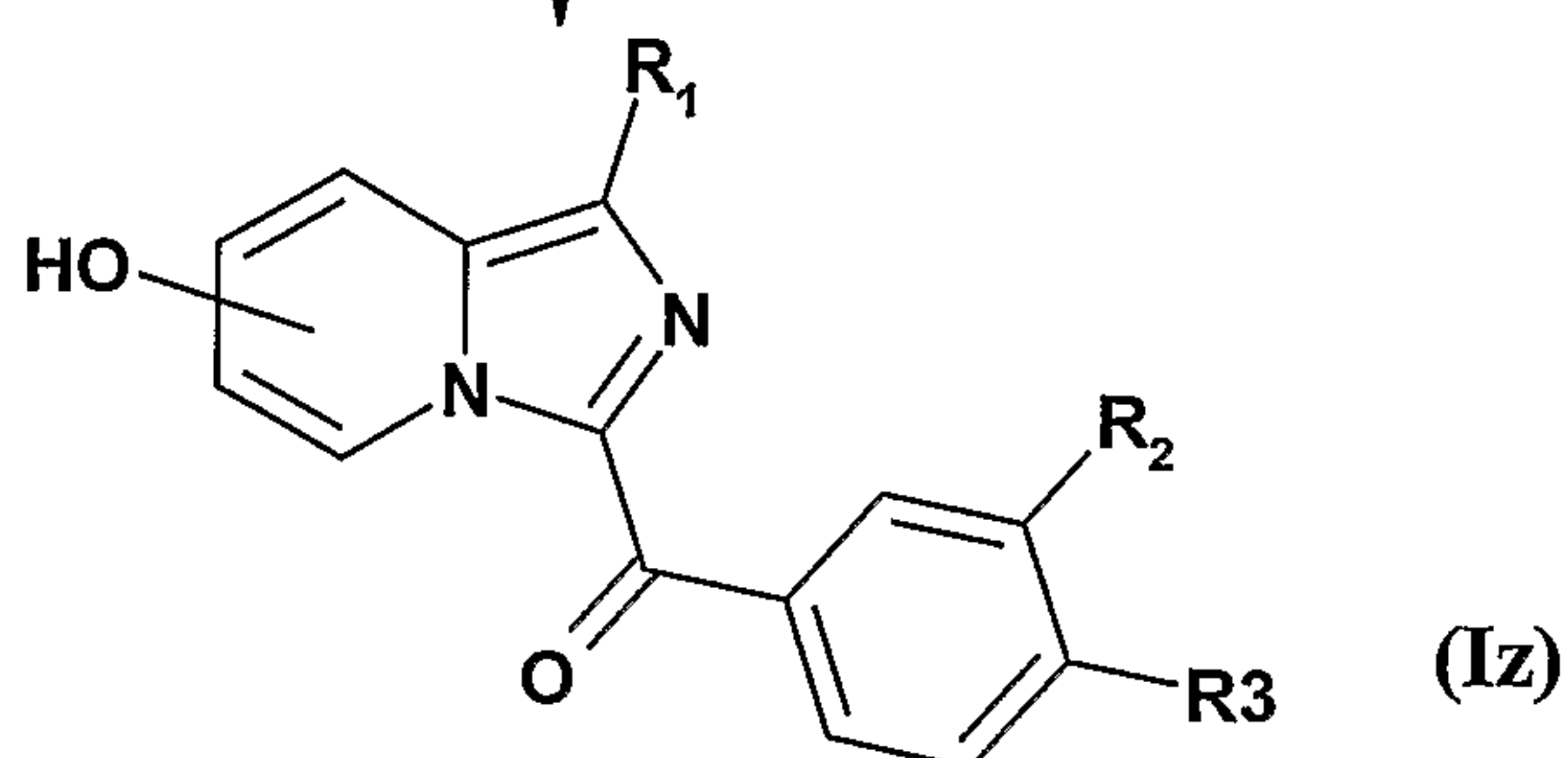
Schéma 5

Schéma 6

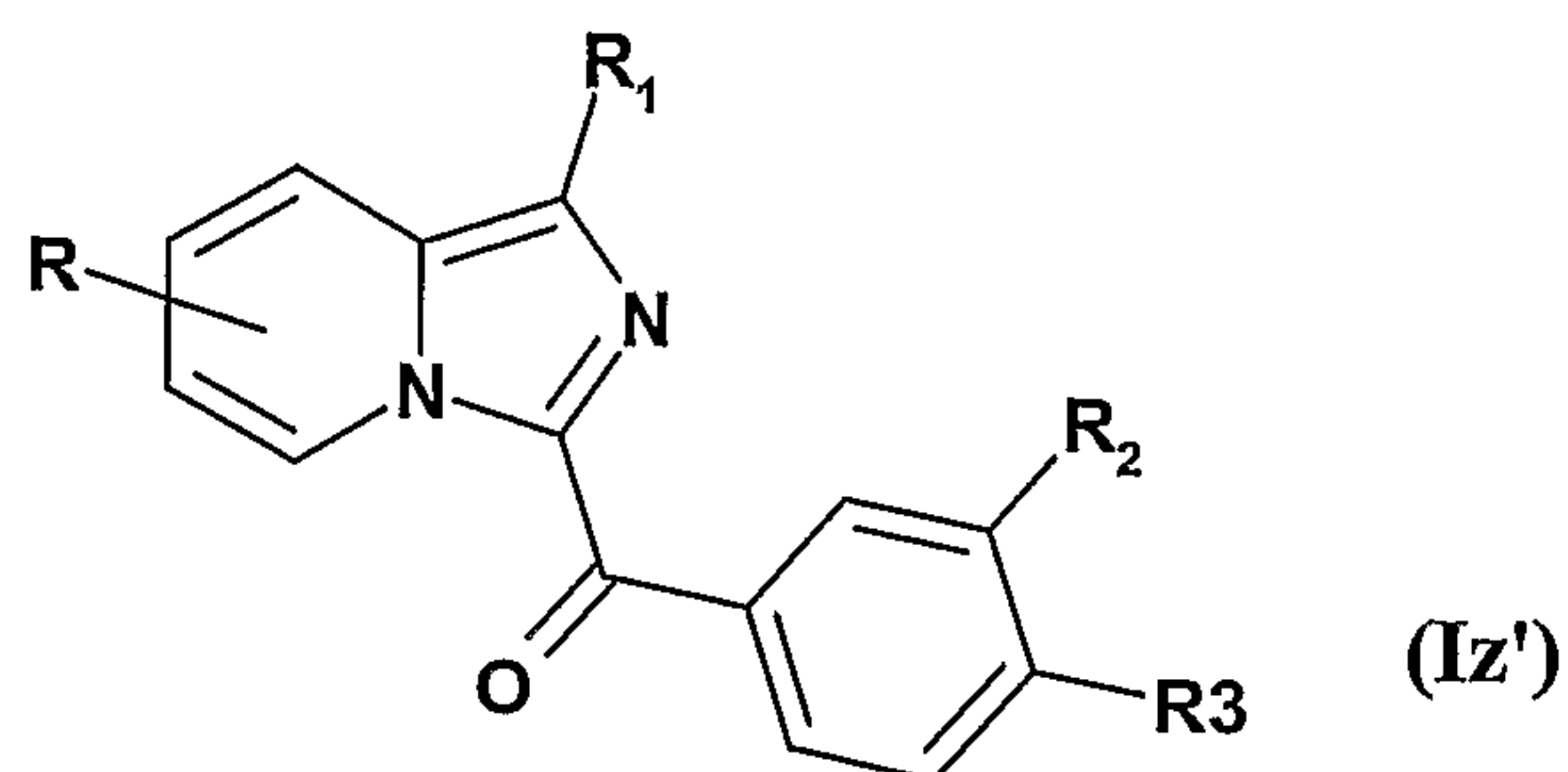
Composé de formule I où :
R = OBn

DEBENZYLATION



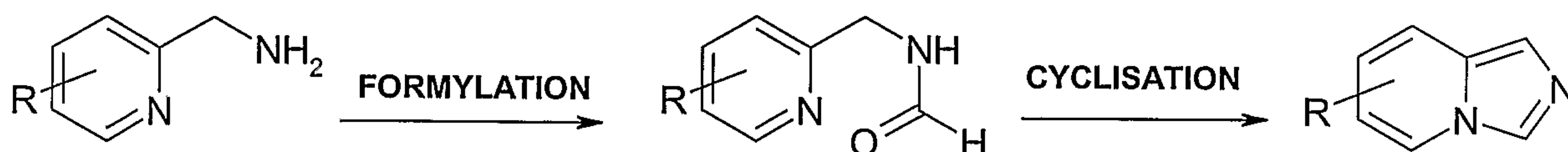
Composé de formule I où :
R = OH

O-ALKYLATION



Composé de formule I où :
R = O-Alk, O-(CH₂)_n-Ph, O-Alk-NR₄R₅ ou O-Alk-CO₂R₆

Les composés de formule II, notamment lorsque $R_1 = H$, sont obtenus par des méthodes connues dans la littérature à partir des 2-aminométhylpyridines convenablement substituées, selon le schéma réactionnel suivant, décrit dans *J. Chem. Soc.* ; (1955), 2834-2836 :



On peut aussi citer trois demandes de brevets décrivant la synthèse d'imidazo[1,5-a]pyridines : WO 03/070732, WO 04/064836 et WO 04/046133

10 Les composés de formule III dans laquelle R_2 et R_3 , identiques ou différents, ont les mêmes définitions que pour les composés de formule Ia ou Ib et X représente un atome de chlore sont obtenus par action du chlorure de thionyle sur les acides benzoïques correspondants, qui sont commerciaux ou décrits dans la littérature.

15 Les composés de formule III' dans laquelle R'_2 et R'_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome tel que l'oxygène et X représente un atome de chlore, peuvent être obtenus par action du chlorure de thionyle sur les acides correspondants décrits dans la littérature. On peut citer par exemple l'acide 4-oxo-2-phényl-4H-3,1-benzoxazine-6-carboxylique, préparé selon la méthode décrite dans le brevet français FR2333511, qui par traitement avec le chlorure de thionyle conduit au chlorure d'acide correspondant, lequel est utilisé pour acyler les composés de formule II et donner les composés de formule Ic.

25 Les composés de la formule I selon la présente invention sont des antagonistes puissants de FGF-1 et -2. Leurs capacités d'inhiber à la fois la formation de nouveaux vaisseaux à partir de cellules endothéliales différenciées et de bloquer la différenciation de cellules de moelle osseuse humaine adulte CD34+ CD133+ en cellules endothéliales ont été démontrées *in vitro*. De plus, leur capacité à inhiber l'angiogénèse pathologique a été démontrée *in vivo*. Par ailleurs, il a été démontré que les composés de formule I sont des antagonistes puissants du récepteur FGF-1.

35 De manière générale, les récepteurs FGFs sont impliqués de façon importante par l'intermédiaire de sécrétions autocrines, paracrines ou juxtacrines dans les phénomènes de

dérégulation de la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses. De plus, les récepteurs FGFs affectent l'angiogénèse tumorale qui joue un rôle prépondérant à la fois sur la croissance de la tumeur mais aussi sur les phénomènes de métastatisation.

5 L'angiogénèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir de vaisseaux préexistants ou par mobilisation et différenciation de cellules de la moelle osseuse. Ainsi, à la fois une prolifération incontrôlée des cellules endothéliales et une mobilisation d'angioblastes à partir de la moelle osseuse sont observées dans les processus de néo-vascularisation des tumeurs. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs
10 de croissance stimulent la prolifération endothéliale, et notamment le récepteur FGF-1 ou a-FGF et le récepteur FGF-2 ou b-FGF. Ces deux facteurs induisent la prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la néo-vascularisation *in vivo*. Les récepteurs a-FGF et b-FGF interagissent avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute
15 affinité à activité tyrosine kinase (FGFs) et les récepteurs de basse affinité de type héparane sulfate protéoglycane (HSPGs) situés à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires. Alors que le rôle paracrine de ces deux facteurs sur les cellules endothéliales est largement décrit, les a-FGF et b-FGF pourraient également intervenir sur ces cellules à travers un processus autocrine. Ainsi, les a-FGF et b-FGF et leurs récepteurs
20 représentent des cibles très pertinentes pour les thérapies visant à inhiber les processus d'angiogénèse (Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest.*, (1999), vol. 501, pp104-1497 ; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, *New York: Plenum Publishers*, (2000), pp7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, *Oncogene*, (2002) vol. 21, pp8128-8139).

25

Par ailleurs, des études systématiques visant à déterminer l'expression due aux a-FGF et b-FGF et de leurs récepteurs (FGFs) sur différents types de cellules tumorales mettent en évidence qu'une réponse cellulaire à ces deux facteurs est fonctionnelle dans une grande majorité de lignées tumorales humaines étudiées. Ces résultats supportent l'hypothèse
30 qu'un antagoniste des a-FGF et b-FGF pourrait également inhiber la prolifération des cellules tumorales (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., *Int.J.Cancer*, (1999), vol. 58, pp81-451).

Les a-FGF et b-FGF jouent un rôle important dans la croissance et le maintien des
35 cellules de la prostate. Il a été montré à la fois dans des modèles animaux et chez l'homme qu'une altération de la réponse cellulaire à ces facteurs joue un rôle primordial dans la progression du cancer de la prostate. En effet dans ces pathologies on enregistre à la fois une

augmentation de la production des a-FGF et b-FGF par les fibroblastes et les cellules endothéliales présentes au niveau de la tumeur et une augmentation de l'expression des récepteurs FGFs sur les cellules tumorales. Ainsi une stimulation paracrine des cellules cancéreuses de la prostate s'opère, et ce processus serait un composant majeur de cette pathologie. Un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs tels que les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Giri D, Ropiquet F., *Clin.Cancer Res.*, (1999), vol. 71, pp5-1063 ; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., *Prostate*, (2001), vol. 305, pp 49-293).

10

Plusieurs travaux montrent la présence de a-FGF et b-FGF et de leurs récepteurs FGFRs à la fois dans les lignées tumorales humaines du sein (notamment MCF7) et dans des biopsies de tumeurs. Ces facteurs seraient responsables dans cette pathologie de l'apparition de phénotype très agressif et induisant une forte métastatisation. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFRs, comme les composés de la formule I, peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., *Exp.Cell Res.*, (2001), vol. 262, pp59-68).

20

Les mélanomes cancéreux sont des tumeurs qui induisent avec une fréquence importante des métastases et qui sont très résistantes aux différents traitements de chimiothérapie. Les processus d'angiogénèse jouent un rôle prépondérant dans la progression d'un mélanome cancéreux. De plus, il a été montré que la probabilité d'apparition de métastases augmente très fortement avec l'augmentation de la vascularisation de la tumeur primaire. Les cellules de mélanomes produisent et sécrètent différents facteurs angiogéniques dont le a-FGF et le b-FGF. Par ailleurs, il a été montré qu'une inhibition de l'effet cellulaire de ces deux facteurs par le RÉCEPTEUR FGF-1 soluble bloque *in vitro* la prolifération et la survie des cellules tumorales de mélanome et bloque *in vivo* la progression tumorale. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs comme les composés de la présente invention peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000) ; Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), vol. 14, pp 2999-3009).

Les cellules de gliome produisent *in vitro* et *in vivo* du a-FGF et du b-FGF et possèdent à leur surface, différents récepteurs FGFs. Cela suggère donc que ces deux facteurs par un effet autocrine et paracrine jouent un rôle pivot dans la progression de ce type de tumeur. De plus, comme la plupart des tumeurs solides, la progression des gliomes

35

et leur capacité à induire des métastases, est très dépendante des processus angiogéniques dans la tumeur primaire. Il a également été montré que des antisens du récepteur FGF-1 bloquent la prolifération d'astrocytomes humains. De plus, des dérivés des naphthalenesulfonates sont décrites pour inhiber les effets cellulaires des a-FGF et b-FGF *in vitro* et l'angiogénèse induite par ces facteurs de croissance *in vivo*. Une injection intracérébrale de ces composés induit une augmentation très significative de l'apoptose et une diminution importante de l'angiogénèse se traduisant par une régression considérable de gliomes chez le rat. Ainsi un composé possédant une activité antagoniste des a-FGF et / ou b-FGF et / ou des récepteurs FGFs, comme les composés de la présente invention, peut représenter une thérapie de choix dans ces pathologies (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, *Glia*, (1999), vol. 76, pp28-66 ; Auguste P, Gürsel DB, Lemièrre S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F et al., *Cancer Res.*, (2001), vol. 26, pp 61-1717).

Plus récemment le rôle potentiel d'agents pro angiogéniques dans les leucémies et lymphomes a été documenté. En effet de manière générale il a été rapporté que des clones cellulaires dans ces pathologies peuvent être soit détruits naturellement par le système immunitaire soit basculer dans un phénotype angiogénique qui favorise leur survie puis leur prolifération. Ce changement de phénotype est induit par une sur expression de facteurs angiogéniques notamment par les macrophages et / ou une mobilisation de ces facteurs à partir de la matrice extracellulaire (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol. 207, pp106-190). Parmi les facteurs angiogéniques, le b-FGF a été détecté dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales lymphoblastiques et hématopoiétiques. Les récepteurs FGFs sont également présents sur la majorité de ces lignées suggérant un possible effet cellulaire autocrine des a-FGF et b-FGF induisant la prolifération de ces cellules. Par ailleurs il a été rapporté que l'angiogénèse de la moelle osseuse par des effets paracrines était corrélée à la progression de certaines de ces pathologies.

De manière plus particulière il a été montré dans les cellules CLL (chronic lymphocytic leukemia) que le b-FGF induit une augmentation de l'expression de protéine anti apoptotique (Bcl2) conduisant à une augmentation de la survie de ces cellules et participe donc de manière importante à leur cancérisation. De plus, les taux de b-FGF mesurés dans ces cellules sont très bien corrélés avec le stade d'avancement clinique de la maladie et la résistance à la chimiothérapie appliquée dans cette pathologie (fludarabine). Ainsi, un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs, comme les composés de la présente invention, peut représenter une thérapie de choix soit seul soit en association avec la fludarabine ou d'autres produits actifs dans cette pathologie (Thomas

DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), vol. 207, pp106-190 ; Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), vol. 6, pp4-7).

Il existe une corrélation entre le processus d'angiogénèse de la moelle osseuse et les "extramedullar disease" dans les CML (chronic myelomonocytic leukemia). Différentes études démontrent que l'inhibition de l'angiogénèse, en particulier par un composé possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs, pourrait représenter une thérapeutique de choix dans cette pathologie.

La prolifération et la migration de cellules musculaires lisses vasculaires contribuent à l'hypertrophie intinale des artères et joue ainsi un rôle prépondérant dans l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie.

Des études *in vivo* montrent, après lésion de la carotide par "balloon injury", une production locale de a-FGF et de b-FGF. Dans ce même modèle un anticorps neutralisant anti FGF2 inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue ainsi l'hypertrophie intinale.

Une protéine chimérique FGF2 liée à une molécule telle que la saporine inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires *in vitro* et l'hypertrophie intinale *in vivo* (Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, FitzGerald D., *Circulation*, (1991), vol. 87, pp84-778 ; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), pp96-4083).

Ainsi, les antagonistes des récepteurs FGFs, tels que les composés de la présente invention représentent une thérapie de choix, soit seul, soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le PDGF, dans le traitement des pathologies liées à la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post-angioplastie ou suite à la pose de prothèses endovasculaires (stents) ou lors de pontages aorto-coronariens.

L'hypertrophie cardiaque intervient en réponse à un stress de la paroi ventriculaire induit par une surcharge en terme de pression ou de volume. Cette surcharge peut être la conséquence de nombreux états physio pathologiques comme l'hypertension, l'AC (aortic coarctation), l'infarctus du myocarde, et différents troubles vasculaires. Les conséquences de cette pathologie sont des changements morphologiques, moléculaires et fonctionnels comme l'hypertrophie des myocytes cardiaques, l'accumulation de protéines matricielles et la ré-expression de gènes fœtaux. Le b-FGF est impliqué dans cette pathologie. En effet l'addition de b-FGF à des cultures de cardiomyocytes de rat nouveau-né modifie le profil des gènes correspondants aux protéines contractiles conduisant à un profil de gènes de type fœtaux. De manière complémentaire des myocytes de rat adulte montrent une réponse hypertrophique

sous l'effet du b-FGF, cette réponse étant bloquée par des anticorps neutralisants anti b-FGF. Des expériences réalisées *in vivo* sur des souris transgéniques "knock-out" pour le b-FGF, montrent que le b-FGF est le facteur stimulant majeur de l'hypertrophie des myocyte cardiaque dans cette pathologie (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M et al., *J.Clin. Invest.*, (1999), vol. 19, pp104-709).

Ainsi un composé, comme les composés de la présente invention, possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs représente une thérapie de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et toute autre pathologie associée à une dégénérescence du tissu cardiaque. Ce traitement pourrait être réalisé seul ou en association avec les traitements courants (beta-bloquants, diurétiques, antagonistes d'angiotensine, antiarythmiques, anti-calciques, anti-thrombotiques etc...)

Les troubles vasculaires dus au diabète se caractérisent par une altération de la réactivité vasculaire et du flux sanguin, une hyperperméabilité, une réponse proliférative exacerbée et une augmentation des dépôts de protéines matricielles. De manière plus précise le a-FGF et le b-FGF sont présents dans les membranes pré rétiniennes de patients ayant des rétinopathies diabétiques, dans les membranes des capillaires sous jacents et dans l'humeur vitrée de malades souffrants de rétinopathies prolifératives. Un récepteur du FGF soluble capable de lier à la fois le a-FGF et le b-FGF est développé dans les troubles vasculaires liés au diabète (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), vol. 84, pp6-1671). Ainsi un composé comme les composés de formule I possédant une activité antagoniste des récepteurs FGFs représente une thérapie de choix soit seul soit en association avec des composés antagonistes d'autres facteurs de croissance impliqués dans ces pathologies comme le VEGF.

L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie chronique avec une étiologie inconnue. Alors qu'elle affecte de nombreux organes, la forme la plus sévère de RA est une inflammation synoviale des articulations progressive aboutissant à la destruction. L'angiogénèse semble affecter de manière importante la progression de cette pathologie. Ainsi le a-FGF et le b-FGF ont été détectés dans le tissu synovial et dans le fluide articulaire de patients atteints de RA, indiquant que ce facteur de croissance intervient dans l'initiation et / ou la progression de cette pathologie. Dans des modèles de AIA (adjuvant-induced model of arthritis) chez le rat, il a été montré que la sur-expression de b-FGF augmente la sévérité de la maladie alors qu'un anticorps neutralisant anti b-FGF bloque la progression de la RA (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T et al., *J.Immunol.*, (2002), vol. 57, pp 168-450 ; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), vol. 20, pp38-714). Ainsi les composés selon l'invention représentent une thérapie de choix dans cette pathologie.

Il a été également décrit que les taux de facteurs de croissance ayant une activité pro angiogénique tels les FGF1 et 2 étaient fortement augmentés dans le liquide synovial de patients atteint d'ostéoarthrite. Dans ce type de pathologie on enregistre une modification importante de la balance entre les facteurs pro et anti angiogènes induisant la formation de nouveaux vaisseaux. Et par voie de conséquence la vascularisation de structures non vascularisée tels que les cartilages articulaires ou les disques inter vertébraux. Ainsi, l'angiogénèse représente un facteur clef dans la formation osseuse (ostéophytes) contribuant ainsi à la progression de la maladie. De manière complémentaire, l'innervation des nouveaux vaisseaux peut également contribuer aux douleurs chroniques associées à cette pathologie (Walsh DA., Curr Opin Rheumatol. 2004 Sep;16(5):609-15) Ainsi les composés selon l'invention représentent une thérapie de choix dans cette pathologie

Les IBD (inflammatory bowel disease) comprennent deux formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : les UC (ulcerative colitis) et la maladie de Crohn's (CD). Les IBD sont caractérisées par une dysfonction immunitaire se traduisant par une production inappropriée de cytokines inflammatoires induisant l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogénèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction. Des taux circulants et locaux de b-FGF importants ont été mesurés chez des patients atteints de ces pathologies (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), vol. 28, pp 96-822 ; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), vol. 12, pp35-408). Les composés de l'invention présentant une activité anti angiogénique importante dans un modèle d'angiogénèse inflammatoire représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Les récepteurs FGF-1, -2 et -3 sont impliqués dans les processus de chronogénèse et ostéogénèse. Des mutations conduisant à l'expression de FGFRs toujours activés ont été reliées à un grand nombre de maladies génétiques humaines se traduisant par des malformations du squelette comme les syndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss et Bear-Stevenson cutis gyrata. Certaines de ces mutations affectant plus particulièrement le récepteur FGF-3 conduisent notamment à des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia); ACH étant la forme la plus courante de nanisme. D'un point de vue biochimique l'activation soutenue de ces récepteurs s'effectue par une dimérisation du récepteur en absence de ligand (Chen L., Adar R. , Yang X. Monson E.O., Li C., Hauschka P.V, Yagon A. and Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol. 104, n° 11, pp 1517-1525). Ainsi les composés de l'invention

présentant une activité antagoniste de la liaison du b-FGF au récepteur FGF et inhibant ainsi la dimérisation du récepteur représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Par ailleurs on connaît que le tissu adipeux est un des rares tissus qui chez l'adulte
5 peut se développer ou régresser. Ce tissu est très vascularisé et un réseau très dense de micro vaisseaux entoure chaque adipocyte. Ces observations ont conduit à tester l'effet d'agent anti angiogéniques sur le développement du tissu adipeux chez l'adulte. Ainsi il apparaît que dans des modèles pharmacologiques chez la souris ob/ob, l'inhibition de l'angiogenèse se traduit par une perte significative de poids des souris (Rupnick MA et al, (2002), *PNAS*, vol.
10 99, n°16, pp 10730-10735). Ainsi un composé antagoniste des récepteurs FGFs possédant une activité anti angiogénique puissante peuvent représenter une thérapie de choix dans les pathologies liées à l'obésité.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les
15 composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important (poumon, sein, prostate, œsophage) ou induisant des métastases (colon, estomac, mélanome) ou étant sensibles au a-FGF ou au b-FGF de manière autocrine ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies. Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une
20 chimiothérapie adaptée. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, la resténose post angioplastie dans le traitement des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires et l'hypertrophie cardiaque ou de complications vasculaires du diabète comme
25 les rétinopathies diabétiques. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD. Enfin les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia), comme également dans le traitement de l'obésité.

30

Les produits selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de la dégénérescence maculaire, notamment la dégénérescence maculaire liée à l'âge (ou DMLA). Un caractère majeur de la perte de la vision chez l'adulte est la néo-vascularisation et les hémorragies consécutives qui causent des désordres fonctionnels importants au niveau
35 de l'œil et qui se traduisent par une cécité précoce. Récemment, l'étude des mécanismes impliqués dans les phénomènes de néo-vascularisation oculaire a permis de mettre en évidence l'implication de facteur pro-angiogéniques dans ces pathologies. En mettant en

œuvre un modèle de néoangiogenèse choroidienne induite par laser il a été possible de confirmer que les produits selon l'invention permettent également de moduler la néo-vascularisation de la choroïde.

5 Par ailleurs, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention des thrombopénies dues notamment à une chimiothérapie anti-cancéreuse. Il a été en effet démontré que les produits de l'invention peuvent améliorer les taux des plaquettes circulantes lors d'une chimiothérapie.

10 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 ou à une base pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule I.

15 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé de formule I selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité (par exemple les voies orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueux, locale ou rectale), parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

25 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont administrées de préférence par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, les principes actifs peuvent être administrés sous forme unitaire
30 d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

35 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
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
5	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie plus haut, en tant que médicament.

10 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des FGF's.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des
15 cancers, notamment des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que les carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

Un composé de formule I selon la présente invention peut être administré seul ou en
20 association avec un ou plusieurs composé(s) possédant une activité anti-angiogène ou avec un ou plusieurs composé(s) cytotoxique(s) (chimiothérapie), ou encore en association avec un traitement par des radiations. Ainsi, la présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, en association avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) anticancéreux et/ou avec une radiothérapie.

25 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de l'hypertrophie
30 cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I,
35 tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de l'ostéoarthrite, des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de l'obésité.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de la dégénérescence maculaire, tel que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Les compositions selon l'invention, pour une administration orale, contiennent des doses recommandées de 0,01 à 700 mg. Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse du patient, ainsi que selon le degré de progression de la maladie.

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

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.

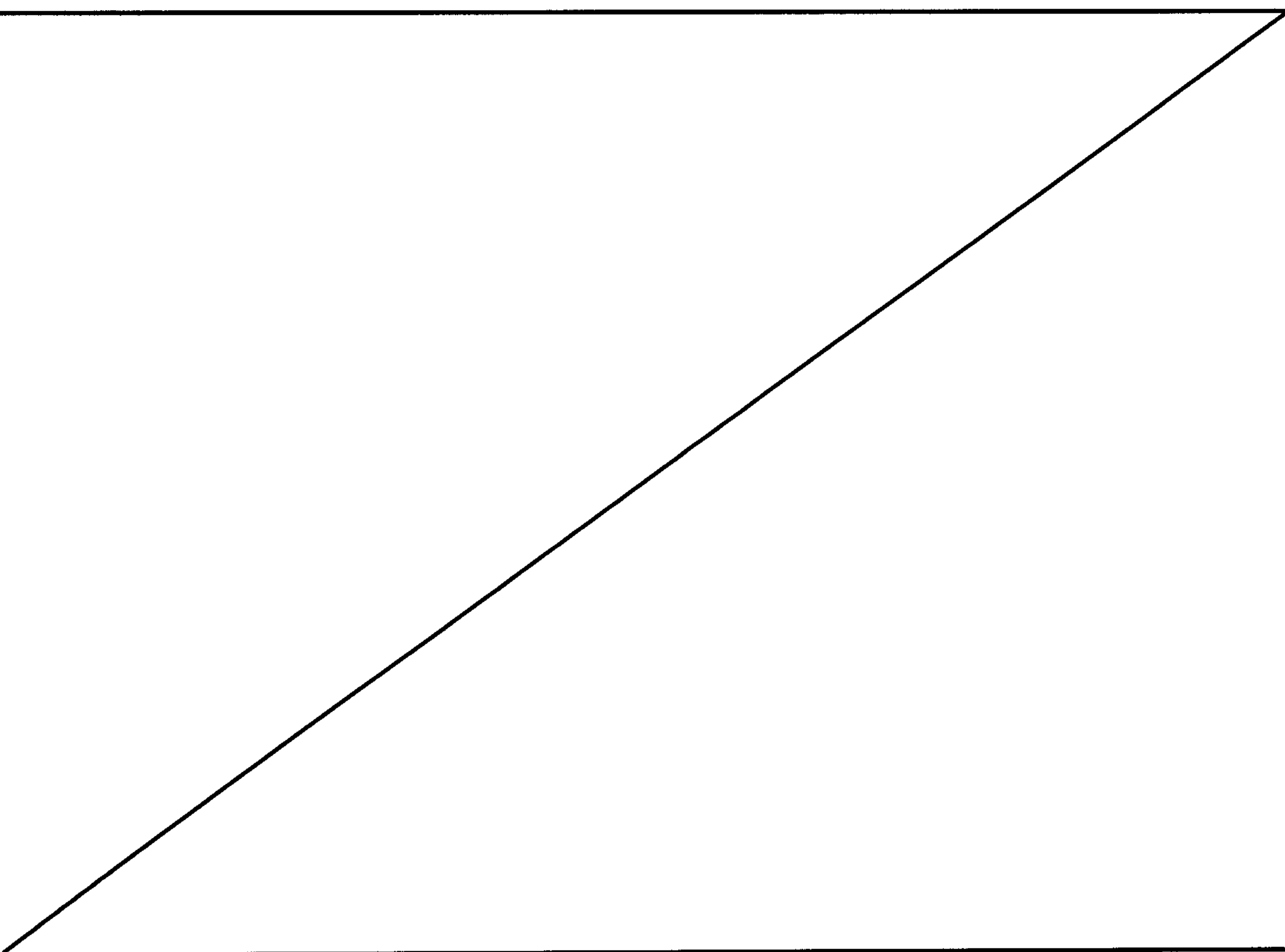
Les produits et intermédiaires, lorsque leur préparation n'est pas explicitée, sont connus dans la littérature ou commerciaux. Certains intermédiaires utiles pour la préparation des composés de formule I peuvent également servir en tant que produits finaux de formule I, ainsi qu'il apparaîtra dans les exemples donnés ci-après. De façon similaire, certains composés de formule I de l'invention peuvent

37a

servir en tant qu'intermédiaires utiles pour la préparation d'autres composés de formule I selon l'invention.

Dans ce qui suit:

- BOC : *tert*-butyloxycarbonyle.
- BOP: benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate.
- DMSO : diméthylsulfoxyde.
- Les RMN ont été mesurées sur des appareils de BRUKER Avance 250MHz, 300MHz et 400MHz.
- Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil BUCHI* type B-540.
- M.S.: Spectrométrie de Masse, mesurée sur un appareil AGILENT* MSDI.



* (marque de commerce)

PREPARATIONS D'INTERMEDIAIRES DE SYNTHESE

Préparation I

5 **Synthèse d'imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate de *tert*-butyle**

A 570mg (3,52 mmoles) d'acide imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylique [décrit dans *Bioorg. Med. Chem. Lett.* ; (2002), 12(3), 465-470] dans un mélange de 5ml de diméthylformamide et de 5ml de toluène, on ajoute 3.37ml (14,06 mmoles) de N,N-diméthylformamide di *tert*-butylacétate et chauffe à 90°C pendant 6 heures. On ajoute à
10 nouveau au milieu réactionnel 3,37ml (14,06 mmoles) de N,N-diméthylformamide di *tert*-butylacétate et chauffe à 90°C 4 heures de plus. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par filtration sur lit de silice en éluant avec un
15 mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2). Après évaporation, on obtient 580mg d'une poudre beige. Point de fusion : 77°C; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 1,59(9H,s); 7,71(1H,d); 7,36(1H,s); 7,58(1H,d); 8,56(1H,s); 9,03(1H,s)

Préparation II

20 **Synthèse de 7-(benzyloxy)imidazo[1,5-a]pyridine**

Etape A

4-(benzyloxy)-2-(chlorométhyl)pyridine

A 2g (9.29 mmoles) de [4-(benzyloxy)pyridin-2-yl]méthanol [décrit dans *J. Org. Chem.* ; (1996), 61(8), 2624] dans 46ml de dichlorométhane, on ajoute 1,76ml (24,16
25 mmoles) de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. On
30 recueille 2,1g d'une huile marron. Spectrométrie de Masse (ModeES+) : MH+=234

Etape B

1-[4-(benzyloxy)pyridin-2-yl]méthanamine

A 2,1g (8,99 mmoles) de 4-(benzyloxy)-2-(chlorométhyl)pyridine (décrit à l'étape A)
35 dans 60ml de dichlorométhane, on ajoute 1,5g (10,78 mmoles) d'hexaméthylène tétramine puis 1,3g d'iodure de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 12 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 45ml de méthanol. On ajoute

7,5ml (89,90 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique 12N. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après ajout d'éther éthylique, le précipité obtenu est filtré puis repris par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. On recueille 1,1g d'une huile beige. Spectrométrie de Masse (ModeES+) : MH+=215

Etape C

0.7g (3,27 mmoles) de 1-[4-(benzyloxy)pyridin-2-yl]méthanamine (décrit à l'étape B) dans 16ml d'acide formique sont chauffés à reflux pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans 7ml de 1,2 dichloroéthane. On ajoute 0.6ml (6.54 mmoles) de chlorure de phosphoryle dissous dans 7ml de 1,2-dichloroéthane. Après 4 heures de chauffage au reflux, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On recueille 0.97g d'une huile marron.

Spectrométrie de Masse (ModeES+) : MH+=225 ; RMN-¹H (DMSO-*d*6) : 5,092(2H, s); 6,44-6,47(1H, m); 7,07(1H, m); 7,08(1H, s); 7,37-7,49(5H, m); 8,17(1H, s); 8,23-8,27(1H, m)

Préparation III

Synthèse de 8-(benzyloxy)imidazo[1,5-a]pyridine

Ce composé est préparé selon le même mode opératoire que dans la préparation II (étape C) à partir de 2.8g (13.25 mmoles) de 1-[3-(benzyloxy)pyridin-2-yl]méthanamine [décrit dans *Inorg. Chem.* ; (2003), 42(14), 4401] par formylation avec l'acide formique puis cyclisation par réaction du chlorure de phosphoryle. On obtient 1,74g d'une huile marron.

Spectrométrie de Masse (ModeES+) : MH+=225 ; RMN-¹H (DMSO-*d*6) : 5.26(2H,s); 6.21-6.28(1H,m); 6.55-6.60(1H,m); 7.28-7.52(6H,m); 7.96-7.99(1H,m); 8.35(1H,s)

EXEMPLES

Exemple 1

(Imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone

A 3g (0,025 mole) d'imidazo[1,5-a]pyridine [décrit dans J. Chem. Soc. ; (1955), 2834-2836] dissous dans 100ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 11,5g (0,053 mole) de chlorure de 3-méthoxy-4-nitrobenzoyle et 7,8ml (0,056 mole) de triéthylamine. On agite à

température ambiante pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans du dichlorométhane et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris au dichlorométhane et purifié par filtration sur un lit de gel de silice. Après évaporation, on recueille 7,1g d'un solide jaune. Point de fusion : 183°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 4,01(3H, s); 7,35-7,40((1H, m); 7,47-7,54(1H, m); 7,97(1H, s); 8,06-8,11(3H, m); 8,15(1H, s); 9,77(1H, d).

Exemple 2 à 4

En procédant selon la procédure décrite à l'exemple 1, on synthétise les composés de formule Ia décrits dans le tableau I ci-dessous par acylation des imidazo[1,5-a]pyridines convenablement substituées (décrites dans les demandes de brevet internationales WO 04/046133 et WO 03/070732), avec le chlorure de 3-méthoxy-4-nitrobenzoyle.

TABLEAU I

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Point de fusion (°C)
2	8-CO ₂ Et	H	OMe	NO ₂	210
3	7- CO ₂ Et	H	OMe	NO ₂	196
4	6- CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	218
5	8-Me	H	OMe	NO ₂	130
6	7-OBn	H	OMe	NO ₂	220
7	8-OBn	H	OMe	NO ₂	211
8	7-Me	H	OMe	NO ₂	176

Les RMN des exemples 2 à 8 du TABLEAU I sont présentées dans le TABLEAU I' ci-dessous :

TABLEAU I'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
2	1,43(3H, t); 3,99(3H, s); 4,47(2H, q); 7,46(1H, t); 7,66-8,27(5H, m); 9,93(1H, d)
3	1,40(3H, t); 4,02(3H, s); 4,40(2H, q); 7,68(1H, d); 8,05(2H, s); 8,15 -8,20(2H, m); 8,0(1H, s); 9,72(1H, d)
4	3,98(3H, s); 4,03(3H, s); 7,79(1H, d); 8,04(1H, s); 8,08-8,17(4H, m); 10,31(1H, s)
5	4,01(3H, s); 7,23-7,30(2H, m); 7,99(1H, s); 8,04-8,04(1H, m); 8,04-9,62(2H, m); 8,14(1H, s)
6	4,01(3H, s); 5,28(2H, s); 7,10-7,44(2H, m); 7,30-7,45(4H, m); 7,60-9,70(2H, m); 7,74(1H, s); 8,03(1H, m); 8,12(1H, s)

7	4,02(3H, s); 5,42(2H, s); 7,03-7,59(2H, m); 7,24-7,30(1H,t); 7,38-7,58(4H, m); 7,97(1H, s); 8,06(2H, m); 8,10(1H, s); 9,35-9,38(1H, m)
8	2,47(3H, s); 4,02(3H, s); 7,21-9,68(2H, m); 7,83-7,84(2H, m); 8,04-8,05(2h, m); 8,14(1H, s)

Exemple 9**5-[(imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)carbonyl]-2-nitro-benzoate de méthyle**

5 A 1,3g (0,011 mole) d'imidazo[1,5-a]pyridine [décrit dans J. Chem. Soc. ; (1955), 2834-2836] dissous dans 100ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 5,6g (0,023 mole) de 5-(chlorocarbonyl)-2-nitrobenzoate de méthyle et 3,4ml (0,024 mole) de triéthylamine. On agite à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans du dichlorométhane et une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant au dichlorométhane. Après évaporation, on recueille 3,1g d'un solide jaune. Point de fusion : 151°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,92(3H, s); 7,39-7,42(1H, m); 7,50-7,54(1H, m); 8,00(1H, s); 8,10(1H, d); 8,25(1H, d); 8,69(1H, d); 8,76(1H, s); 9,78(1H, d)

Exemple 10**3-[3-(méthoxycarbonyl)-4-nitrobenzoyl]imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate de *tert*-butyle**

20 Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 9 par benzylation de l'imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate de *tert*-butyle par le 5-(chlorocarbonyl)-2-nitrobenzoate de méthyle en présence de triéthylamine. On obtient un solide jaune. Point de fusion : 170°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 1,63(9H,s); 3,89(3H,s); 7,76(1H,d); 8,05(1H,s); 8,12(1H,d); 8,26(1H,d); 8,70(1H,d); 8,77(1H,s); 10,25(1H,s)

Exemple 11**Acide 3-[3-(méthoxycarbonyl)-4-nitrobenzoyl]imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylique**

30 A 610mg (1.43 mmole) de 3-[3-(méthoxycarbonyl)-4-nitrobenzoyl]imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate de *tert*-butyle dans 2ml de dichlorométhane on ajoute 2.13 ml (28.68 mmoles) d'acide trifluoroacétique et agite à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis le résidu obtenu est repris à l'acétone. Le précipité formé est filtré, lavé à l'acétone et séché. On obtient 450mg d'une

poudre jaune. Point de fusion : 290°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,90(3H,s); 7,78(1H,d); 8,04(1H,s); 8,12(1H,d); 8,26(1H,d); 8,68 (1H,d); 8,75(1H,s); 10,26(1H,s)

Exemple 12

5 **5-({6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl}carbonyl)-2-nitrobenzoate de méthyle**

A 430mg (1.16 mmole) d'acide 3-[3-(méthoxycarbonyl)-4-nitrobenzoyl]imidazo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylique dans 20ml de toluène, on ajoute 0.55ml (3.96 mmole) de triéthylamine et 1.07ml de *tert*.butanol puis 0.31ml (1.40 mmole) de diphénylphosphoryl
10 azide. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 3 heures puis refroidi à température ambiante. On ajoute de l'eau et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec
15 un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98-2). On obtient 480mg d'un solide orangé. Point de fusion : 182°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 1,55(9H,s); 3,92(3H,s); 7,45(1H,d); 7,90(1H,s); 7,99(1H,d); 8,24(1H,d); 8,67(1H,d); 8,76(1H,s); 9,89(1H,s)

Exemple 13

20 **[6-(*tert*-butoxycarbonylamino)imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl](3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone**

Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 12 précédent par réarrangement de Curtius à partir de l'acide 3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-*a*] pyridine-6-carboxylique avec le diphénylphosphoryl azide en
25 présence de *tert*.butanol. On obtient un solide jaune. Point de fusion : 200°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 1,54(9H,s); 4,02(3H,s); 7,42(1H,d); 7,87(1H,s); 8,11-7,87(3H,m); 8,15(1H,s); 9,87(1H,s)

Exemple 14

30 **5-({6-[(*tert*-butoxycarbonyl)(méthyl)amino]imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl}carbonyl)-2-nitrobenzoate de méthyle**

A 53.9mg (1.35 mmole) d'hydrure de sodium (à 60% en dispersion dans l'huile) dans 2ml de diméthylformamide on ajoute 540mg (1.23 mmole) de 5-({6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl}carbonyl)-2-nitrobenzoate de méthyle
35 dans 10ml de diméthylformamide et agite 30 minutes à température ambiante, puis ajoute 84μl (1.35 mmole) d'iodure de méthyle et laisse agiter à température ambiante une nuit. On acidifie à pH = 4 avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium et extrait à

l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par filtration sur lit de silice en éluant au dichlorométhane. On obtient 475mg d'une poudre orangée. Point de fusion : 55°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 1,46(9H,s); 3,33(3H,s); 3,92(3H,s); 7,57(1H,d); 7,98(1H,s); 8,06 (1H,d); 8,25(1H,d); 8,68(1H,d); 8,76(1H,s); 9,77(1H,s)

Exemple 15

5-{[6-(méthylamino)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]carbonyl}-2-nitrobenzoate de méthyle

A 460mg (1.01 mmole) de 5-({6-[(*tert*-butoxycarbonyl)(méthyl)amino]imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl}carbonyl)-2-nitrobenzoate de méthyle dans 5ml de dichlorométhane on ajoute 1.3ml d'acide trifluoroacétique et agite à température ambiante une nuit. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et basifié avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 350mg d'une poudre rouge. Point de fusion : 183°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 2,79(3H,d); 3,90(3H,s); 7,11(1H,d); 7,77(1H,s); 7,82(1H,d); 8,31(1H,d); 8,66(1H,d); 8,75(1H,s); 9,01(1H,s)

Exemple 16

(6-aminoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone

Ce composé est obtenu selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 15 précédent par déprotection de l'amine du composé [6-(*tert*-butoxycarbonylamino)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl](3-méthoxy-4-nitrophényl) méthanone avec l'acide trifluoroacétique. On obtient un solide jaune qui est salifié sous forme de chlorhydrate. Point de fusion : 252°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 4,01(3H,s); 7,14(1H,d); 7,79(1H,s); 7,87(1H,d) ; 7,97-8,01(2H,m); 8,13(1H,s); 9,41(1H,s)

Exemple 17

N-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl]méthane sulfonamide

A 0.40g (1.15 mmole) de chlorhydrate de (6-aminoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone dans 10ml de pyridine refroidi à 5°C, on ajoute 0.107ml (1.38 mmole) de chlorure de mésyle puis laisse revenir à température ambiante et agite 18 heures. Le milieu est repris par 130ml d'acide chlorhydrique 1N et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis

séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris à l'éther isopropylique, filtré, lavé à l'éther isopropylique puis séché. On obtient 411mg d'un solide jaune. Point de fusion : 249°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,14(3H,s); 4,02(3H,s); 7,39(1H,d); 7,94(1H,s); 8,02-8,11(3H,m); 8,13(1H,s); 9,88(1H,s)

5

Exemple 18

N-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl]acétamide

A 0.50g (1.43 mmole) de chlorhydrate de (6-aminoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone dans 25ml de 1,2-dichloroéthane refroidi à 5°C, on
10 ajoute 1.29ml (9.29 mmoles) de triéthylamine puis 0.51ml (7.15 mmoles) de chlorure d'acétyle puis laisse revenir à température ambiante et agite 18 heures. Le milieu est repris par de l'eau, basifié avec une solution de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le
15 produit est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone(90-10). On obtient 316mg d'un solide jaune. Point de fusion : 257°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 2,15(3H,s); 4,01(3H,s); 7,45(1H,d); 7,92(1H,s); 8,00-8,06(3H,m); 8,13(1H,s); 10,62(1H,s)

20

Exemple 19

2-(benzoylamino)-5-[(imidazo[1,5-a]pyridine-3-yl)carbonyl]benzoate de méthyle

A 1,97g (0,017 mole) d'imidazo[1,5-a]pyridine [décrit dans J. Chem. Soc. ; (1955), 2834-2836] dans 100ml d'acétonitrile, on ajoute 5,2ml (0,037 mole) de triéthylamine puis sous atmosphère d'azote à 0°C 10g (0,035 mole) de chlorure de 4-oxo-2-phényl-4H-3,1-benzoxazine-6-carbonyle. Après 22 heures d'agitation à température ambiante, le milieu
25 réactionnel est filtré. Le résidu obtenu est lavé à l'acétate d'éthyle, à l'eau, à l'acétone puis séché. A 9,75g (0,026 mole) du solide jaune obtenu précédemment, dans 50ml de méthanol et 50ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 0,32g (2,65 mmoles) de *N,N*-diméthylpyridine-4-amine. Après 22 heures de chauffage au reflux, le milieu réactionnel est
30 filtré. Le résidu est lavé à l'eau puis séché. Le produit est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99,9-0,1). On obtient 3,67g d'un solide jaune. Point de fusion : 218°C ; RMN-¹H (CDCl₃) : 4,05(3H, s); 7,08-7,09(1H, m); 7,27-7,29(1H, m); 7,57-7,60(3H, m); 7,76-7,81(2H, m); 8,12(2H, d); 8,78(1H, d); 9,15(1H, d); 9,28(1H, s); 9,88(1H, d)

35

Exemple 20**(1-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone**

A 9,8g (0,033 mole) de (imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone obtenu à l'exemple 1, dans 170ml de chloroforme, on ajoute 3,51g (0,043 mole) d'acétate de sodium puis goutte à goutte une solution de 1,85ml (0,036 mole) de brome dans 15ml de chloroforme en maintenant le milieu à température ambiante. L'introduction terminée, on agite 1 heure de plus à la même température. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange toluène-dichlorométhane puis purifié par filtration sur un lit de gel de silice en éluant avec du toluène. Après évaporation, on recueille 7,71g d'un solide jaune. Point de fusion : 189°C ; RMN-¹H (CDCl₃) : 4,10(3H, s) ; 7,23-7,29(1H, m); 7,41-7,46(1H, m); 7,78(1H, d); 7,96 (1H, d) ; 8,14-8,20(2H, m) ; 9,90(1H, d)

Exemples 21 à 24

En procédant comme la préparation décrite à l'exemple 20, on synthétise les composés de formule II décrits dans le tableau II ci dessous par bromation des composés de formule I (avec R₁ = H) en présence de brome et d'acétate de sodium.

TABLEAU II

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Point de Fusion (°C)
21	H	Br	CO ₂ Me	NO ₂	172
22	H	Br	CO ₂ Me	NHCO-Ph	209
23	7-CONHMe	Br	OMe	NO ₂	281
24	7-CO ₂ Et	Br	OMe	NO ₂	204

Les RMN des exemples 21 à 24 du TABLEAU II sont présentées dans le TABLEAU II' ci-dessous :

TABLEAU II'

Ex.	RMN- ¹ H
21	(DMSO- <i>d</i> ₆) : 3,92(3H,s); 7,48-7,67(2 H, m); 7,92(1H, d); 8,27(1H, d); 8,62(2H,m); 9.75(1H, d)
22	(CDCl ₃) : 4,08(3H, s); 7,13-7,16(1H, m); 7,30-7,31(1H, m); 7,58-7,62(3H, m); 7,76(1H, d); 8,13(2H, d); 8,82(1H, d); 9,15(1H, d); 9,28(1H, s); 9,89(1H, d)
23	(DMSO- <i>d</i> ₆) : 2,86(3H, d); 4,01(3H, s); 7,76-7,96(2H, m); 7,96-9,72(2H,m); 8,03-8,36(1H, m); 8,36(1H, s); 8,96(1H, m)

24	(CDCl ₃) : 1,43-1,71(3H, t); 4,11(3H, s); 4,47-4,57(2H, q); 7,71-7,98(2H, m); 8,18-9,85(2H, m); 8,22(1H, s); 8,47(1H, s)
----	--

Exemple 25**(3-méthoxy-4-nitrophényl)[1-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]méthanone**

5 A 0,850g (0,023 mole) de (1-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone obtenu à l'exemple 20, dans 30 ml de dioxanne, sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,447g (0,003 mole) d'acide 4-méthoxyphénylboronique, 2,24g (0,009 mole) de K₃PO₄.H₂O puis 0,131g (0,011 mole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0). On chauffe à reflux pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à

10 l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par filtration sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane-cyclohexane(2-1) puis au dichlorométhane. Après évaporation, on recueille 0,850g d'un solide orange. Point de fusion : 185°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,85(3H, s); 4,06(3H, s);

15 7,12(2H, d); 7,41-7,44(1H,m); 7,54-7,58 (1H,m); 7,95(2H, d); 8,08-8,10(2H, m); 8,34(1H, d); 8,36(1H, s); 9,81(1H, d)

Exemple 26 à 58

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 25, on synthétise les composés

20 de formules Is, décrits dans le tableau III ci dessous, par couplage de type Suzuki des composés bromés de formule générale Ii, avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques en faisant varier les conditions expérimentales (catalyseurs, ligands, bases) selon les composés à obtenir.

25

TABLEAU III

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Catalyseur/Ligand / Base	PF (°C) ou M.S.
26	H	2-thiényle	OMe	NO ₂	Pd(tBu ₃) ₂ /Pd ₂ dba ₃ Na ₂ CO ₃	206
27	H	4-pyridinyle	OMe	NO ₂	PdCl ₂ dppf Na ₂ CO ₃	230
28	H	3-furyl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	225
29*	H	3-pyridinyle	OMe	NO ₂	PdCl ₂ dppf Na ₂ CO ₃	238
30	H	2-(5-carboxythiényle)	OMe	NO ₂	Pd(tBu ₃) ₂ /Pd ₂ dba ₃ Na ₂ CO ₃	232

31	H	phényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	167
32	H	4-fluorophényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	240
33	H	2-méthoxyphényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	186
34	H	3-méthoxyphényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	132
35	H	3-carboxyphényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	303
36	H	4-chlorophényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	233
37	H	3-chlorophényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	233
38	H	N-BOC-2-pyrrolyl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	MH ⁺ = 463
39	H	3-thiényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	194
40	H	4-méthoxyphényl	CO ₂ Me	NHCOP h	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	243
41	H	2-méthoxyphényl	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	145
42	H	3-thiényl	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(tBu ₃) ₂ /Pd ₂ dba ₃ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	172
43	H	3-méthoxyphényl	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	98
44	H	2-thiényl	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(tBu ₃) ₂ /Pd ₂ dba ₃ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	135
45*	H	3-pyridinyl	CO ₂ Me	NO ₂	PdCl ₂ dppf K ₃ PO ₄ .H ₂ O	195
46	H	4-méthoxypyridin-3-yl	OMe	NO ₂	PdCl ₂ dppf K ₃ PO ₄ .H ₂ O	246
47	H	3-furyl	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	151
48	7- CONHMe	3-carboxyphényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	328
49	7-CO ₂ Et	3-méthoxyphényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	212
50	7-CO ₂ Et	4-méthoxypyridin-3-yl	OMe	NO ₂	PdCl ₂ dppf K ₃ PO ₄ .H ₂ O	208
51	H	4-carboxyphényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	356
52	H	4-fluorophényl	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	180
53	H	4-méthoxypyridin-3-yl	CO ₂ Me	NO ₂	PdCl ₂ dppf K ₃ PO ₄ .H ₂ O	192
54	H	3-fluoro-4-	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄	211

		méthoxyphényl			Na ₂ CO ₃	
55	H	3-fluorophényl	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	214
56	H	4-chlorophényl	CO ₂ Me	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	MH+= 436
57	H	3-carboxyphényl	OMe	NHSO ₂ Me	Pd(PPh ₃) ₄ Na ₂ CO ₃	145
58	H	-Ph-3-CO ₂ Me	OMe	NO ₂	Pd(PPh ₃) ₄ K ₃ PO ₄ .H ₂ O	227

*on utilise les dérivés pinacol boronates au lieu des acides boroniques correspondants.

BOC = *tert*-butoxycarbonyle

- 5 Les RMN des exemples 26 à 58 du TABLEAU III sont présentées dans le TABLEAU III' ci-dessous :

TABLEAU III'

EX	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6) ou M.S.
26	4,02(3H, s); 7,24(1H, t); 7,47-7,65(4H, m); 7,80-7,82(1H, m); 7,82-7,99(2H, m); 8,52(1H, d); 8,55(1H, s); 9,76(1H, d)
27	4,06(3H, s); 7,45-7,71(2H, m); 8,02(2H, m); 8,04(2H, m); 8,30(1H, s); 8,55(1H, d); 8,69(2H, m); 9,84(1H, d)
28	MH+ = 364
29	4,12(3H, s); 7,42-7,51(3H, m); 7,97(1H, d); 8,15(1H, d); 8,29(2H, m); 8,39(1H, s); 8,68(1H, d); 9,25(1H, s); 10,00(1H, d)
30	4,08(3H, s); 7,47-7,69(2H, m); 7,76-7,83(2H, m); 8,03-8,13(2H, m); 8,39(1H, s); 8,47(1H, d); 9,84(1H, d)
31	3,92(3H, s); 7,32-7,80(9H, m); 8,34(1H, s); 8,40(1H, d); 9,85(1H, d)
32	4,03(3H, s); 7,35-7,62(4H, m); 8,03-8,81(4H, m); 8,30(1H, s); 8,38 (1H, d); 9,84(1H, d)
33	3,85(3H, s); 4,04(3H, s); 7,11-7,51(5H, m); 7,64(1H, d); 7,88(1H, d) 8,05-8,30(2H, m) ; 8,30(1H, s) ; 9,81(1H, d)
34	3,86(3H, s); 4,05(3H, s); 7,02(1H, m); 7,42-7,60(5H, m); 8,08(2H, m); 8,35-8,39(2H, m); 9,84(1H, d)
35	4,08(3H, s) ; 7,34-8,69(10H, m) ; 9,79(1H, m)
36	4,03(3H, s); 7,42-7,65(4H, m); 8,04-8,08(4H, m); 8,31(1H, s); 8,40 (1H, d); 9,84(1H, d)
37	4,07(3H, s); 7,45-7,64(4H, m); 8,0-8,03(4H, m); 8,35(1H, s); 8,43 (1H, d); 9,84(1H, d)
38	1,18(9H, s); 4,02(3H, s); 6,43(1H, m); 6,63(1H, m); 7,43-7,56(3H, m); 7,89(1H, d); 8,03(1H, d); 8,12-8,15(2H, m); 9,83(1H, d)
39	4,09(3H, s); 7,23-7,26(1H, m); 7,45-7,65(3H, m); 7,81(1H, d); 7,99-8,11(2H, m); 8,44(1H, m); 8,52(1H, s); 9,84(1H, d)
40	(CDCl ₃) : 3,94(3H, s); 4,09(3H, s); 7,09-7,13(3H, m); 7,30-7,36(1H, m); 7,59-7,62(3H, m); 7,98(2H, d); 8,09-8,16(3H, m); 8,99(1H, d); 9,16(1H, d); 9,61(1H,

	s); 9,98(1H, d)
41	3,86(3H, s); 3,91(3H, s); 7,12-7,63(5H, m); 7,63(1H, d); 7,92(1H, d); 8,24(1H, d); 8,74-8,80(2H, m); 9,81(1H, d)
42	3,93(3H, s); 7,43-7,77(2H, m); 7,78-7,79(2H, m); 8,18(1H, s); 8,24(1H, d); 8,45(1H, d); 8,78(1H, d); 8,90(1H, s); 9,85(1H, d)
43	3,95(3H, s); 4,00(3H, s); 7,02(1H, d); 7,22(1H, t); 7,45-7,56(4, m); 8,01(1H, d); 8,18(1H, d); 8,06(1H, d); 9,98(1H, d)
44	4,02(3H, s); 7,13-7,44(3H, m); 7,63(1H, d); 8,03(1H, d); 8,17(1H, d); 8,78(1H, m); 8,90(1H, d); 9,05(1H, s); 9,96(1H, d)
45	3,92(3H, s); 7,44-7,60(3H, m); 8,25(1H, d); 8,44(1H, d); 8,45(1H, d); 8,61(1H, d); 8,81(1H, d); 8,85(1H, s); 9,24(1H, s); 9,83(1H, d)
46	3,93(3H, s); 4,04(3H, s); 7,00(1H, d); 7,41-7,61(2H, m); 8,05-8,13 (2H, m); 8,29-8,41(3H, m); 8,82(1H, s); 9,84(1H, d)
47	3,93(3H, s); 7,11(1H, d); 7,44-7,62(2H, m); 7,89(1H, d); 8,25(1H, d); 8,35(1H, d); 8,51(1H, s); 8,77(1H, d); 8,89(1H, s); 9,85(1H, d)
48	2,85-2,89(3H,d); 4,09(3H, s); 7,70-8,78(2H, m); 7,73-7,78(2H, m); 7,96-8,1(1H, m); 8,06-9,54(2H, m); 8,32(1H, s); 8,34(1H, m), 8,35(1H, s); 8,95(1H, m), 13,2(1H, m)
49	1,35-1,40(3H, t); 3,86(3H, s); 4,05(3H, s); 4,37-4,45(2H, q); 7,04-7,54(2H, m); 7,46-7,54(2H, m); 7,68-9,77(2H, m); 8,08-8,09(2H, m); 8,35(1H, s); 8,65(1H, s)
50	1,37-1,43(3H, t); 3,97(3H, s); 4,05(3H, s); 7,15-7,75(2H, m); 7,97(1H, m); 8,10(1H, m); 8,11-9,80(2H, m); 8,30(1H, m); 8,30-8,75(3H, m)8,70(1H, m)
51	4,07(3H, s); 7,40-7,63(2H, m); 7,57-8,14(6H, m); 8,38(1H, m); 8,40-9,88(2H, m)
52	3,94(3H, s); 7,36-7,45(3H, m); 7,62-8,09(2H, m); 8,24-8,40(2H, m); 8,75-9,84(2H, m); 8,85(1H, m)
53	3,92(3H, s); 3,94(3H, s); 6,98-8,25(2H, m); 7,39-7,61(2H, m); 8,28-8,83(2H, m); 8,37-9,83(2H, m); 8,80(1H, m)
54	3,92(3H, s); 4,05(3H, s); 7,32-7,41-(2H, m); 7,58-8,09(2H, m); 7,82-8,09(2H, m); 8,32(1H, m); 8,36-9,84(2H, m)
55	4,05(3H, s); 7,24-7,45(2H, m); 7,57-7,62(2H, m); 7,86(1H, m); 7,89(1H, m); 8,08-8,09(2H, m); 8,30(1H, s); 8,41-9,84(2H, m)
56	3, 92(3H, s); 7,38-7,61(2H, m); 7,57-8,06(4H,m); 7,68-8, 36(2H, m); 8,53(1H, m); 9,83(1H, m)
57	3,13(3H, s); 4,00(3H, s); 7,35-7,67(4H, m); 7,94-8,07(2H, m); 8,26-8,44(2H, m); 8,44(1H, s); 8,64(1H, s);9,3(1H, m); 9,81-9,84(1H, m); 13(1H, m)
58	(CDCl ₃) : 4,01(3H, s); 4,16(3H, s); 7,20-7,66(2H, m); 7,29-7,49(1H, m); 7,98-8,22(2H, m); 8,01-8,18(2H, m); 8,21-10,00(2H, m); 8,55(1H, s); 8,65(1H, s)

Exemple 59**3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxamide**

5 A 0,346g (1,01 mmole) de l'acide 3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylique obtenu à l'exemple 182 dans 10ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute 0,16ml (1,12mmole) de triéthylamine puis 0,49g (1,12 mmole) de BOP. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis on ajoute 1,35ml d'une

solution d'ammoniac 1N dans le tétrahydrofurane et agite à température ambiante 18 heures. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau. On recueille 0,25g d'un solide jaune. Point de fusion : 289°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*6) : 4,02(3H, s); 7,82(1H, d); 7,98(1H, s); 8,06-8,10(3H, m); 8,15(1H,s); 10,21(1H,s).

5

Exemples 60 à 69

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 59, on synthétise les composés de formule générale **Iu** décrits dans le tableau IV ci-dessous par couplage peptidique de l'acide 3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylique obtenu à l'exemple 182 ou de l'acide 3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-7-carboxylique obtenu à l'exemple 184, avec des amines ou des esters d'acides aminés en présence de BOP comme réactif de couplage.

10

TABLEAU IV

15

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Point de Fusion (°C)
60	7-CONHCH ₂ CO ₂ Et	H	OMe	NO ₂	196
61	(R)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	208
62	(S)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	207
63	(S)-7-CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ CH ₃	H	OMe	NO ₂	204
64	6-CONHCH ₂ CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	221
65	(S)-6-CONHCH(Bn)CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	230
66	6-CONHCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	190
67	(S)-6-CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ CH ₃	H	OMe	NO ₂	202
68	(S)-6-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NO ₂	225
69	6-CONHMe	H	OMe	NO ₂	237

Les RMN des exemples 60 à 69 du TABLEAU IV sont présentées dans le tableau IV' ci-dessous :

20

TABLEAU IV'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
60	1,21-1,25(3H, t); 4,02(3H, s); 4,07-4,09(2H, d); 4,12-4,19(2H, q); 7,67-7,70(1H, m); 8,05-8,16(4H, m); 8,56(1H, s); 9,30-9,34(1H, t); 9,72-9,74(1H, m)

61	1,44-1,47(3H, d); 3,68(3H, s); 4,52-4,57(2H, m); 7,69-7,72(2H, m); 8,05-8,06(2H, m); 8,15-8,17(2H, m); 8,59-8,60(1H, m); 9,16-9,18(1H, d); 9,70-9,73(1H, m)
62	1,44-1,47(3H, d); 3,68(3H, s); 4,02(3H, s); 4,50-4,59(1H, m); 7,69-9,73(2H, m); 8,05-8,17(2H, m); 8,06-8,16(2H, m); 8,59(1H, s); 9,16-9,18(1H, d)
63	3,68(3H, s); 3,82-3,86(2H, m); 4,02(3H, s); 4,57-4,63(1H, m); 5,11-5,15(1H, t); 7,70-9,74(2H, m); 8,06(2H, m); 8,16(2H, m); 9,01-9,03(1H, d)
64	3,71(3H,s); 4,03(3H,s); 4,12(2H,d); 7,82(1H,d); 8,02-8,17(5H,m);10,20(1H,s)
65	3,69(3H,s); 4,03(3H,s); 4,74-4,79(1H,m); 7,22-7,39(5H,m); 7,74(1H,d); 8,0(1H,s); 8,07-8,17(4H,m); 10,15(1H,s)
66	2,67(2H,t); 3,57(2H,m); 3,65(3H,s); 4,03(3H,s); 7,77(1H,d); 8,00(1H,s); 8,07-8,17(4H,m); 10,20(1H,s)
67	3,69(3H,s); 3,84-3,89(2H,m); 4,02(3H,s); 4,60-4,65(1H,m); 7,86(1H,d); 8,01(1H,s); 8,05-8,16(4H,m); 10,25(1H,s)
68	1,47(3H,d); 3,70(3H,s); 4,03(3H,s); 7,85(1H,d); 8,01(1H,s); 8,04-8,17(4H,m); 10,22(1H,s)
69	2,86(3H,d); 4,02(3H,s); 7,83(1H,d); 7,98(1H,s); 8,04-8,11(2H,m); 8,15(1H,s); 10,18(1H,s)

Exemple 70**3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)-N,N-diméthylimidazo[1,5-a]pyridine-8-carboxamide**

- 5 A 0,318g (0,88 mmole) de l'acide 3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-8-carboxylique obtenu à l'exemple 183, dans 10ml de dichlorométhane, on ajoute 0,17ml (2,36 mmoles) de chlorure de thionyle puis 30µl de N,N-diméthylformamide. On chauffe à reflux 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est ajouté à 5ml d'une solution de diméthylamine 2N dans le tétrahydrofurane.
- 10 Après agitation 18h à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec du
- 15 dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane-méthanol (99-1). On recueille 0,19g d'un solide jaune. Point de fusion : 176°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 4,02(3H, s); 7,39(1H, t); 7,53(1H, d); 7,83(1H, s); 8,0-8,12(3H, m); 9.75(1H, d)

Exemples 71 à 74

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 70, on synthétise les composés de formule générale Iu décrits dans le tableau V ci-dessous, par couplage de la fonction acide des composés de formule It avec l'amine correspondante.

5

TABLEAU V

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	PF(°C)
71	7-CONHMe	H	OMe	NO ₂	255°C
72	7-CONH ₂	H	OMe	NO ₂	279°C
73	7-CONMe ₂	H	OMe	NO ₂	184°C
74	8-CONHMe	H	OMe	NO ₂	258

10 Les RMN des exemples 71 à 74 du tableau V sont présentées dans le tableau V' ci-dessous :

TABLEAU V'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
71	2,35(3H, s); 2,85(3H, d); 4,02(3H, s); 7,70-8,06(2H, m); 7,74(2H, m); 7,85(1H, s); 8,12-9,73(2H, m); 8,55(1H, s); 8,93(1H, m)
72	4,99(3H, s); 7,55-8,14(2H, m); 8,03(1H, s); 8,04(1H, s); 8,14-9,70(2H, m); 8,37(1H, s); 8,58(1H, s)
73	3,04(6H, m); 4,02(3H, s); 7,34-8,16(2H, m); 8,02(1H, s); 8,06(1H, s); 8,15-9,73(2H, m)
74	2,87-2,89(3H, d); 4,02(3H, s); 7,39-7,45(1H, t); 7,82-9,85(2H, m); 8,05(2H, m); 8,08(1H, m); 8,22(1H, m); 8,79-8,81(1H, m)

15

Exemple 75**3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl) imidazo[1,5-a]pyridine-1-carbonitrile**

20 A 6,94g (18,45 mmoles) de (1-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone obtenu à l'exemple 20, dans 160ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute sous atmosphère d'azote 2,17g (18,48 mmoles) de cyanure de zinc puis 1,07g (0,93 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0). Le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 17h. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. Après séchage on recueille 5,9g d'un solide

jaune. Point de fusion : 219°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 4,01(3H, s); 7,53-7,55(1H, m); 7,76-7,81(1H, m); 7,95-8,01(2H, m); 8,08(1H, d); 8,19(1H, d); 9,70(1H, d)

Exemple 76

(1-aminoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone

A 5g (13,29 mmoles) de (1-bromoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone obtenu à l'exemple 20, dans 66ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute sous atmosphère d'azote 8,67g (26,61 mmoles) de carbonate de césium puis 4,5ml (26,82 mmoles) de benzophénone imine. Après agitation pendant 30 minutes on ajoute 1,66g (2,67 mmoles) de 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl puis 1,22g (1,33 mmole) de tris(dibenzelidèneacétone)dipalladium(0). Le milieu réactionnel est chauffé pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par un mélange de dichlorométhane et d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans 250ml de tétrahydrofurane et 135ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. Après une heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est repris à l'acétone, filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther éthylique et séché. On recueille 3,43g d'un solide marron. Point de fusion : 214°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 4,02(3H, s) ; 7,29-7,36(2H, m); 7,96-8,04(2H, m); 8,11(1H, d); 8,16(1H, s); 9,78(1H, d)

Exemple 77

3-méthoxy-N-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]benzamide

A 0,8g (2,29 mmoles) d'acide 3-méthoxybenzoïque dans 20ml d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère d'azote, 0,78ml (5,05 mmoles) de triéthylamine puis 1,17g (2,65 mmoles) de BOP. Après agitation pendant 30 minutes à température ambiante on ajoute 0,8g (2,29 mmoles) de (1-aminoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone obtenu à l'exemple 76, puis chauffe à 80°C pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est repris par un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane-acétone (99-1). On recueille 0,618g d'un solide orangé. Point de fusion : 167°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,87(3H, s) ; 4,02(3H, s); 7,21(1H, d); 7,41-7,49(3H, m); 7,63-7,66(2H, m); 7,95-8,10(3H, m); 8,11(1H, s); 9,80(1H, d)

Exemple 78**N-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]acétamide**

A 0,8g (2,56 mmoles) de (1-aminoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone obtenu à l'exemple 76 dans 20ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute sous atmosphère d'azote 0,54ml (3,84 mmoles) de triéthylamine puis 0,21ml (2,95 mmoles) de chlorure d'acétyl. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures puis repris par un mélange de dichlorométhane et d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane-acétone (94-6). On recueille 0,523g d'un solide orange. Point de fusion : 256°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 2,14(3H, s); 4,02(3H, s); 7,34-7,44(2H, m); 7,94-8,08(3H, m); 8,09(1H, s); 9,75(1H, d)

Exemple 79

(3-méthoxy-4-nitrophényl)[1-(méthylamino)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]méthanone

ETAPE A

2,2,2-trifluoro-N-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]acétamide

Ce composé est préparé selon le même procédé que celui décrit dans l'exemple 78 par acylation de 1.2g (3.44 mmoles) de chlorhydrate de (1-aminoimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone par l'anhydride trifluoroacétique dans le 1,2-dichloroéthane en présence de triéthylamine. On obtient 1.08g d'un solide jaune. Point de fusion : 228°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 4,03(3H,s); 7,43-7,47(1H,m); 7,517,55(1H,m); 7,93-7,99(2H,m); 8,04-8,11(2H,m); 9,76(1H,d)

ETAPE B

A une solution de 1.03g (2.52 mmoles) de 2,2,2-trifluoro-N-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]acétamide dans 35ml de diméthylformamide on ajoute à 0°C 0.121g (3.03 mmoles) d'hydruure de sodium (en dispersion à 60% dans l'huile). Le milieu réactionnel est agité 1 heure à cette température puis on ajoute 0.189ml (3.03 mmoles) d'iodure de méthyle. L'introduction terminée on laisse revenir à température ambiante et agite 20 heures. On ajoute 20ml de méthanol puis 0.523g (3.78 mmoles) de carbonate de potassium et agite 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 0.86g

d'un solide rouge qui est salifié sous forme de chlorhydrate. On obtient 625mg d'un solide rouge. Point de fusion : 208°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,00(3H,s); 4,04(3H,s); 7,33-7,36(2H,m); 7,99-8,09(3H,m); 8,59(1H,s); 9,89(1H,d)

5 **Exemple 80**

***N*-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-*a*]pyridin-1-yl]méthanesulfonamide**

A 0,473g (1.36 mmole) de chlorhydrate de (1-aminoimidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)(3-méthoxy-4-nitrophényl)méthanone obtenu à l'exemple 76 dans 14ml de pyridine, on ajoute sous atmosphère d'azote à une température de 5°C 116μl (1.49 mmole) de chlorure de mésyle. L'introduction terminée, on laisse revenir à température ambiante et agite trente minutes. Le milieu réactionnel est versé sur 95ml d'acide chlorhydrique 2N et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, décantée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est repris à l'éther isopropylique, filtré lavé à l'éther isopropylique puis séché. On recueille 0,40g d'un solide orange. Point de fusion : 231°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,24(3H, s); 4,02(3H, s); 7,40-7,44(1H, m); 7,49-7,53(1H, m); 7,88-7,92(1H,d); 8,00-8,07(2H,m); 8,26(1H,s); 9,75(1H,d)

Exemple 81

20 **(4-amino-3-méthoxyphényl)[1-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]méthanone**

A 0,835g (2,07 mmoles) de (3-méthoxy-4-nitrophényl)[1-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]méthanone obtenu à l'exemple 25, dans 30ml de dioxanne et 10ml d'éthanol, on ajoute 0,167g de Pd/C à 10% puis 2,1ml (21 mmoles) de cyclohexène et chauffe à reflux 7 heures. Le milieu réactionnel est refroidi, filtré sur talc. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange de toluène-acétate d'éthyle (97-3). On obtient 0,760g d'un solide jaune. Le produit est salifié par dissolution de la poudre précédemment obtenue dans l'acétone puis ajout de 3,8ml (2,6 équivalents) d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Après addition d'éther éthylique, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther éthylique puis séché. On recueille 0,553 g d'un solide jaune sous forme de chlorhydrate. Point de fusion : 232°C; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,85(3H, s); 3,94(3H, s); 6,95(1H, d); 7,10-7,26(3H, m); 7,36-7,40(1H, m); 7,96(2H, d); 7,98-8,25(3H, m); 9,76(1H, d)

Exemples 82 à 95

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 81, on synthétise les composés de formule générale Id décrits dans le tableau VI ci dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec le cyclohexène en présence de Pd/C à 10% comme catalyseur.

TABLEAU VI

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	Point de Fusion (°C)
82	H	H	CO ₂ Me	NH ₂	-	195
83	6-CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	-	179
84	6-CONH ₂	H	OMe	NH ₂	HCl, 0.4H ₂ O	224
85	H	CN	OMe	NH ₂	HCl	224
86	H	NHCOCH ₃	OMe	NH ₂	HCl, 0.4H ₂ O	237
87	7-CONHCH ₂ CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	HCl	219
88	(R)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, 1.42H ₂ O	192
89	(S)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, 0.65H ₂ O	190
90	6-CONHCH ₂ CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, 0.3H ₂ O	190
91	(S)-6-CONHCH(Bn)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, H ₂ O	230
92	6-CONHCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl, H ₂ O	174
93	(S)-6-CONHCH(Me)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	HCl	124
94	6-NHMe	H	CO ₂ Me	NH ₂	-	122
95	6-CONHMe	H	OMe	NH ₂	HCl, 1.05H ₂ O	256

Les RMN des exemples 82 à 95 du TABLEAU VI sont présentées dans le TABLEAU VI' ci-dessous :

TABLEAU VI'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
82	3,87(3H, s); 6,91(1H, d); 7,19-7,22(1H, m); 7,30-7,36(1H, m); 7,85(1H, s); 7,96(1H, d); 8,43(1H, d); 9,12(1H, s); 9,69(1H, d)
83	3,87(3H, s); 3,94(3H, s); 6,71(1H, d); 7,61(1H, d); 7,89(1H, s); 7,94-7,98(2H, m); 8,25(1H, d); 10,27(1H, s)
84	3,89(3H, s); 6,82(1H, d); 7,65(1H, d); 7,85(1H, s); 7,94-7,98(2H, m); 8,21(1H, d); 10,15(1H, s)
85	3,88(3H, s); 6,82(1H, d); 7,33-7,39(1H, m); 7,61-7,68(1H, m); 7,79(1H, s);

	8,08(2H, d); 9,59(1H, d)
86	2,15(3H, s); 3,90(3H, s); 6,90(1H, d); 7,15-7,28(2H, m); 7,85-7,91(2H, m); 8,15(1H, d); 9,67(1H, d)
87	1,21-1,27(3H, s); 3,89(3H, s); 4,05-4,08(2H, d); 4,12-4,20(2H, q); 6,76-9,65(2H, m); 7,49-8,24(2H, m); 7,96(1H, s); 8,04(1H, s); 8,47(1H, s); 9,25(1H, t)
88	1,44-1,47(3H, d); 3,68(3H, s); 3,98(3H, s); 4,51-4,57(1H, m); 6,75-9,65(2H, m); 7,51-8,24(2H, m); 7,97(1H, s); 8,04(1H, s); 8,51(1H, s); 9,08-9,10(1H, d)
89	1,44-1,45(3H, d); 3,73(3H, s); 3,92(3H, s); 4,53-4,56(1H, m); 6,74-9,61(2H, m); 7,50-8,22(2H, m); 7,96(1H, s); 8,03(1H, s); 8,49(1H, s); 9,05-9,08(1H, d)
90	3,70(3H,s); 3,89(3H,s); 4,09(2H,d); 6,83(1H,d); 7,64(1H,d); 7,88(1H,s); 7,98-8,02(2H,m); 8,22(1H,d); 10,18(1H,s)
91	3,09-3,27(2H,m); 3,68(3H,s); 3,89(3H,s); 4,69-4,78(1H,m); 6,82(1H,d); 7,19-7,37(5H,m); 7,56(1H,d); 7,86(1H,s); 7,95-7,99(2H,m); 8,21(1H,d); 10,15(1H,s); 10,12(1H,s)
92	2,64(2H,t); 3,55(2H,m); 3,63(3H,s); 3,88(3H,s); 6,84(1H,d); 7,61(1H,d); 7,85(1H,s); 7,93-7,98(2H,m); 8,22(1H,d); 10,12(1H,s)
93	1,44(3H,d); 3,68(3H,s); 3,88(3H,s); 4,49(1H,q); 6,81(1H,d); 7,64(1H,d); 7,76(1H,s); 7,85-7,98(2H,m); 8,22(1H,d); 10,12(1H,s)
94	2,75(3H,d); 3,86(3H,s); 6,88(1H,d); 6,97(1H,d); 7,66(1H,s); 7,72(1H,d); 8,45(1H,d); 8,97(1H,s); 9,11(1H,s)
95	2,84(3H,d); 3,89(3H,s); 6,87(1H,d); 7,64(1H,d); 7,86(1H,s); 7,96-8,00(2H,m); 8,21(1H,d); 10,15(1H,s)

Exemple 96**(4-amino-3-méthoxyphényl)[1-(1H-pyrrol-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]méthanone**

- 5 A 0,480g (0,001 mole) de 2-[3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]pyrrole-1-carboxylate de tert-butyl obtenu à l'exemple 38, en solution dans un mélange de 13ml d'eau et 7ml d'éthanol, on ajoute 1,78ml d'acide acétique et 0,209g de fer. On chauffe à 70°C pendant 7 heures puis on laisse revenir à température ambiante et verse le milieu réactionnel sur une solution aqueuse de soude 1N et extrait au dichlorométhane. La phase
- 10 organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec du toluène puis un mélange de toluène-acétate d'éthyle (90-10). On obtient 200mg d'une huile marron qui est salifiée sous forme de chlorhydrate. On obtient 60mg d'un solide rouge. Point

de fusion : 136°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,91(3H, s); 6,21(1H, m); 6,68(1H, m); 6,81(1H, d); 6,90(1H, m); 7,17-7,33(2H, m); 7,98(1H, s); 8,15(1H, d); 8,38(1H, d); 9,73(1H, d)

Exemples 97 à 119

- 5 En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 96, on synthétise les composés de formule générale Id décrits dans le tableau VII ci dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec le fer et l'acide acétique.

TABLEAU VII

10

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sels	Point de Fusion (°C)
97	H	3-chlorophényl	OMe	NH ₂	0.8HCl	230
98	H	4-chlorophényl	OMe	NH ₂	0.7HCl	230
99	H	4-fluorophényl	OMe	NH ₂	1HCl, 0.02H ₂ O	214
100	H	3-pyridinyl	OMe	NH ₂	1HCl, 1.97 H ₂ O	248
101	H	4-pyridinyl	OMe	NH ₂	1HCl, 0.89 H ₂ O	237
102	H	Br	OMe	NH ₂	0.3HCl, 0.15 H ₂ O	204
103	8-CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	1HCl, 0.6 H ₂ O	189
104	7- CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	HCl	220
105	H	NHCOPh-3-OMe	OMe	NH ₂	0.7HCl, 0.15 H ₂ O	199
106	H	-NHSO ₂ CH ₃	OMe	NH ₂	1HCl, 0.95H ₂ O	226
107	H	NH-Me	OMe	NH ₂	1.9HCl	210
108	(S)-6- CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	1HCl, 1.2 H ₂ O	179
109	6-NHSO ₂ CH ₃	H	OMe	NH ₂	0.4HCl	125
110	6-NHCOCH ₃	H	OMe	NH ₂	HCl	228
111	H	-Ph-3-CO ₂ Me	OMe	NH ₂	-	166
112	7-CO ₂ Et	4-methoxypyridin-3-yl	OMe	NH ₂	-	MH ⁺ =447
113	H	4-fluorophényl	CO ₂ Me	NH ₂	-	234
114	H	3-fluoro-4-méthoxyphényl	OMe	NH ₂	HCl, 0.14 H ₂ O	226
115	7-OBn	H	OMe	NH ₂	1.2HCl, 0.2 H ₂ O	210
116	(S)-7- CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ Me	H	OMe	NH ₂	1.55HCl	209

117	H	3-fluorophényl	OMe	NH ₂	HCl, 1.25 H ₂ O	228
118	H	4-chlorophényl	CO ₂ Me	NH ₂	-	268
119	8-OBn	H	OMe	NH ₂	1.5HCl, 0.1 H ₂ O	174

Les RMN des exemples 97 à 119 du TABLEAU VII sont présentées dans le TABLEAU VII' ci-dessous :

5

TABLEAU VII'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
97	3,92(3H, s); 6,81(1H, d); 7,22-7,58(4H, m); 7,99-8,31(5H, m); 9,73(1H, d)
98	6,81(1H, d); 7,20-7,45(2H, m) ; 7,57-7,61(2H, m) ; 8,04-8,29(5H, m) ; 9,73(1H, d)
99	3,92(3H, s); 6,86(1H, d); 7,23-7,42(4H, m); 8,03-8,27(5H, m); 9,75(1H, d)
100	3,92(3H,s); 6,80(1H, d); 7,28-7,56(2H,m); 8,04-8,18(2H, m); 8,21 (1H, d); 8,44(1H, d); 8,81(1H, d); 9,05(1H, d); 9,41(1H, s); 9,74(1H, d)
101	3,91(3H, s); 6,82(1H, d); 7,37-7,75(2H, m); 7,97(1H, s); 8,16(1H, d); 8,57-8,62(3H, m); 8,87(2H, d); 9,71(1H, d)
102	3,88(3H, s); 6,80(1H, d); 7,25-7,28(1H, m); 7,38-7,45(1H, m); 7,76(1H, d); 7,84(1H, s); 8,12(1H, d); 9,67(1H, d)
103	1,42(3H, t), 3,88(3H, s); 4,45(2H, q); 6,78(1H, d); 7,25(1H, t); 7,92 (1H, s); 7,99(1H, d); 8,14-8,20(2H, m); 9,82(1H, d)
104	1,36(3H, t); 3,86(3H, s); 4,36(2H, s); 6,70(1H, d); 7,45(1H, d); 7,92 (1H, s); 8,20(1H, d); 8,57(1H, s); 9,59(1H, d)
105	3,86(3H, s); 3,88(3H, s); 6,80(1H, d); 7,18-7,31(3H, m); 7,44-7,50(1H, m); 7,65-7,69(2H, m); 7,81(1H, d); 7,89(1H, s); 8,22(1H, d); 9,71(1H, d)
106	3,24(3H,s); 3,89(3H,s); 6,84(1H,d); 7,18-7,7,23(1H,m); 7,30-7,36(1H, m); 7,89 (1H,d); 7,99(1H,d); 8,06(1H,s); 9,66(1H,d)
107	3,29(3H,s); 4,19(3H,s); 7,41-7,57(3H,m); 8,08-8,35(2H,m); 8,36(1H,s); 9,98 (1H,d)
108	3,69(3H,s); 3,84(2H,m); 3,90(3H,s); 4,56-4,63(1H,m); 6,87(1H,d); 7,73(1H,d); 7,88(1H,s); 7,97-8,02(2H,m); 8,21(1H,d); 10,18(1H,s)
109	3,09(3H,s); 3,87(3H,s); 6,78(1H,d); 7,22(1H,d); 7,81(1H,s); 7,92-7,94(2H,m); 8,21(1H,d); 9,80(1H,s)
110	2,13(3H,s); 3,89(3H,s); 6,88(1H,d); 6,91(1H,d); 7,77(1H,s); 7,85(1H,d); 7,95

	(1H,s); 8,11(1H,d); 10,32(1H,s)
111	(CDCl ₃) 4,00(3H, s); 4,05(3H, s); 6,82-7,06(2H, m); 7,01-7,04(1H, m); 7,29-7,63(2h, m); 7,58-8,05(2H, m); 8,07-9,40(2H, m); 8,33(1H, s)
112	1,35-1,39(3H, t); 3,89(3H, s); 3,96(3H, s); 4,38-4,40(2H, q); 5,93(2H, m); 6,72-7,06(2H, m); 7,46-8,29(2H, m); 8,06(1H, s); 8,21-9,62(2H, m); 8,53(1H, m); 8,76(1H, m)
113	3,89(3H, s); 6,89-7,42(2H m); 7,21-8,10(2H, m); 7,35-8,27(2H, m); 7,35-7,43(4H, m); 8,39-9,84(2H, m); 9,49(1H, s)
114	3,93(6H, m); 6,82-7,37(2H, m); 7,21-7,40(2H,m); 7,78-8,19(2H, m); 8,15(1H, m); 8,24-9,75(2H, m)
115	3,88(3H, s); 5,02(2H, m); 5,25(2H, s); 6,78-9,63(2H, m); 6,95-8,20(2H, m); 7,39-7,55(6H, m); 7,60(1H, s); 7,96(1H, s)
116	3,68(3H, s); 3,83-83,85(2H, d); 3,88(3H, s); 4,55-4,62(1H, m); 5,20-5,41(2H, m); 6,77-9,65(2H, m); 7,54-8,24(2H, m); 8,04(1H, s); 8,19(1H, s); 8,56(1H, s); 8,96-8,99(1H, d)
117	3,94(3H, s); 5.35(2H, m); 6,90-9,76(2H, m); 7,22-7,28(2H, m); 7,41-7,60(2H, m); 7,87-7,88(2H, m); 7,88-8,34(2H, m); 8,14-8,19(2H, m)
118	6,88-8,30(2H, m); 7,22-7,45(2H, m); 7,55-8,01(4H, m); 8,27-8,30(2H, m); 9,29(1H, s); 9,73(1H, m)
119	3,88(3H, s); 6,76-9,29(2H, m); 7,03-7,09(1H, t); 6,80-8,23(2H, m); 7,82(1H, s); 7,92(1H, s)

Exemple 120**(4-amino-3-méthoxyphényl)[1-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]méthanone**

5 A 0,441g (1 mmole) de (3-méthoxy-4-nitrophényl)[1-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]méthanone obtenu à l'exemple 34, dans 10ml de méthanol, on ajoute 0,117g de Pd/C à 10% puis 0,27ml (5,47 mmoles) d'hydrate d'hydrazine. On chauffe à 70°C 3 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur talc et le catalyseur est lavé au méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est

10 repris au dichlorométhane et lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis sèche sur sulfate de sodium. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant au dichlorométhane. On recueille 0,354g d'une mousse jaune. Le produit est salifié par ajout d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Après addition d'éther éthylique, le précipité est filtré, lavé à

15 l'éther éthylique puis séché. On recueille un solide jaune sous forme de chlorhydrate. Point

de fusion : 210°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*6) : 3,86(3H, s); 3,92(3H, s); 6,88(1H, d); 6,99(1H, d); 7,22(1H, t)-7,40-7,60(5H, m); 8,14-8,27(3H, m); 9,75(1H, d)

Exemples 121 à 148

- 5 En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 120, on synthétise les composés de formule générale Id décrits dans le tableau VIII ci dessous, par réduction de la fonction nitro des composés de formule Ia avec l'hydrate d'hydrazine en présence de Pd/C à 10% comme catalyseur.

10

TABLEAU VIII

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sels	Point de Fusion (°C) ou M.S.
121	H	2-méthoxyphényl	OMe	NH ₂	1HCl, 0.4H ₂ O	211
122	H	phényl	OMe	NH ₂	1.4HCl, 0.4 H ₂ O	195
123	H	2-(5-carboxythiényl)	OMe	NH ₂	Na	275
124	H	3-furyl	OMe	NH ₂	1HCl, 0.5 H ₂ O	187
125	H	3-thiényl	OMe	NH ₂	1HCl, 1.1 H ₂ O	200
126	H	2-thiényl	OMe	NH ₂	1.65HCl	221
127	H	3-carboxyphényl	OMe	NH ₂	1Na, 2.5 H ₂ O	239
128	H	3-pyridinyl	CO ₂ Me	NH ₂	-	234
129	H	2-thiényl	CO ₂ Me	NH ₂	-	143
130	H	3-méthoxyphényl	CO ₂ Me	NH ₂	-	179
131*	H	3-thiényl	CO ₂ H	NH ₂	1.8Na, 2.6H ₂ O	284
132	H	2-méthoxyphényl	CO ₂ Me	NH ₂	-	MH ⁺ =402
133	H	H	OMe	NH ₂	HCl, 0.2 H ₂ O	218
134	H	4-méthoxypyridin-3-yl	OMe	NH ₂	HCl, 0.66 H ₂ O	205
135	8-CONMe ₂	H	OMe	NH ₂	HCl, 1.7 H ₂ O	125
136	H	3-furyl	CO ₂ Me	NH ₂	-	MH ⁺ =362
137	7-CONHMe	H	OMe	NH ₂	HCl	249
138	7-CONH ₂	H	OMe	NH ₂	HCl	252
139	7-CONMe ₂	H	OMe	NH ₂	HCl	déc.360
140	7-CONHMe	3-carboxyphényl	OMe	NH ₂	Na	déc.360
141	7-CO ₂ Et	3-méthoxyphényl	OMe	NH ₂	-	MH ⁺ =432
142	H	4-carboxyphényl	OMe	NH ₂	HCl	257
143	H	4-méthoxypyridin-3-yl	CO ₂ Me	NH ₂	-	204
144	8-Me	H	OMe	NH ₂	HCl	221
145	7-OH	H	OMe	NH ₂	HCl	238
146	8-	H	OMe	NH ₂	HCl, 1.1 H ₂ O	243

	CONHMe					
147	8-OH	H	OMe	NH ₂	HCl, 1.35 H ₂ O	254
148	7-Me	H	OMe	NH ₂	HCl	235

*ester méthylique en R₃ saponifié lors de l'hydrogénation

5 Les RMN des exemples 121 à 148 du TABLEAU VIII sont présentées dans le TABLEAU VIII' ci-dessous :

TABLEAU VIII'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) ou M.S.
121	3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 6.88(1H, d), 7.09-7.44(5H, m), 7.66(1H, d), 7.77(1H, d), 8.11(1H, s), 8.15(1H, d), 9.72(1H, d)
122	3.93(3H, s), 6.85(1H, d), 7.23-7.58(5H, m), 8.03(2H, d), 8.16-8.30 (3H, m), 9.75(1H, d)
123	3,94(3H,s); 6,84(1H, d); 7,25-7,53(2H,m); 7,75-7,80(2H, m); 8,07 (1H, d); 8,21(1H, s); 8,33 (1H, d); 9,72(1H, d)
124	3,93(3H,s); 6,88(1H, d), 7,12(2H, m); 7,22-7,39(2H, m); 7,85(1H, s); 8,14-8,22(3H, m); 8,44(1H, s); 9,74(1H, d)
125	3,92(3H, s); 6,81(1H, d); 7,22-7,41(2H, m); 7,72-7,81(2H, m); 8,09 (1H, m); 8,17(2H, m); 8,30(1H, d); 9,75(1H, d)
126	6,80(1H,d) ; 7,22-7,44(3H, m) ; 7,60(1H, d) ; 7,72(1H, d) ; 8,06(1H, m) ; 8,28-8,33(2H, m) ; 9,74(1H, d)
127	3,94(3H, s), 6,75(1H, d); 7,20-7,47(3H, m); 7,87-7,95(2H, m); 8,16-8,22(2H, m); 8,27(1H, s); 8,58(1H, s); 9,75(1H, d)
128	3,90(3H, s); 6,92(1H, d); 7,26-7,46(4H, m); 7,46-7,59(1H, m); 8,33-8,58(3H, m); 8,60(1H, d); 9,29(1H, s); 9,51(1H, s); 9,76(1H, d)
129	3,89(3H, s); 6,81-7,60(6H, m); 8,20-8,43(2H, m); 9,13(1H, s); 9,75 (1H, m)
130	3,87(3H, s); 3,89(3H, s); 6,91-6,94(2H, m); 7,24-7,62(5H, m); 8,27-8,40(2H, d); 9,55(1H, d); 9,77(1H, d)
131	6.59(1H, d), 7.12-7.35(2H, m), 7.70-7.73(1H, m), 7.82(1H, d), 8.06 (1H, d), 8.24-8.32(2H, m), 9.09(1H, s), 9.69(1H, d)
132	MH ⁺ = 402
133	3,90(3H, s); 6,93(1H, d); 7,16-7,21(1H, m); 7,29-7,35(1H, m); 7,84(1H, s); 7,96(1H, d); 7,98(1H, s); 8,18(1H, d); 9,68(1H, d)

134	3,93(3H, s); 3,95(3H, s); 7,03(1H, d); 7,22-7,45(4H, m); 8,13-8,35 (4H, m); 8,80(1H, s); 9,76(1H, d)
135	3,91(3H, s); 6,89(1H, d); 7,21(1H, t); 7,32(1H, d); 7,70(1H, s); 7,95 (1H, s); 8,18(1H, d); 9,66(1H, d)
136	3,89(3H, s); 7,12-7,64(5H, m); 7,86-7,89(1H, m); 8,15-8,25(1H, m); 8,43-8,46(1H, m); 9,39(1H, s); 9,75(1H, d)
137	2,84(3H, d); 5,96(2H, m); 6,79-7,53(2H, m); 7,96(1H, s); 8,00(1H, s); 8,19-9,63(2H, m); 8,41(1H, s); 8,76(1H, m)
138	5,80(2H, m); 6,73-7,54(2H, m); 7,64(1H, m); 7,96(1H, s); 7,64(1H, s); 8,20-9,26(2H, m); 8,45(1H, s)
139	3,88(3H, s); 5,51(2H, m); 6,76-7,17(2H, m); 7,90(1H, s); 7,94(1H, s); 8,02(1H, s); 8,19-p,64(2H, m)
140	2,86(3H, d); 3,94(3H, s); 5,89(2H, s); 6,74-7,47(2H, m); 7,52-8,20(2H, m); 7,90-7,99(1H, m); 8,27(1H, s); 8,58-9,71(2H, m); 8,91(1H, m)
141	CDCl ₃ : 1,27-1,50(3H, t); 3,95(3H, s); 4,02(3H, s); 4,44-4,52(2H, q); 6,79-7,62(2H, m); 6,99-7,52(2H, m); 7,29-7,53(2H, m); 8,23(1H, s); 8,40-9,80(2H, m); 8,78(1H, s)
142	3,94(3H, s); 6,88-8,20(2H, m); 7,26-7,48(2H, m); 8,08-8,20(5H, m); 8,34-9,77(2H, m)
143	CDCl ₃ : 3,98(3H, s); 4,05(3H, s); 6,30(2H, m); 6,75-6,95(2H, m); 7,05-7,29(2H, m); 7,99-9,92(2H, m); 8,26-8,64(2H, m); 8,79(1H, s); 9,51(1H, s)
144	2,59(3H, s); 3,89(3H, s); 6,83-8,20(2H, m); 7,06-9,55(2H, m); 7,10(1H, m); 7,86(1H, s); 7,95(1H, s)
145	3,88(3H, s); 6,82-6,88(2H, m); 7,05(1H, m); 7,51(1H, s); 7,95(1H, s); 8,12-9,65(2H, m)
146	2,86-2,87(3H, d); 3,89(3H, s); 5,23-5,25(2H, m); 6,83-9,75(2H, m); 7,20-7,26(1H, t); 7,67-8,21(2H, m); 7,93(1H, s); 8,10(1H, s); 8,74-8,75(1H, m)
147	3,91(3H, m); 6,42(2H, m); 6,43-8,18(2H, m); 6,98-7,07(2H, m); 7,85(1H, s); 7,96(1H, s); 9,24-9,27(1H, m)
148	2,41(3H, s); 3,89(3H, s); 6,00(2H, m); 6,82-8,21(2H, m); 7,02-9,62(2H, m); 7,69-7,71(2H, m); 7,96(1H, m)

Exemple 149**3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carboxamide**

A 0,5g (1,7 mmole) de 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carbonitrile obtenu à l'exemple 85 dans 50ml d'éthanol, sous atmosphère d'azote, on ajoute

4,4ml (26,4 mmoles) d'une solution aqueuse de soude 6N. Après 2 heures de chauffage au reflux, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est lavé à l'eau, à l'acétone à l'éther éthylique puis séché. On recueille 0,447g d'un solide jaune. Le produit est salifié par ajout d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique.

5 On obtient 0,310g d'un solide jaune. Point de fusion : 241°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,89(3H, s) ; 6,74(1H, d) ; 7,24-7,27(1H, m) ; 7,45-7,49(1H, m) ; 7,88(1H, s) ; 8,33(1H, d) ; 8,42(1H, d) ; 9,65(1H, d)

Exemple 150

10 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carboxylate de méthyle

A 20ml d'une solution de méthanol saturée en acide chlorhydrique à une température de 5°C on ajoute 0,61g (2,09 mmoles) de 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carbonitrile obtenu à l'exemple 85, puis laisse revenir à température ambiante et agite 17 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est

15 repris dans 14ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis chauffé à 70°C pendant 5h. Le milieu réactionnel est basifié avec du bicarbonate de sodium et extrait avec un mélange d'acétate d'éthyle et de tétrahydrofurane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris au dichlorométhane puis filtré sur un lit de gel de silice en éluant avec un mélange de

20 dichlorométhane-méthanol (99,8-0,2). On recueille 0,3g d'une mousse jaune. Point de fusion : 63°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,87(3H, s) ; 3,92(3H, s) ; 6,73(1H, d) ; 7,27-7,32(1H, m) ; 7,57-7,62(1H, m) ; 7,91(1H, s) ; 8,14(1H, d) ; 8,30(1H, d) ; 9,62(1H, d)

Exemple 151

25 Acide 2-amino-5-[[1-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]carbonyl]benzoïque

A 0,650g (1,62mmoles) de 2-amino-5-[[1-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]carbonyl]benzoate de méthyle obtenu à l'exemple 130, en solution dans 30ml de dioxanne on ajoute 4,05ml (8,1 mmoles) d'une solution aqueuse de soude 2N. On chauffe le

30 milieu réactionnel à 60°C pendant 2 heures puis on laisse revenir à température ambiante. On concentre sous pression réduite. Le résidu est repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1). Les

35 167mg de solide orange obtenu sont salifiés sous forme de sel de sodium, 0,98 H₂O. Point de fusion : 257°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,89(3H, s) ; 6,64(1H, d) ; 6,95(1H, d) ; 7,14-7,40(3H, m) ; 7,44-7,60 (2H, m) ; 8,22(1H, d) ; 8,32(1H, d) ; 9,12(1H, s) ; 9,69(1H, d)

Exemples 152 à 161

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 151, on synthétise les composés de formule générale Ie décrits dans le tableau IX ci dessous, par saponification de la fonction ester présente sur les substituants R₂ ou R₃ des composés de formule Ib

TABLEAU IX

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	Point de Fusion (°C) ou M.S.
152	H	2-méthoxyphényl	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1.15H ₂ O	297
153	H	2-thiényl	CO ₂ H	NH ₂	Na, 0.8 H ₂ O	265
154	H	3-pyridinyl	CO ₂ H	NH ₂	Na, 2.5 H ₂ O	300
155	H	4-méthoxyphényl	CO ₂ H	NHCOPh	-	MH ⁺ = 492
156	H	H	CO ₂ H	NH ₂	Na, 0.55 H ₂ O	366
157	H	3-furyl	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1.14 H ₂ O	296
158	H	4-fluorophényl	CO ₂ H	NH ₂	Na, 2,4 H ₂ O	305
159	H	4-méthoxypyridin-3-yl	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1.47 H ₂ O	292
160	H	4-chlorophényl	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1.47 H ₂ O	338
161	6-NHMe	H	CO ₂ H	NH ₂	Na, 1.2 H ₂ O	270

10

Les RMN des exemples 152 à 161 du TABLEAU IX sont présentées dans le tableau IX' ci-dessous :

TABLEAU IX'

15

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
152	3,85(3H, s); 6,65(1H, d); 7,10-7,25(4H, m); 7,3(1H,t); 7,65-7,75(2H, m); 8,30(1H, d); 8,92(1H, s); 9,63(1H, d)
153	6,76(1H, d); 7,09-7,35(3, m); 7,45(1H, d); 7,66(1H, d); 8,16(1H, d); 8,43(1H, d); 9,13(1H, s); 9,72(1H, d)
154	6,79(1H, d); 7,23-7,56(2H, m) ; 7,56-7,58(1H, m) ; 8,31-8,42(3H, m) ; 8,58-8,60 (1H, m) ; 9,23-9,26(2H, m) ; 9,73(1H, d)
155	3,85(3H, s); 7,12(2H, d); 7,15-7,30(1H, m); 7,43-7,49(1H, m); 7,60-7,65(3H, m); 8,00(2H, d); 8,11(2H, d); 8,28(1H, d); 8,62(1H, d); 8,87(1H, d); 9,26(1H, s); 9,82(1H, d)
156	6,59(1H, d); 7,08-7,10(1H, m); 7,11-7,25(1H, m); 7,76(1H, s); 7,88(1H, d); 8,24(1H, d); 8,97(1H, s); 9,63(1H, d)
157	6,68(1H, d); 7,13-7,37(3H, m); 7,85(1H, s); 8,17(1H, d); 8,36(1H, d); 8,41(1H, s); 9,19(1H, s); 9,77(1H, d)
158	6,60-7,39(2H, m); 7,16-7,39(2H, m); 7,36(1H, m); 8,03-8,33(2H, m); 8,06(1H, m); 8,19-9,69(2H, m), 9,01(1H, s)

159	3,95(3H, s); 6,60-7,01(2H, m); 7,16-7,34(2H, m); 8,20-8,35(2H, m), 8,20-9,70 (2H, m); 8,81(1H, s); 9,08(1H, s)
160	6,61-8,04(2H, m); 7,17-7,56(2H, m); 7,56-8,01(4H, m); 8,32-8,33(1H, m); 9,04 (1H, s); 9,66-9,69(1H, m)
161	2,74(3H,d); 6,58(1H,d); 6,90(1H,d); 7,61(1H,s); 7,67(1H,d); 8,24(1H,d); 8,98 (1H,d)

Exemple 162**Acide 2-amino-5-{{[1-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]carbonyl}benzoïque**

5 A 0,259g (0,5mmole) de l'acide 2-benzoylamino-5-{{[1-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,5-a]pyridin-3-yl]carbonyl}benzoïque obtenu à l'exemple 155, en solution dans 25ml de dioxanne, on ajoute 1,2g de soude en pastilles. On chauffe à reflux pendant 48 heures. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante. Le milieu est repris avec du dioxanne puis acidifié avec de l'hydrogénosulfate de potassium. Le

10 précipité formé est filtré puis rincé à l'eau et séché. On recueille 0.162g d'un solide jaune qui est salifié sous forme de sel de sodium, 1,15 H₂O. Point de fusion : 296°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,85(3H, s); 6,63(1H, d); 7,09-7,17(3H, m); 7,28-7,35(1H, m); 7,96(2H, d); 8,17(1H, d); 8,34(1H, d); 9,04(1H, s); 9,69(1H, d)

15 **Exemple 163****Acide 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carboxylique**

A 0,272g (0,84 mmole) de 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-1-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 150, dans 12ml d'un mélange (1/1) de dioxanne et de méthanol, on ajoute 1,67ml (1,67 mmole) d'une solution aqueuse de soude 1N. Après 2

20 heures de chauffage à reflux, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau puis acidifié avec 0,239g (1,7 mmole) d'hydrogénosulfate de potassium. Le précipité formé est filtré lavé à l'eau, l'éther éthylique, séché. On recueille 0.22g d'un solide orange qui est salifié sous forme d'un sel de sodium, 2,55 H₂O. Point de fusion : 226°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,86(3H, s); 6,71(1H, d); 7,06-7,11(1H, m); 7,24-

25 7,30(1H, m); 7,89(1H, s); 8,34(1H, d); 8,59(1H, d); 9,63(1H, d)

Exemple 164**Acide 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylique**

A 300mg (0.92 mmole) de 3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 83, dans 15ml d'un mélange (5/5/5) de dioxanne, dichlorométhane et de méthanol, on ajoute 1,51ml (1,51 mmole) d'une solution aqueuse de soude 1N. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis concentré

30

sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'eau, lave à l'acétate d'éthyle puis acidifie la phase aqueuse avec 1,5ml d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché. On recueille 346mg d'un solide jaune qui est salifié sous forme de sel de sodium, 0,7H₂O. Point de fusion : 306°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 3,87(3H, s); 6,72(1H, d); 7,70-7,78(3H, m); 7,96(1H, s); 8,18(1H, d); 10,09(1H, s)

Exemples 165 à 181

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 164, on synthétise les composés de formule générale Id décrits dans le tableau X ci dessous par saponification de la fonction ester présente sur le substituant R.

TABLEAU X

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	Point de Fusion (°C)
165	8-CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na	259
166	7- CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	1.2HCl 0.95 H ₂ O	268
167	7- CO ₂ H	3-OMe-Ph	OMe	NH ₂	Na, 2.7 H ₂ O	307
168	7- CO ₂ H	4-méthoxy pyridin-3-yl	OMe	NH ₂	Na	295
169	7-CONHCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1,9H ₂ O	287
170	7-OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 095 H ₂ O	302
171	(R)-7- CONHCH(CH ₃)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1.5 H ₂ O	77
172	(S)-7-CONHCH(CH ₃)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2.7 H ₂ O	261
173	8-OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2 H ₂ O	313
174	7-CO ₂ H	H	OMe	NHSO ₂ Me	Na, 2 H ₂ O	321
175	8-O(CH ₂) ₃ -CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1.6 H ₂ O	199
176	(S)-7- CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2.2 H ₂ O	244
177	6-CONHCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1.5 H ₂ O	202
178	(S)-6-CONHCH(Bn)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1.2 H ₂ O	268
179	6-CONHCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na,	271

					2.5 H ₂ O	
180	(S)-6-CONHCH(Me)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 2.35 H ₂ O	221
181	(S)-6- CONHCH(CH ₂ OH)CO ₂ H	H	OMe	NH ₂	Na, 1 H ₂ O	244

Les RMN des exemples 165 à 181 du TABLEAU X sont présentées dans le tableau X' ci-dessous :

5

TABLEAU X'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
165	3,88(3H, s); 6,70(1H, d); 7,12(1H, t); 7,65(1H, d); 7,91(1H, s); 8,20 (1H, d); 8,33(1H, s); 9,70(1H, d)
166	3,87(3H, s); 6,72(1H, d); 7,46(1H, d); 7,93-8,06(2H, m); 8,21(1H, d); 8,53 (1H, s); 9,60(1H, d)
167	3,87(3H, s); 3,92(3H, s); 5,79(2H, m); 6,74-7,54(2H, m); 6,98-7,65(2H, m) 7,47-7,62(2H, m); 8,14-9,66(2H, m); 8,24(1H, s); 8,51(1H, s)
168	3,90(3H, s); 3,95(3H, s); 5,77(2H, m); 6,72-7,05(2H, m); 7,60-8,21(2H, m); 8,13(1H, s); 8,24-9,61(2H, m); 8,41(1H, s); 8,74(1H, s)
169	3,52-3,54(2H, d); 3,88(3H, s); 5, 84(2H, m); 6,71-9,62(2H, m); 7,45-8,24(2H, m); 7,96-7,97(2H, m); 8,12-8,16(1H, t); 8,41(1H, s)
170	3,85(3H, s); 4,20(2H, s); 5,62-5,64(2H, s); 6,67-9,59(2H, m); 6,82-8,18(2H, m); 6,93(1H, m); 7,49(1H, s); 7,95(1H, s)
171	1,42-1,44(3H, d); 3,87(3H, s); 4,40-4,50(1H, m); 5,85(2H, s); 6,70-9,63(2H, m); 7,50-8,23(2H, m); 7,96(1H, s); 8,02(1H, s); 8,48(1H, s); 8,91-8,94(1H, d)
172	1,17-1,21(3H, d); 3,87-4,04(4H, m); 5,72(2H, s); 6,62-9,60(2H, m); 7,42-8,29(2H, m); 7,95-7,97(2H, m); 8,38-8,42(1H, d); 8,84(1H, s)
173	3,87(3H, s); 4,36(2H, s); 5,76(2H, s); 6,40(1H, m); 6,69-8,26(2H, m); 6,96-7,02(1H, t); 7,77(1H, s); 7,92(1H, m); 9,22(1H, m)
174	3,07(3H, s); 3,92(3H, s); 7,44-9,65(2H, m); 7,65-8,13(2H, m); 7,93(1H, s); 8,09(1H, m); 8,31(1H, m)
175	1,94-1,98(2H, m); 2,02-2,08(2H, m); 3,85(3H, s); 4,21-4,23(2H, m); 5,76-5,78 (2H, m); 6,87-8,21(2H, m); 6,74(1H, m); 6,99-7,02(1H, t); 7,74(1H, s); 7,89 (1H, s); 8,21(1H, m); 9,23(1H, m)
176	3,44-3,51(2H, m); 3,60-3,72(2H, m); 3,87(3H, s); 3,97-4, (2H, m); 5,84(2H, s); 5,90-5,92(1H, m); 6,70-9,63(2H, m); 7,45-8,23(2H, m); 7,96-7,98(2H, m) 8,19-8,20(1H, m)
177	3,56(2H, d); 3,88(3H, s); 6,73(1H, d); 7,60(1H, d); 7,83(1H, s); 7,92-7,96(2H, m); 8,24(1H, d); 10,10(1H, s)
178	3,04-3,27(2H, m); 3,86(3H, s); 4,19-4,22(1H, m); 6,71(1H, d); 7,10-7,19(5H, m); 7,44(1H, d); 7,81(1H, s); 7,89-7,94(4H, m); 8,24(1H, d); 10,05(1H, s)
179	2,18(2H, t); 3,42(2H, m); 3,79(3H, s); 6,71(1H, d); 7,56(1H, d); 7,83(1H, s); 7,93-7,95(2H, m); 8,23(1H, d); 10,10(1H, s)
180	3,52-3,59(1H, m); 3,68-3,74(1H, m); 3,87(3H, s); 4,04-4,11(1H, m); 6,72(1H, d); 7,60(1H, d); 7,84(1H, s); 7,93-7,97(2H, m); 10,12(1H, s)

181	1,31(3H,d); 3,87(3H,s); 3,92(1H,q); 6,71(1H,d); 7,54(1H,d); 7,74(1H,s); 7,92-7,95(2H,m);8,24(1H,d); 10,10(1H,s)
-----	---

Exemple182**Acide 3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylique**

5 A 530mg (1,49 mmole) de 3-(3-méthoxy-4-nitrobenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 4, dans un mélange de 20ml de dioxane et de 10ml de méthanol, on ajoute 1,64ml (1,64 mmole) d'une solution aqueuse de soude 1N. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et la phase aqueuse obtenue est lavée au dichlorométhane puis

10 neutralisée par ajout de 1,64ml d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché. On recueille 405mg d'un solide jaune. Point de fusion : 313°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 4,01(3H, s) ; 7,78(1H, d); 7,98(1H, s); 8,06-8,10(3H, m); 8,15(1H, s); 10,28(1H, s)

15 **Exemples 183 à 184**

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 182, on synthétise les composés de formule générale It décrits dans le tableau XI ci dessous par saponification de la fonction ester présente sur le substituant R.

20 **TABLEAU XI**

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	Point de Fusion (°C)
183	8-CO ₂ H	H	OMe	NO ₂	Na	332
184	7- CO ₂ H	H	OMe	NO ₂	-	>350

Les RMN des exemples 183 à 184 du TABLEAU XI sont présentées dans le TABLEAU XI' ci-dessous :

25 **TABLEAU XI'**

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
183	4,00(3H, s); 7,32(1H, t); 7,82(1H, d); 8,03-8,08(3H, m); 8,47(1H, s); 9,75(1H, d)
184	4.02(3H,s); 7.75 (1H,m); 7.78(1H,s); 7.96(2H,m); 8.14(1H,s); 8.30(1H,m); 9.67(1H,m)

Exemple 185**(4-amino-3-méthoxyphényl)(8-méthoxyimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)méthanone**

A 0.22g (0.76 mmole) du (4-amino-3-méthoxyphényl)(8-hydroxyimidazo[1,5-a]pyridin-3-yl)méthanone obtenu à l'exemple 147, dans 5 ml de DMF on ajoute 0.79g (2,43mmoles) de carbonate de césium puis 0.05ml (0.84mmole) de iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. Après ajout d'une solution saturée en hydrogenocarbonate de sodium, le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant au dichlorométhane. On recueille 0.2g d'un solide jaune orangé. Point de fusion : 229°C ; RMN-¹H (CDCl₃) : 3,86(3H, s); 4,01(3H, s); 5,80(2H, m); 6,69(1H, m); 6,69-6,72(1H, m); 7,03-7,09(1H, t); 7,78(1H, s); 7,92(1H, s); 8,24(1H, m); 9,25-9,28(1H, m)

Exemples 186 à 189

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 185, on synthétise les composés de formule générale Iz' décrits dans le tableau XII ci-dessous par O-alkylation des composés de formule générale Iz en présence d'un carbonate alcalin et de l'halogénure correspondant:

TABLEAU XII

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	Point de Fusion (°C)
186	7-OCH ₂ CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	HCl	187
187	8-OCH ₂ CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	HCl	216
188	8-O(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H	OMe	NH ₂	0.9HCl	174
189	8-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	OMe	NH ₂	2HCl, 3.25H ₂ O	142

Les RMN des exemples 186 à 189 du TABLEAU XII sont présentées dans le tableau XII' ci-dessous :

TABLEAU XII'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)
186	1,31-1,36(3H, t); 4,28-4,35(2H, q); 4,49(2H, s); 6,74-9,69(4H, m); 7,50(2H, m); 7,94(1H, s); 8,21(1H, m)
187	1,21-1,27(3H, t); 3,89(3H, s); 4,17-4,26(2H, q); 5,08-5,11(2H, m); 6,69-8,22(2H,

	m); 6,86-6,89(1H, m); 7,03-7,09(1H, t); 7,21(2H, m); 7,82(1H, s); 7,93(1H, m); 9,28(1H, m)
188	1,10-1,22(3H, t); 2,05-2,16(2H, m); 2,53-2,59(2H, m); 3, 89(3H, s); 4,05-4,13(2H, q); 4,24-4,29(2H, t); 5,44(2H, m); 6,72-8,21(2H, m); 6,85-6,88(1H, m); 7,04-7,10(1H, t); 7,79(1H, s); 7,92(1H, m); 9,25-9,28(1H, m)
189	2,85-2,91(6H, d); 3,63-3,64(2H, m); 3,89(3H, s); 4,47(2H, m); 4,61-4,76(2H, m); 6,79-8,20(2H, m); 6,84-6,88(1H, m); 7,08-7,14(1H, t); 7,95(1H, m); 8,05(1H, s); 9,29-9,32(1H, m)

Exemple 190**3-(3-{3-méthoxy-4-[(propylsulfonyl)aminobenzoyl]imidazo[1,5-a]pyridi-1-yl}benzoate de méthyle**

5 A 0.5g (1.24mmole) de 3-[3-(4-amino-3-méthoxybenzoyl)imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl]benzoate de méthyle obtenu à l'exemple 111 dans 6ml de pyridine on ajoute 0.17ml (1.5mmole) de chlorure de 1-propanesulfonyle. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris au dichlorométhane. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium,

10 concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice en éluant au dichlorométhane. On recueille 0.34g d'une huile jaune. MS⁺ : 508 ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) : 0,96-1,01(3H, t); 1,74-1,81(2H, m); 3,16-3,19(2H, m); 3,92(3H, s); 4,00(3H, s); 7,33-7,73(2H, m); 7,38-7,51(1H, m); 7,53-7,96(2H, m); 8,03-8,30(2H, m); 8,33-9,85(2H, m); 8,38(1H, s); 8,63(1H, s); 9,25(1H, m)

15

Exemples 191 à 194

En procédant selon la préparation décrite à l'exemple 190, on synthétise les composés de formule générale Ig décrits dans le tableau XIII ci-dessous par sulfonylation ou acylation des composés de formule générale Id:

20

TABLEAU XIII

Ex.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Point de Fusion (°C)
191	H	Phényle-3-CO ₂ Et	OMe	NHCOCH ₂ CH ₃	MH ⁺ =458
192	H	H	OMe	NHSO ₂ Me	78
193	7-CO ₂ Et	H	OMe	NHSO ₂ Me	187
194	H	Br	OMe	NHSO ₂ Me	206

Les RMN des exemples 191 à 194 du TABLEAU XIII sont présentées dans le tableau XIII' ci-dessous :

5

TABLEAU XIII'

Ex.	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> 6)
191	(CDCl ₃) : 1,24-1,29(3H, t); 2,43-2,50(2H, m); 3,91(3H, s); 3,96(3H, s); 6,28-7,18(2H, m); 7,40-7,46(1H, m); 7,88-8,02(4H, m); 8,20-9,75(2H, m); 8,32(1H, s); 8,45-8,55(2H, m)
192	3,12(3H, s); 3,94(3H, s); 7,4-7,42(2H, m); 7,48-8,03(2H, m); 7,90(1H, s); 8,00-8,03(2H, m); 8,14-9,73(2H, m)
193	1,35-1,40(3H, t); 3,12(3H, s); 3,93(3H, s); 4,35-4,43(2H, q); 7,49-8,15(2H, m); 7,56-9,66(2H, m); 8,02(1H, s); 8,10(1H, s); 8,64(1H, s); 9,26(1H, s)
194	3,12(3H, s); 7,34-7,56(2H, m); 7,53-7,56(1H, m); 7,84-7,85(1H, m); 7,88(1H, s); 7,91-7,92(1H, m); 9,26(1H, s); 9,72-9,73(1H, m)

Exemple 195

10 **Acide 3-(3-{3-méthoxy-4-[(propylsulfonyl)amino]benzoyl}imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)benzoïque**

A 0.34g (0.7mmole) de 3-(3-{3-méthoxy-4-[(propylsulfonyl)amino]benzoyl}imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)benzoate de méthyle obtenu à l'exemple 190 dans 20ml de méthanol on ajoute 1.4ml d'une solution aqueuse 1N de soude. Le milieu réactionnel est chauffé à 70°C pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et la phase aqueuse obtenue est lavée au dichlorométhane, neutralisée par ajout de 1,4ml d'acide chlorhydrique 1N puis extraite au dichlorométhane. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite. On recueille 0.19g d'un solide jaune qui est salifié sous forme de sel de sodium, 2,1 H₂O. Point de fusion : 145°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*6) : 0,96-1,01(3H, t); 1,71-1,83(2H, m); 3,16-3,19(2H, m); 4,00(3H, s); 7,33-7,70(2H, m); 7,36-7,38(1H, m); 7,52-7,97(2H, m); 8,04-8,07(2H, m); 8,27-9,85(2H, m); 8,44(1H, s); 8,64(1H, s); 9,25(1H, m)

Exemple 196

25 **Acide 3-{3-[3-méthoxy-4-[propionylamino]benzoyl]imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl}benzoïque**

Ce composé est obtenu en procédant selon la préparation décrite dans l'exemple 195 par saponification du 3-{3-[3-méthoxy-4-[propionylamino]benzoyl]imidazo[1,5-a]pyridin-1-

yl} benzoate de méthyle obtenu à l'exemple 191 avec de la soude 1N. On recueille un solide jaune qui est salifié sous forme de sel de sodium, 2.4 H₂O. Point de fusion: 145°C ; RMN-¹H (DMSO- δ 6) : 1,08-1,24(3H, t); 2,46-2,51(2H, m); 4,03(3H, s); 7,30-7,55(3H, m); 7,88-8,38(6H, m); 8,43(1H, m); 8,60(1H, m); 9,40(1H, m); 9,45(1H, m); 9,95(1H, m).

Exemple 197

Etude de la liaison ¹²⁵I-b-FGF au Récepteur purifié FGF R α IIIc par méthode de scintillation de proximité

Des plaques NBS (NBS plate 96 well solid white CORNING 3600) sont coatées avec 100 μ l de gélatine 0.1 % par puit, 2 heures à 37°C. Au terme de l'incubation, on élimine le coating, on rince et on sèche bien les plaques. On distribue 100 μ l de tampon de binding (Tampon Bis Tris 40 mM pH 7.0) dans les plaques.

Les dilutions des composés de l'invention sont réparties dans les puits à raison de 10 μ l/puit. On distribue ensuite 10 μ l/puit de b-FGF (AMERSHAM ARM 35050) et 10 μ l/puit de FGF R α III c (R&D Systems 658 FR). On ajoute après 10 μ l/puit de ¹²⁵I-bFGF (Dupont NEN NEX 268 - Activité spécifique > 70 μ Ci) et 50 μ l/puit des billes SPA (AMERSHAM RPQN 00019). On agite quelques secondes la plaque et on l'incube 60 minutes à 37°C et à l'abri de la lumière.

Au terme de l'incubation, la plaque est lue dans un compteur de radioactivité MIBROBETA TRILUX* (: WALLAC-PERKINELMER).

Les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10⁻⁷M et 10⁻⁹M.

Exemple 198

Effets des composés de la formule I sur la prolifération d'HUVECs versus 30 ng/ml de b-FGF ou 10 ng/ml de a-FGF

* (marque de commerce)

Coater les plaques 24 puits (FALCON PRIMARIA*) avec 200 µl d'une solution de fibronectine (50 µg / ml préparée dans du PBS) / puits.

Ensemencer à raison de 30000 cellules / ml / puit dans un milieu RPMI 1640 + 10 % SVF + 1 % Glutamine + mélange Héparine-ECGF (HE).

Incuber à 37°C, 5% CO₂ le temps que les cellules adhèrent.

Dissoudre les produits et préparer des solutions dans le DMSO/milieu réactionnel ayant une concentration finale de 1 µM final à 10⁻⁷M.

Après adhésion des cellules pendant 6 heures à 37°C en présence de 5% CO₂, le milieu est remplacé par du RPMI 1640 0.1 % SVF + Glutamine +HE.

Pour la dérivatisation, on utilise comme contrôle négatif 0.1% SVF, comme contrôle positif 0 % SVF et comme témoin 0.1 % SVF + 30 ng/ml de b-FGF ou 10 ng/ml de a-FGF. On incube ensuite 24 heures à 37°C en présence de 5% CO₂.

Le deuxième jour les cellules sont rincées par 1 ml de PBS et 200µl de trypsine, puis elles sont récupérées dans l'isoton. On procède à la numération (n>9µm).

Dans ce test de prolifération des cellules endothéliales induite par le b-FGF ou le a-FGF, les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10⁻⁵M et 10⁻⁹M.

Exemple 199

MODELE D'ANGIOGENESE IN-VITRO

Préparer les gels en distribuant dans chaque puits de chamberslide (Biocoat Cellware rat tail collagen, Type I, 8-well culturesides: Becton Dickinson 354630) 160µl de matrigel dilué au 1/6 (Growth factor reduced Matrigel*: Becton Dickinson 356230) dans du collagen (Rat Tail Collagène, type I: Becton Dickinson 354236). Laisser gélifier pendant 1 heure à 37°C.

* (marque de commerce)

74a

Ensemencer les cellules endothéliales veineuses humaines (HUVEC ref:C-015-10C - cascade Biologics, INC) ou artérielles de porc (PAEC) à $15 \cdot 10^3$ cellules/puits dans 400 μ l de milieu EBM (Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 10 μ g/ml pour les HUVEC et DMEM + 3% SVF + Glutamine 2 mM + Sodium pyruvate 1 mM + Acides Aminés Non Essentiels 1% (GIBCO) pour les PAEC.

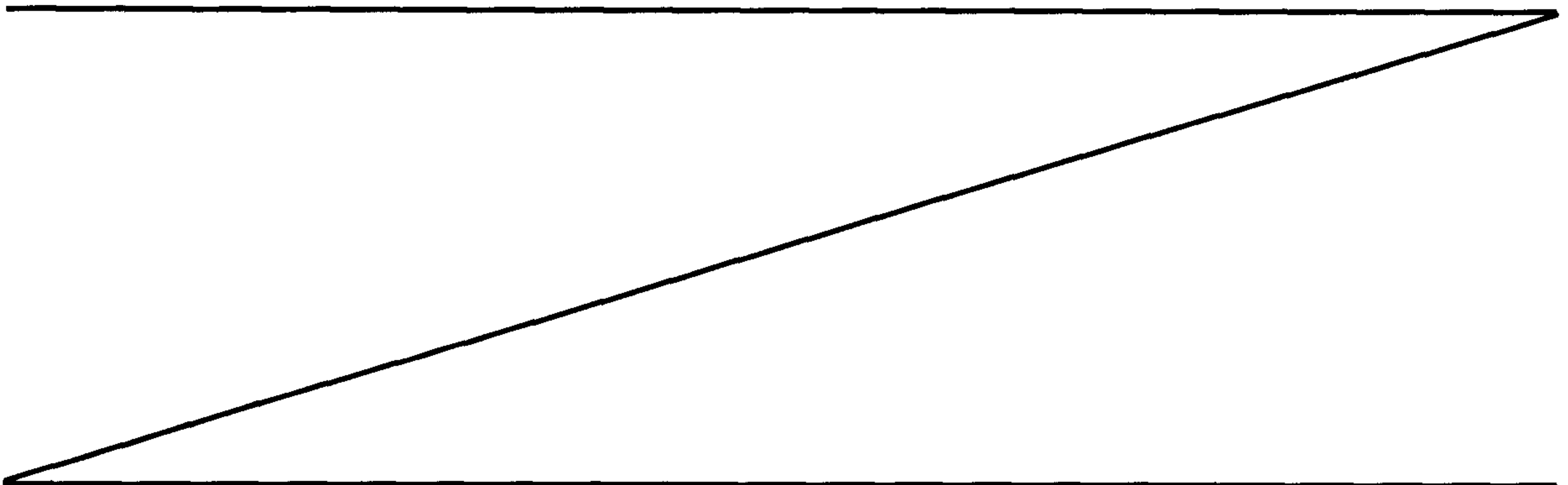
Stimuler avec le b-FGF (TEBU/Peptrotech) 10 ng/ml ou le a-FGF (TEBU/Peptrotech) 10 ng/ml en présence ou non des produits de l'invention pendant 24h à 37°C en présence de 5% CO₂.

Après 24 heures, fixer les cellules et colorer la lame au trichrome de Masson avant observation au microscope objectif X4 et analyse d'image (BIOCOM- logiciel Visiolab 2000).

Pour le test d'angiogénèse *in vitro* induite par le b-FGF ou le a-FGF, les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 10^{-7} M et 10^{11} M.

Exemple 200**Modèle d'angiogénèse inflammatoire chez la souris**

L'angiogénèse est requise pour le développement des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, les IBD, mais aussi pour le développement des tumeurs solides. La formation de nouveaux vaisseaux permet non seulement la perfusion des tissus pathologiques mais également le transport de cytokines responsables de l'établissement de la chronicité de la maladie.



Le modèle décrit par Colville-Nash P et al (*D. JPET.*, 1995, vol 274 n°3, pp1463-1472) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse.

Les animaux, souris blanches non consanguines de 25g environ sont anesthésiés avec
5 du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale.

Une poche d'air est créée sur le dos de la souris par injection de 3 ml d'air en sous-cutanée.

Après le réveil, les animaux reçoivent un traitement en général par gavage et
10 reçoivent une injection de 0.5 ml d'adjuvant de Freund (Sigma) avec 0.1 % d'huile de croton (Sigma) dans la poche.

Sept jours après, les souris sont à nouveau anesthésiées et placées sur une plaque chauffante à 40°C. Un ml de rouge carmin (5% dans 10 % de gélatine – Aldrich Chemicals) est injecté à la veine de la queue. Les animaux sont ensuite mis à 4°C pendant 2-3 heures.

15 Les peaux sont ensuite prélevées et mises à sécher pendant 48 heures dans une étuve à 56°C. Les tissus secs sont pesés et mis dans 1.8 ml de tampon digestif (dithiothreitol 2 mM, Na₂HPO₄ 20mM, EDTA 1 mM, papaïne 12U/ml) pendant 24 heures.

Le colorant est alors dissous dans 0.2 ml de NaOH 5M. Les peaux sont centrifugées à 2000g pendant 10 mn. Les surnageants sont filtrés sur membranes d'acétate de cellulose 0.2
20 µm. Les filtrats sont lus dans un spectrophotomètre à 492 nm. contre une gamme étalon de rouge carmin.

Deux paramètres sont étudiés : le poids sec du granulome et la quantité de colorant après digestion des tissus.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes ($\pm$ sem). Les différences entre les
25 groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 30 mg/kg.

Exemple 201

30 Modèle d'angiogenèse MATRIGEL chez la souris

Le modèle décrit par Passaniti and al. (*Laboratory Investigation* (1992) 67 (4) pp519-524) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse spécifiquement induite par le bFGF. A du Matrigel (Beckton Dickinson) maintenu sous forme liquide à 4°C est ajouté du FGF2 (Peprotecch) à raison de
35 300 ng/ml. Après homogénéisation, le mélange (0.5ml) est injecté par voie sous-cutanée dans le bas du dos de souris noires femelles(C57/B16) de 20g environ préalablement anesthésiées avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par

voie intrapéritonéale. Les animaux sont traités par gavage. Après 5 jours les souris sont à nouveau anesthésiées et la peau du bas du dos est prélevée, à ce stade, les différences qualitatives de vascularisation du granulome sont évaluées (scorées) et les granulomes sont photographiés. Un dosage de DNA dans les granulomes est ensuite effectué pour quantifier la cellularité de celui-ci. Pour cela, les granulomes isolés sont digérés par de la collagénase (3mg/ml) toute une nuit à 37°C. Après centrifugation à 850 g durant 10 min, le surnageant est écarté et le culot est remis en solution dans 1.2 ml de tampon PBS contenant 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂ et 5 mM de glucose. La quantité de DNA présente est mesurée à l'aide d'un kit (Cyquant-GR®, Molecular probe) suivant les instructions du fournisseur.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes ($\pm$ sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Pour les études histologiques, les granulomes sont prélevés avec le muscle et la peau, fixés une nuit dans une solution de formaldéhyde à 10% et inclus dans de la paraffine (Embedder Leica®). Les granulomes sont ensuite coupés à l'aide d'un microtome (Leica) et colorés avec le colorant Trichrome de Mason. La néo vascularisation des granulomes est alors évaluée. Les niveaux de vascularisation sont compris entre une valeur 0 et 5.

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 30 mg/kg.

Exemple 202

Modèle d'angiogenèse tumorale chez la souris

Ce modèle permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler l'apparition de l'angiogenèse spécifiquement induite par le développement tumoral. Des souris C56/Bl6 de 20g environ sont anesthésiées avec du pentobarbital sodique (60 mg/kg ; Sanofi Nutrition Santé animale) par voie intrapéritonéale. Les tumeurs sont établies par injection sous cutanée sur le dos de cellules Lewis Lung de souris à raison de 2×10^5 cellules/souris. Après 5 jours, les souris sont traitées tous les jours par gavage. La taille des tumeurs est mesurée 2 fois par semaine durant 21 jours et le volume tumoral est calculé en utilisant la formule : $[\pi/6(\omega_1 \times \omega_2 \times \omega_2)]$, où ω_1 représente le plus grand diamètre et ω_2 représente le plus petit diamètre.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes ($\pm$ sem). Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 30 mg/kg.

Exemple 203**Effet sur la thrombopénie**

La thrombopénie reste une pathologie pour laquelle il existe peu de traitements efficaces à part la transfusion de concentrés plaquettaires et la thrombopoïétine
5 (Kaushansky, K. *New Eng J Med* (1998), 339, pp746-754).

La chimiothérapie anti-cancéreuse constitue une des causes majeures de thrombopénie. Un des agents de chimiothérapie, le carboplatine, a été largement utilisé pour induire une thrombopénie chez la souris et pouvoir ainsi caractériser l'effet de composés capables d'améliorer le taux de plaquettes comme par exemple la thrombopoïétine (Hokom
10 MM *et al.*, *Blood* (1995), 86, pp4486-4492).

150 mg/kg de carboplatine ont été administrés par voie intrapéritonéale à des souris balbC ayant un poids de 20g. Un prélèvement sanguin est effectué périodiquement par ponction rétro-orbitale et le taux de plaquettes circulantes est déterminé par un automate d'hématologie (MS9TM de Melet-Schloesing Laboratoires, Cergy-Pontoise, France). Dans
15 ces conditions, on observe une thrombopénie réversible avec un nadir situé 9 à 10 jours après l'administration de carboplatine (diminution du taux de plaquettes circulantes de 50-60%).

Les composés selon l'invention ou leur solvant (un blanc – témoin) sont administrés par voie orale pendant 5 jours en commençant le traitement 7 jours avant l'administration de
20 carboplatine. Les expériences sont effectuées sur des lots comprenant 10-12 souris et les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ erreur standard. Dans ces conditions, les composés de l'invention augmentent le taux de plaquettes circulantes à des doses de 0.1 à 30 mg/kg.

Exemple 204

25 **Modèle de CNV (choroïdal neo vascularization) induite par laser argon chez la souris**

Un caractère majeur de la perte de transparence oculaire est la néo-vascularisation et les hémorragies consécutives qui causent des désordres fonctionnels importants au niveau de l'œil et qui se traduisent par une cécité précoce. Récemment, l'étude des mécanismes
30 impliqués dans les phénomènes de néo-vascularisation oculaire a permis de mettre en évidence l'implication de facteur pro-angiogéniques dans ces pathologies.

Le modèle de néo-angiogenèse choroïdienne induite par laser décrit par Rakic JM *et al.* dans *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2003) Jul;44(7), pp3186-3193) permet d'étudier des agents pharmacologiques susceptibles de moduler la néo-vascularisation de la choroïde.

35 Les souris sont anesthésiées par injection intrapéritonéale d'AvertinTM. Les deux pupilles sont dilatées avec une solution à 1% de tropicamide en application topique, et trois lésions sont réalisées autour du disque optique à l'aide d'un laser argon (532 nm; diamètre

"spot size" 50 μm ; durée 0.05 sec; 400 mW). Le disque optique est ensuite recouvert d'une lentille.

14 jours après, les souris sont sacrifiées et les yeux énucléés et fixés dans un tampon contenant 3.5% de Formalin™, enrobés dans du Tissue Tek™ (Miles Laboratories, Naperville, Illinois) et congeler dans l'azote liquide de manière à pouvoir réaliser des coupes à l'aide d'un cryostat.

La quantification de la néo-vascularisation choroïdienne a été réalisée par une étude morphométrique quantitative permettant d'évaluer l'épaisseur du réseaux de néo-vaisseaux présents au niveau de la choroïde, à l'aide d'un système d'analyse d'image assisté par un ordinateur (Olympus* Micro Image version 3.0 for Windows 95/NT, Olympus Optical CO. Europe GmbH).

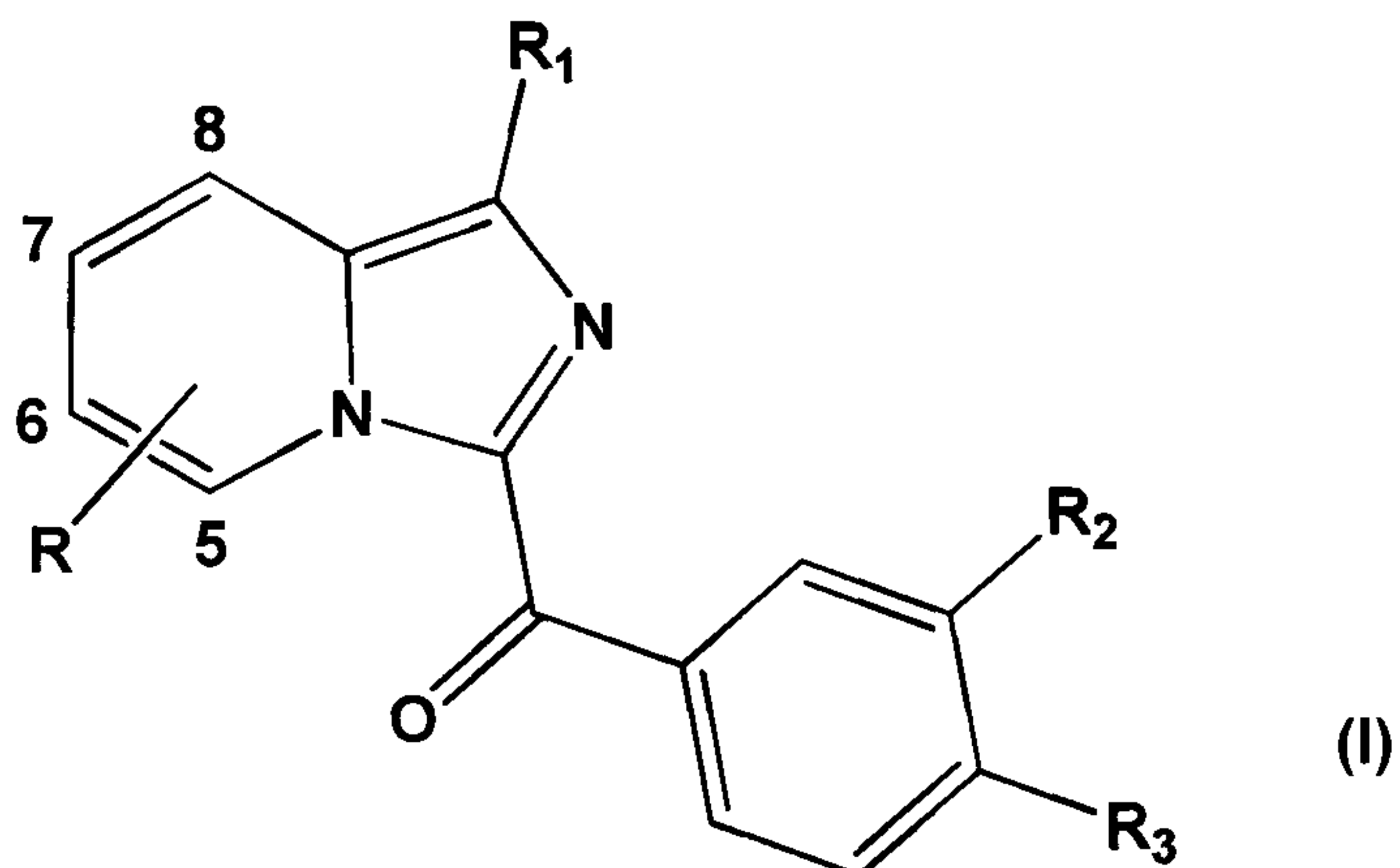
La néo-vascularisation est estimée par le rapport (B/C) de l'épaisseur de la couche pigmentée de la choroïde au niveau de la lésion (B) à l'épaisseur de cette même couche pigmentée dans une région adjacente à la lésion (C). Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes ($\pm$ sem). Les différences entre les groupes traités et les groupes contrôle sont testées avec une ANOVA suivi d'un test Dunnet dont le groupe de référence est le groupe "témoin solvant".

Les composés de l'invention sont actifs par voie orale à des doses de 0.1 à 30 mg/kg.

* (marque de commerce)

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I:



dans laquelle:

- **R**, présent sur les positions 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical —COOR_6 ou un radical de formule :
 - $\text{—NR}_4\text{R}_5$,
 - $\text{—NH—SO}_2\text{—Alk}$,
 - —NH—CO—Alk ,
 - $\text{—NR}_6\text{—CO}_2\text{—Alk}$,
 - —O—Alk—COOR_6 ,
 - $\text{—O—Alk—NR}_4\text{R}_5$,
 - $\text{—O—(CH}_2)_n\text{—Ph}$,
 - $\text{—CO—NR}_4\text{R}_5$, ou

- $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6,$

dans lesquels:

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 1 à 5,
- m représente un nombre entier de 0 à 4,
- R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule:
 - $-\text{Alk}-\text{CONR}_4\text{R}_5,$
 - $-\text{Alk}-\text{OR}_6,$
 - $-\text{Alk}-\text{NR}_4\text{R}_5,$
 - $-\text{Ph},$ ou
 - $-\text{CH}_2\text{Ph},$

où Alk, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus, et

- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 , où R_6 est tel que défini ci-dessus;

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical —COOR_6 ou un radical de formule:
 - —NR_4R_5 ,
 - $\text{—NH—SO}_2\text{—Alk}$,
 - —NH—CO—CF_3 ,
 - —NH—CO—Ph ,
 - —NH—CO—Alk ,
 - $\text{—NH—CO}_2\text{—Alk}$,
 - —CONR_4R_5 ,
- un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 ,
- un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et comportant éventuellement un second atome d'azote, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 , ou
- un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs

groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 ,

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

- R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical —COOR_6 , un radical nitro ou un radical de formule:
 - $\text{—NR}_4\text{R}_5$,
 - —NH—CO—Alk ,
 - —NH—CO—Ph ,
 - $\text{—NH—CO}_2\text{—Alk}$,
 - $\text{—NH—SO}_2\text{—Alk}$,
 - $\text{—CO—NR}_4\text{R}_5$, ou
 - —CO—NHOH ,

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment;

ou bien R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome;

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle lorsque R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome, ledit autre hétéroatome est l'oxygène.

3. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle:

- R_1 , présent sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:

- $-\text{NR}_4\text{R}_5$,
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$,
- $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$,
- $-\text{NR}_6-\text{CO}_2-\text{Alk}$,
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_6$,
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_4\text{R}_5$,
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$,
- $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, ou
- $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$,

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et m sont tels que définis dans la revendication 1;

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:

- $\text{—NR}_4\text{R}_5$,
- $\text{—NH—SO}_2\text{—Alk}$,
- —NH—CO—CF_3 ,
- —NH—CO—Ph ,
- —NH—CO—Alk ,
- $\text{—CO—NR}_4\text{R}_5$,
- un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 ,
- un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et comportant éventuellement un second atome d'azote, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 , ou
- un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et étant éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux —COOR_6 ,

où Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1;

- R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-\text{COOR}_6$, un radical amino, un radical nitro ou un radical de formule:

- $-\text{NR}_4\text{R}_5$,
- $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$,
- $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$, ou
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$,

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1;

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

4. Composé de formule I selon la revendication 1 ou 3, dans laquelle:

- R, présent sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:
- $-\text{NR}_4\text{R}_5$,
 - $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$,
 - $-\text{NR}_6-\text{CO}_2-\text{Alk}$,
 - $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_6$,
 - $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, ou

- $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$,

dans lesquels m représente 0 ou 1, R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule $-\text{Alk}-\text{OR}_6$ ou $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, et Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1;

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:

- $-\text{NR}_4\text{R}_5$,
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$,
- $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$, ou
- $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$,
- un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$,
- un radical hétéroaryle choisi parmi les radicaux thiényle, furyle et pyrrolyle, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$, ou
- un radical pyridinyle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$;

dans lesquels Alk, Ph, R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1;

- R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical $-\text{COOR}_6$, un radical nitro, un radical amino, ou un radical de formule $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$ ou $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{Alk}$;

dans lesquels Alk, Ph et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1;

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

5. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle R_2 représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical $-\text{COOR}_6$, où R_6 est tel que défini dans la revendication 1,

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

6. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle R_3 représente un radical nitro, un radical amino ou un radical de formule $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$ ou $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{Alk}$, où Alk et Ph sont tels que définis dans la revendication 1, à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

7. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle:

- R , présent sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:
 - $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_6$,
 - $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, ou

- $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-\text{COOR}_6$,

dans lesquels R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule $-\text{Alk}-\text{OR}_6$, et Alk , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1;

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical $-\text{COOR}_6$ ou un radical de formule:
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$,
 - un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$, ou
 - un radical thiényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux $-\text{COOR}_6$,

dans lesquels Ph et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1;

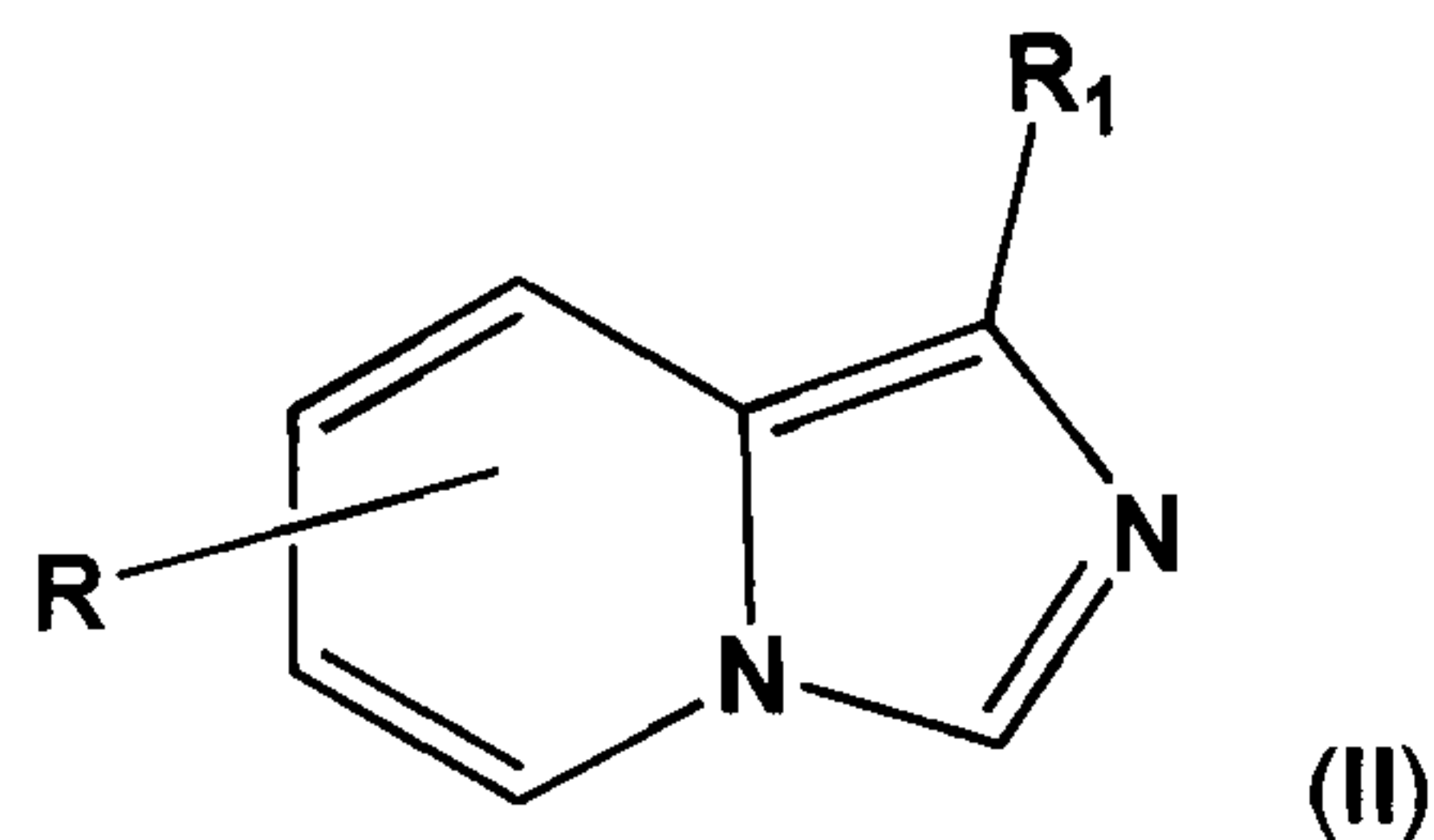
- R_2 représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical $-\text{COOR}_6$, où R_6 est tel que défini dans la revendication 1; et
- R_3 représente un radical amino,

à l'état de base pharmaceutiquement acceptable ou de sel pharmaceutiquement acceptable.

8. Procédé de préparation des composés de formule I tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que:

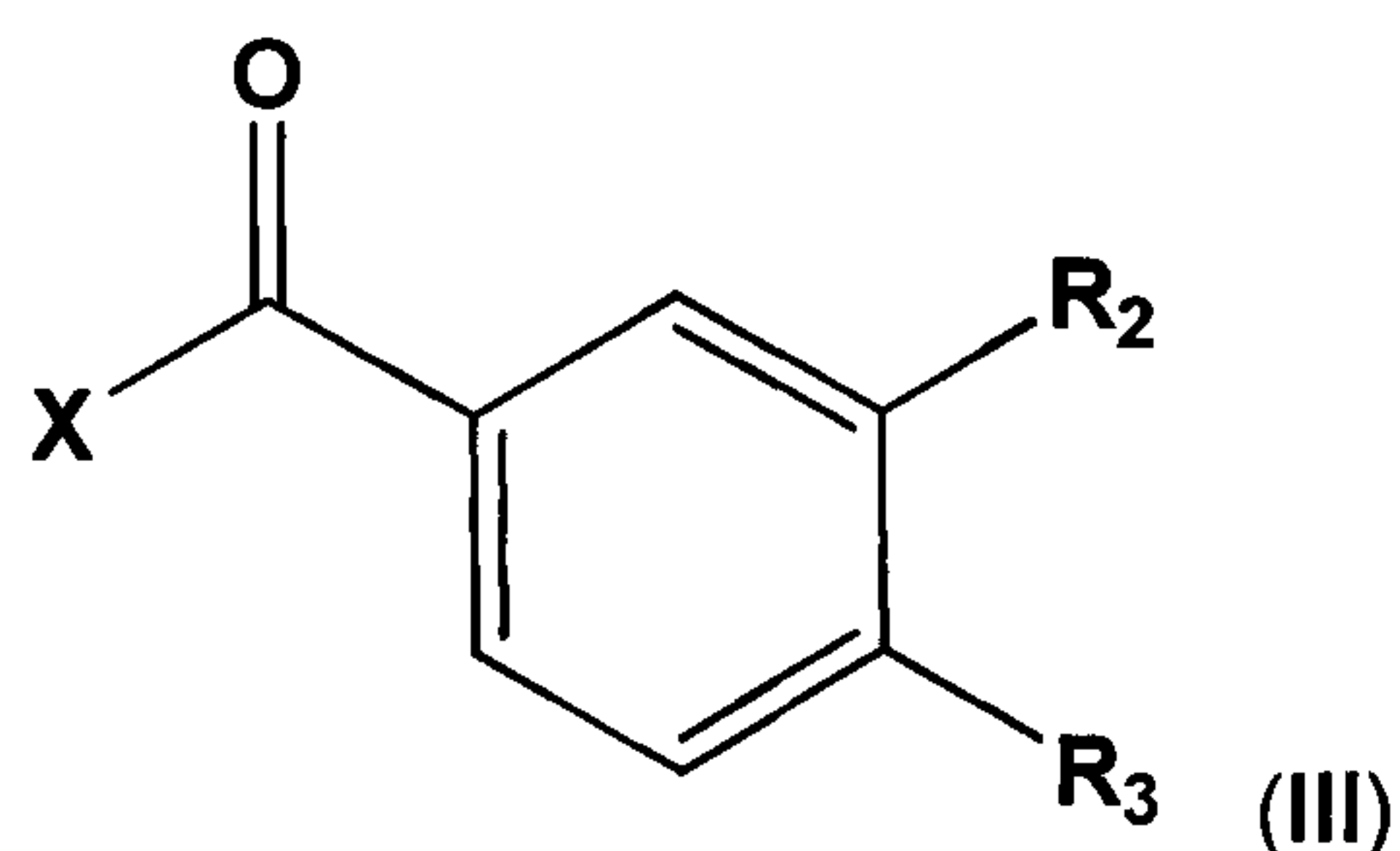
A) on condense un composé de formule II:

89



dans laquelle R est tel que défini dans le composé de formule I à la revendication 1, mais R est différent d'un radical susceptible de réagir avec le composé de formule III, et R₁ représente un atome d'hydrogène,

avec un composé de formule III:



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical nitro ou un radical -COOR₆ dans lequel R₆ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, pour obtenir:

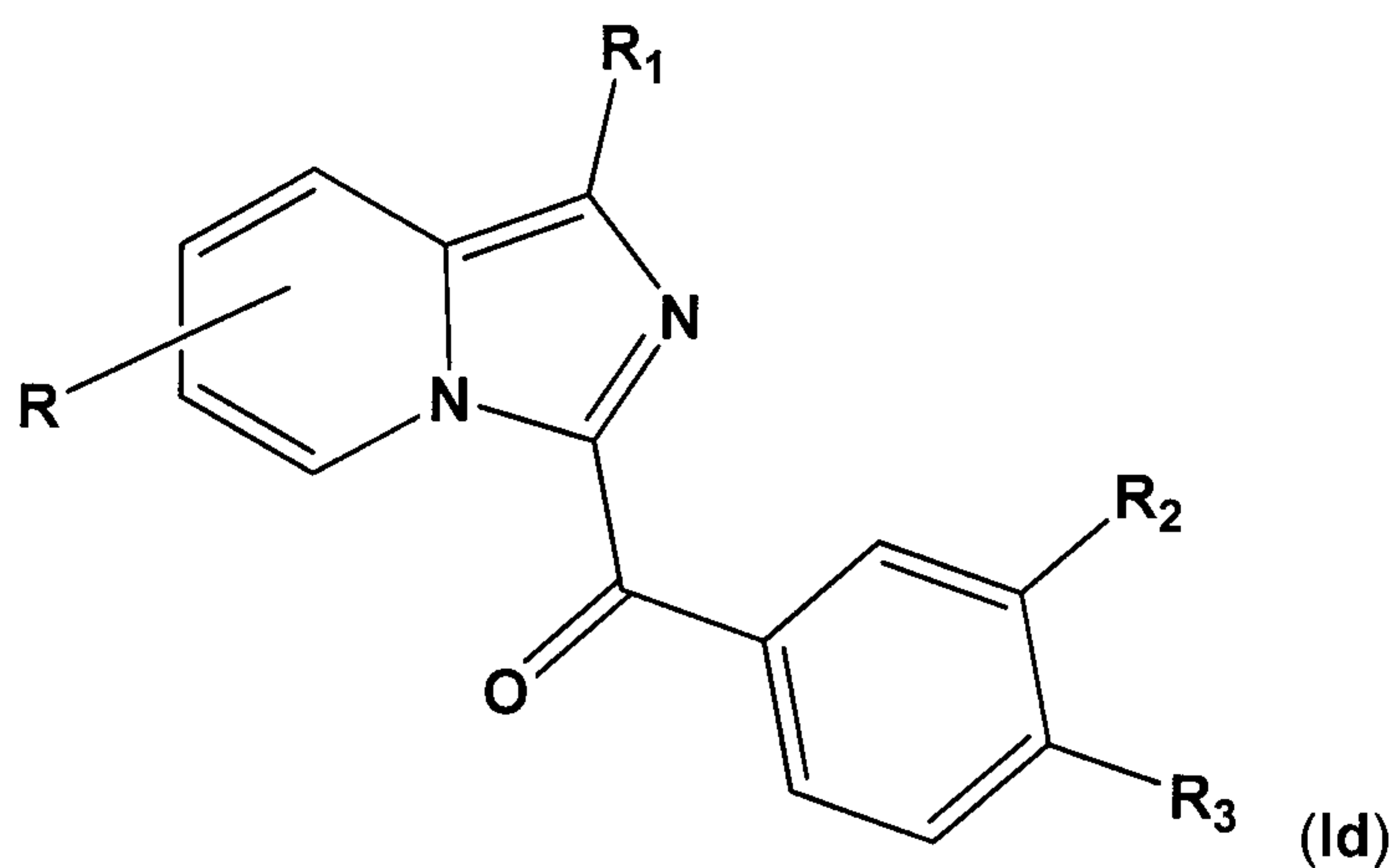
- des composés de formule Ia qui sont des composés de formule I ci-dessus définie, dans laquelle R et R₁ sont tels que définis dans le composé de formule II et R₂ et R₃ sont tels que définis dans le composé de formule III ci-dessus mentionnés, et dans laquelle R₂ ou R₃ représentent un radical nitro, ou

- des composés de formule Ib qui sont des composés de formule I ci-dessus définie, dans laquelle R et R₁ sont tels que définis dans le composé de formule II et R₂ et R₃ sont tels que définis dans le composé de formule III ci-dessus mentionnés, et dans

laquelle R_2 ou R_3 représentent un radical $-\text{COOR}_6$ dans lequel R_6 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

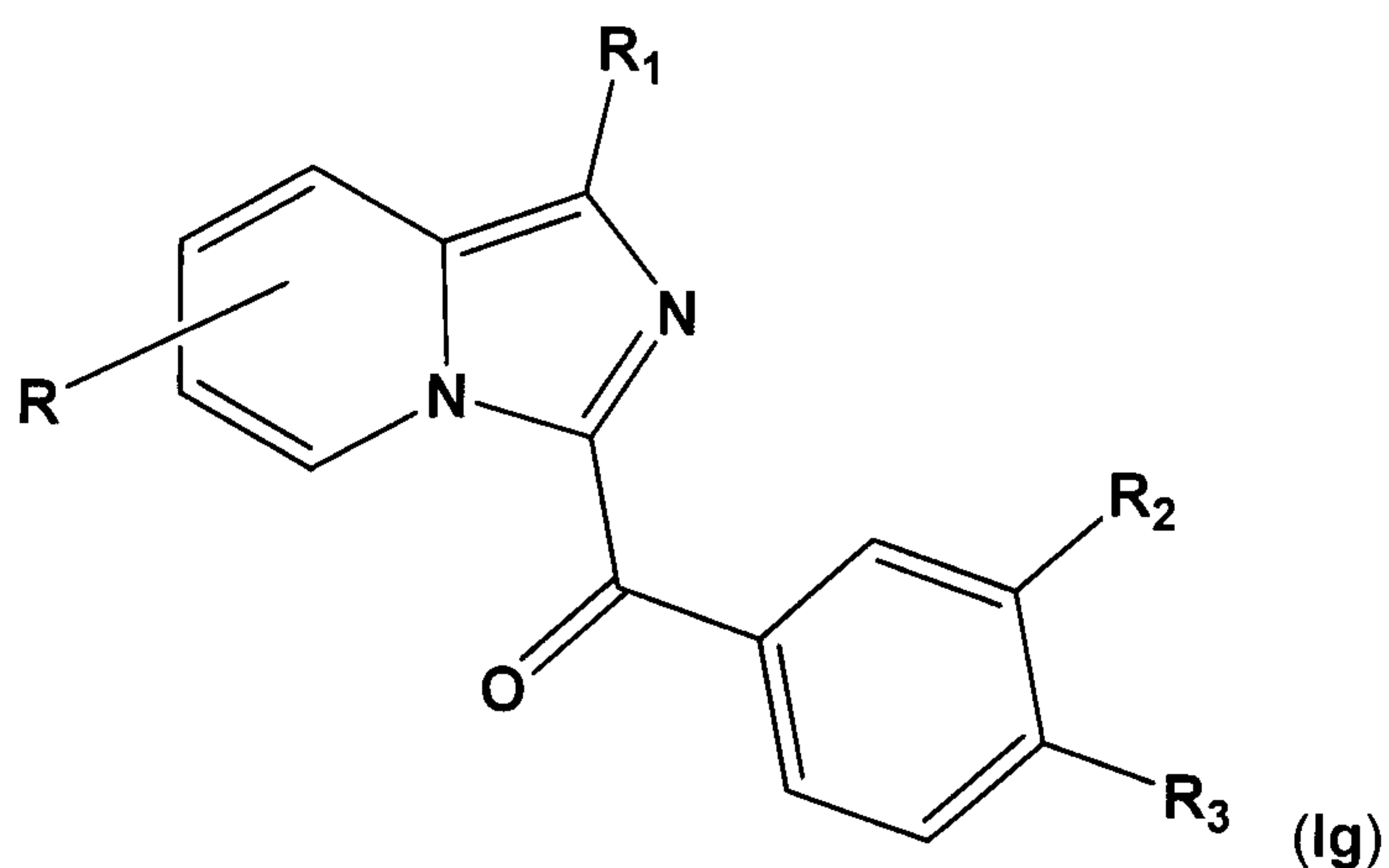
et ensuite,

a) on soumet les composés de formule **la** ci-dessus définis à une réaction de réduction pour obtenir des composés de formule **ld**:



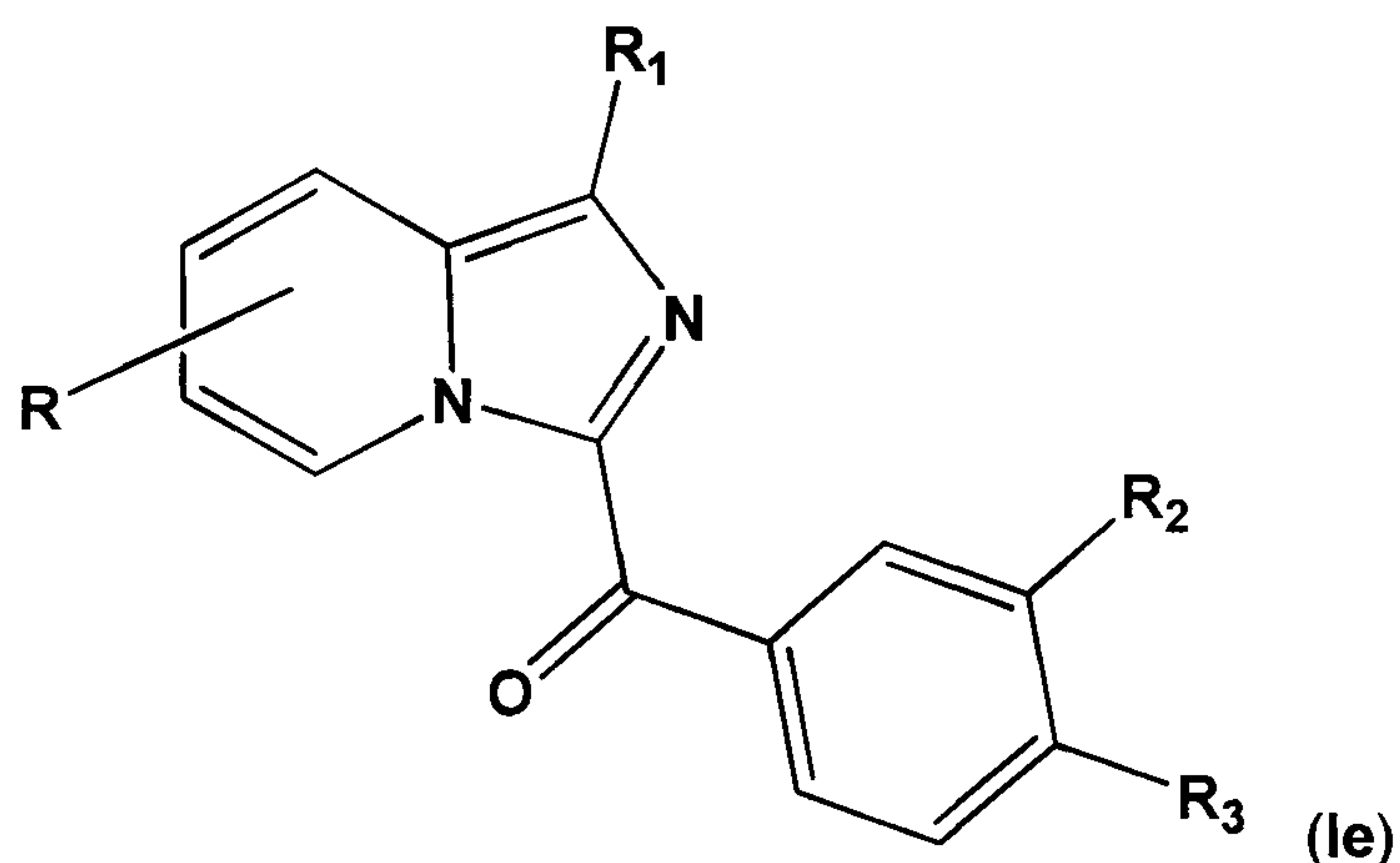
dans laquelle R , R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **la** ci-dessus définis et dans laquelle R_2 ou R_3 représente un radical amino;

les composés de formule **ld** ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis à une réaction d'alkylation, d'acylation ou de sulfonylation pour obtenir des composés de formule **lg**:



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule **Id** ci-dessus définis et dans laquelle R₂ ou R₃ représente un radical —NR₄R₅, un radical —NHCOAlk, un radical —NHCO₂Alk ou un radical —NHSO₂Alk où Alk, R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1;

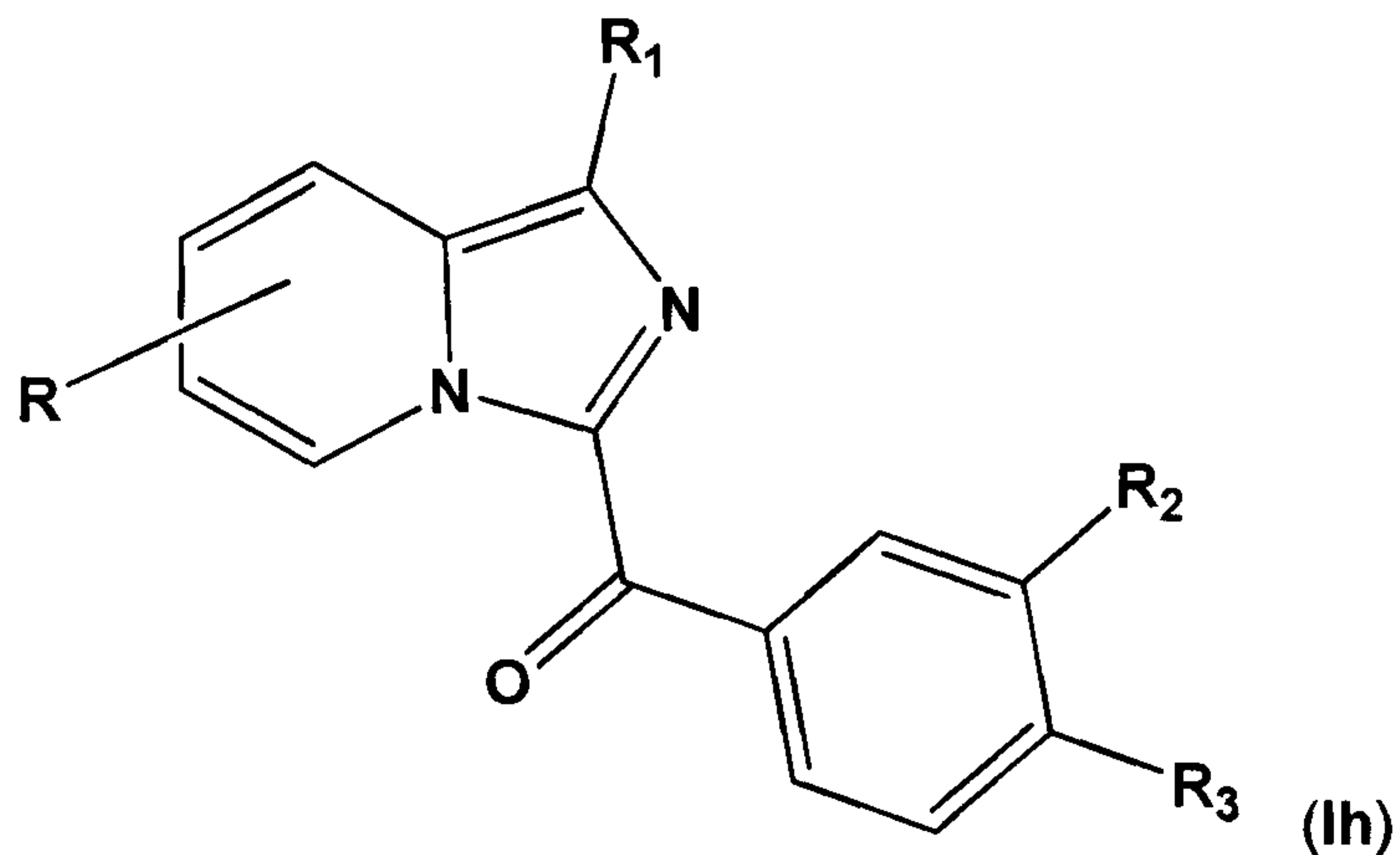
b) ou on soumet les composés de formule **Ib** ci-dessus définis à une réaction de saponification pour obtenir des composés de formule **Ie**:



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule **Ib** ci-dessus définis et dans laquelle R₂ ou R₃ représente un radical carboxy,

les composés de formule **Ie** ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis à une réaction de couplage après activation de la fonction carboxy, en présence d'une base, puis ajout d'une amine de formule HNR₄R₅ dans laquelle R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1 ou de l'hydroxylamine pour obtenir des composés de formule **Ih**:

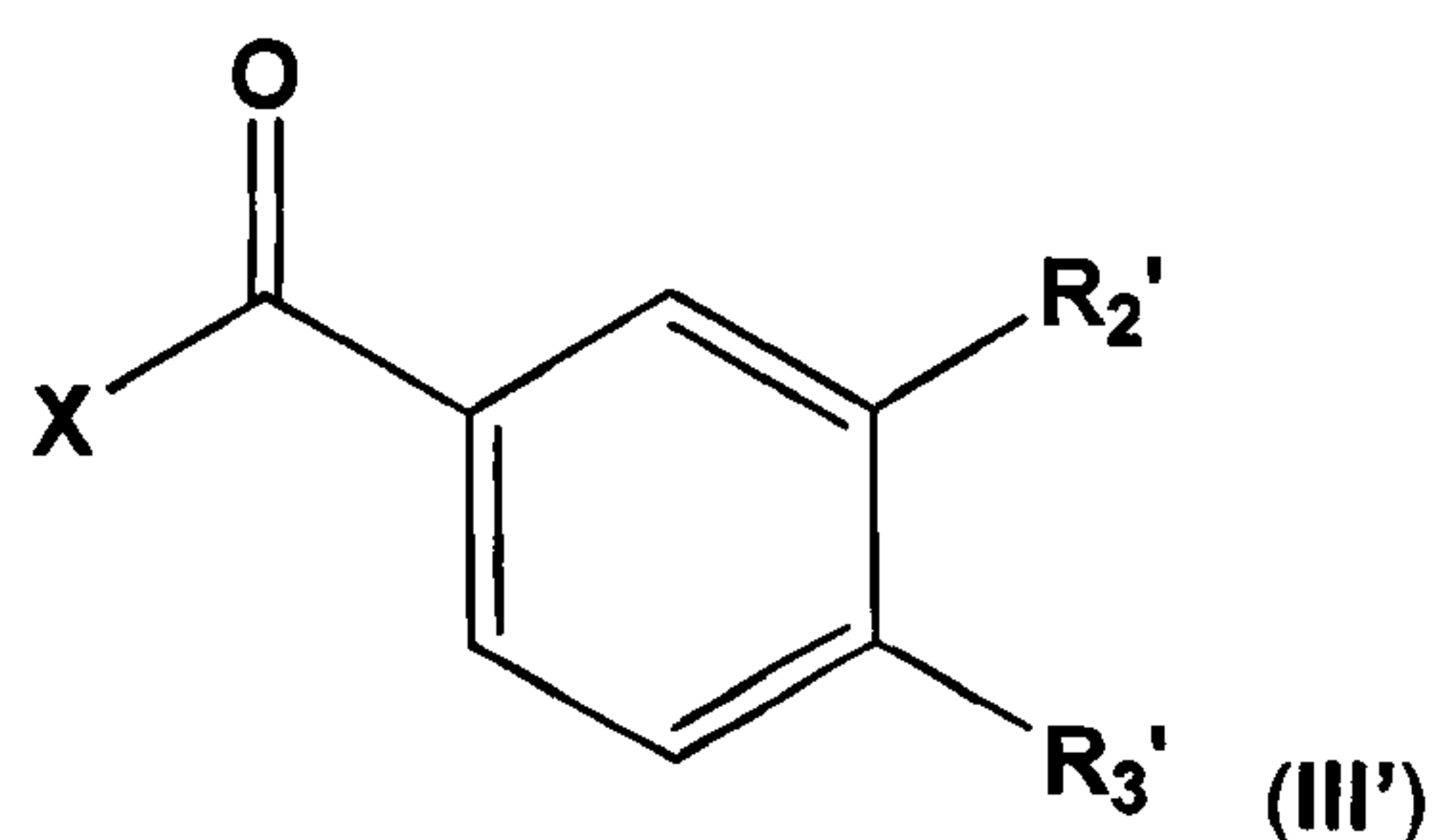
92



dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule le ci-dessus définis et dans laquelle R₂ ou R₃ représente un radical —CONR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1 ou —CONHOH;

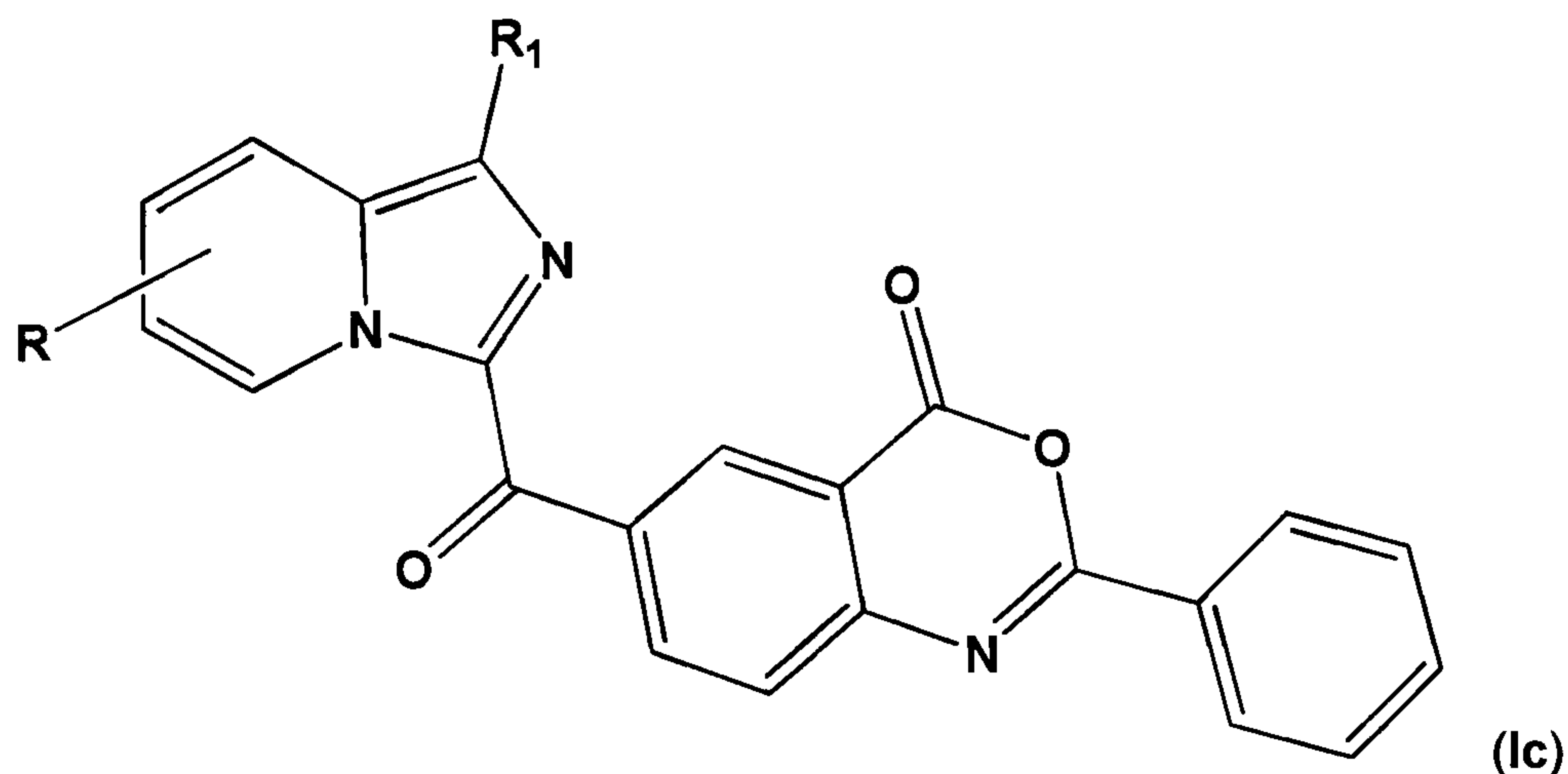
OU

B) on condense le composé de formule II tel que précédemment défini au point A) avec un composé de formule III':



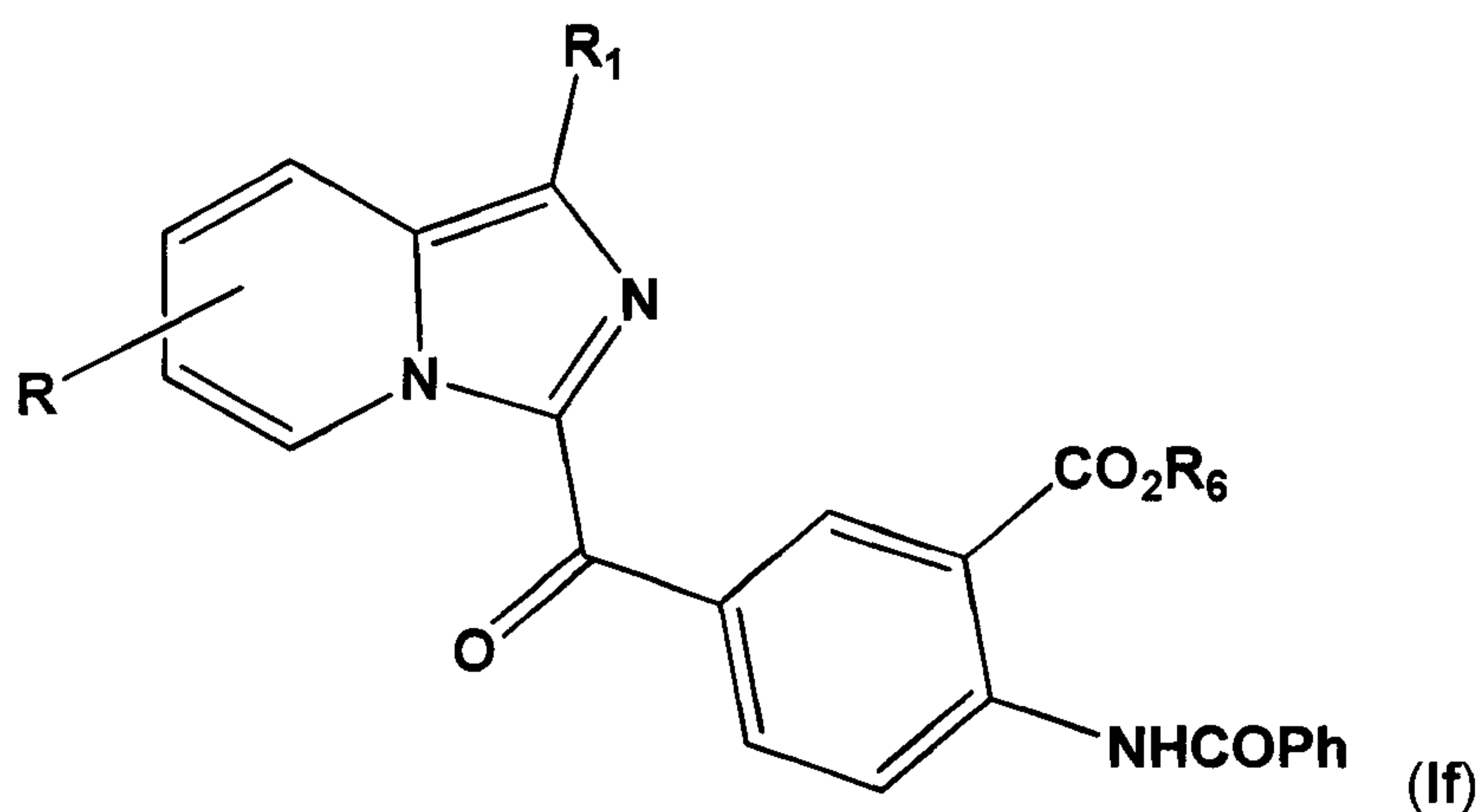
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₂' et R₃' forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un atome d'oxygène et étant substitué par un groupement oxo et un groupement phényle,

pour obtenir des composés de formule Ic:



dans laquelle R et R₁ sont tels que définis dans le composé de formule II ci-dessus défini,

lesdits composés de formule Ic ci-dessus définis étant ensuite soumis à une réaction d'alcoolyse pour donner des composés de formule If:



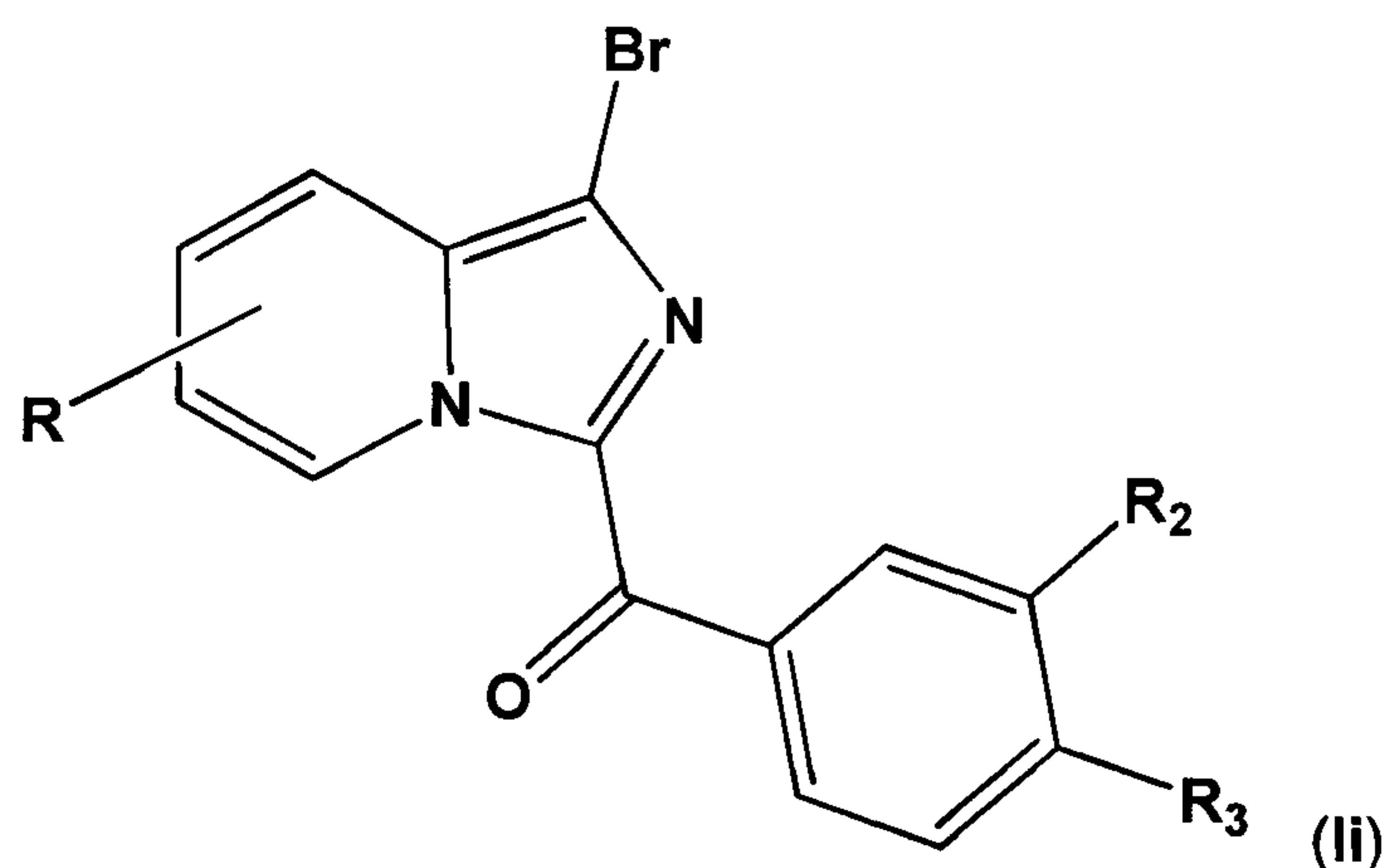
dans laquelle Ph représente un phényle, R et R₁ sont tels que définis dans le composé de formule II ci-dessus définis et R₆ est tel que défini dans le composé de formule I défini à la revendication 1,

les composés If étant ensuite éventuellement saponifiés pour obtenir les composés de formules Id ou le ci-dessus définis, dans lesquelles R et R₁ sont tels que définis

dans le composé de formule II ci-dessus défini, R_2 représente un radical $-\text{COOH}$ et R_3 représente un radical $-\text{NH}_2$;

OU

C) on soumet le composé de formule I dans lequel R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans le composé de formule I défini à la revendication 1, lorsque R_2 et R_3 ne forment pas ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome, et R_1 représente un atome d'hydrogène, à une réaction de bromation pour obtenir des composés de formule II:

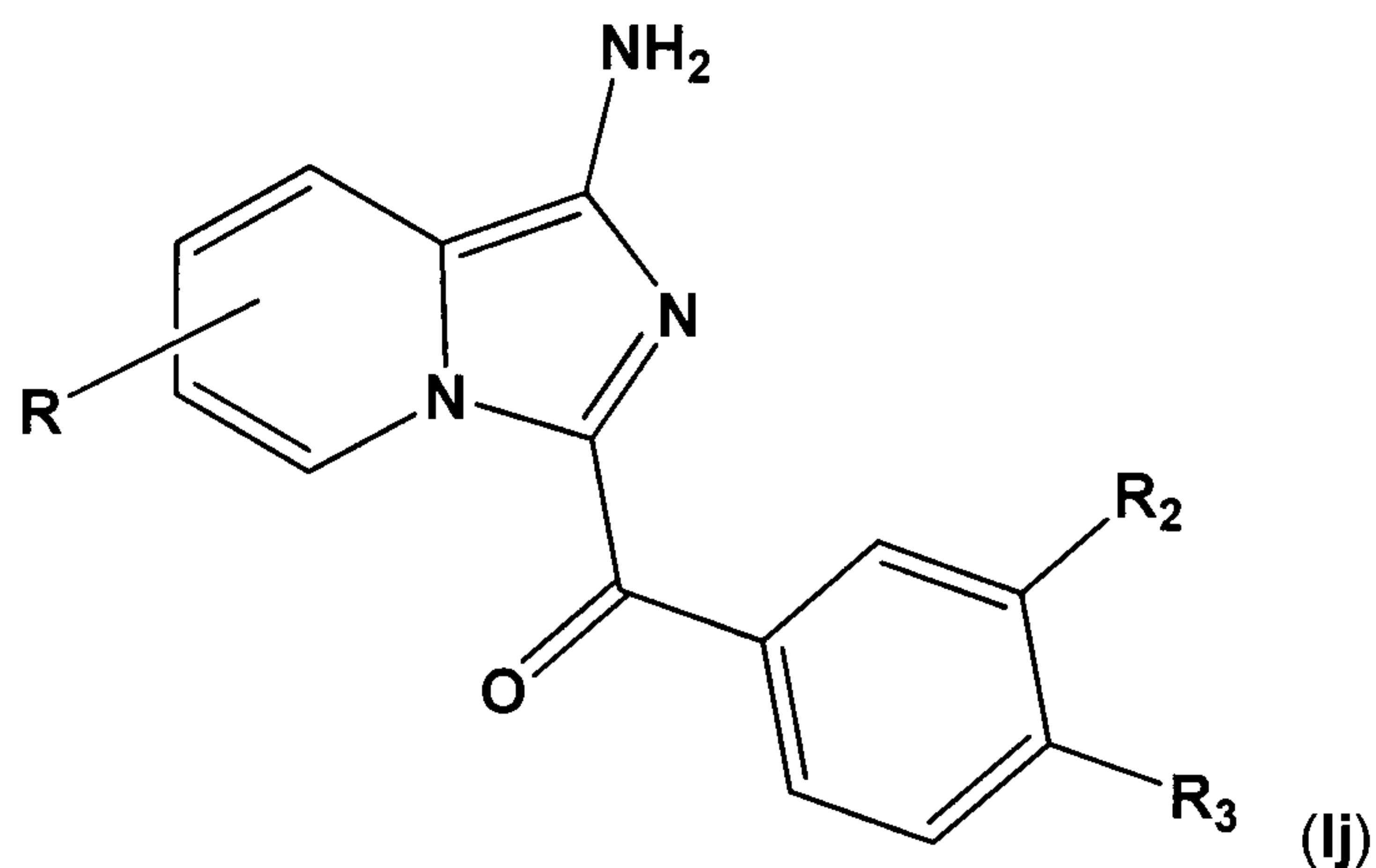


dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans le composé de formule I défini à la revendication 1, lorsque R_2 et R_3 ne forment pas ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome,

les composés de formule II ci-dessus définis, dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans le composé de formule I défini à la revendication 1, lorsque R_2 et R_3 ne forment pas ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome et pour lesquels R est différent d'un atome de brome ou d'un

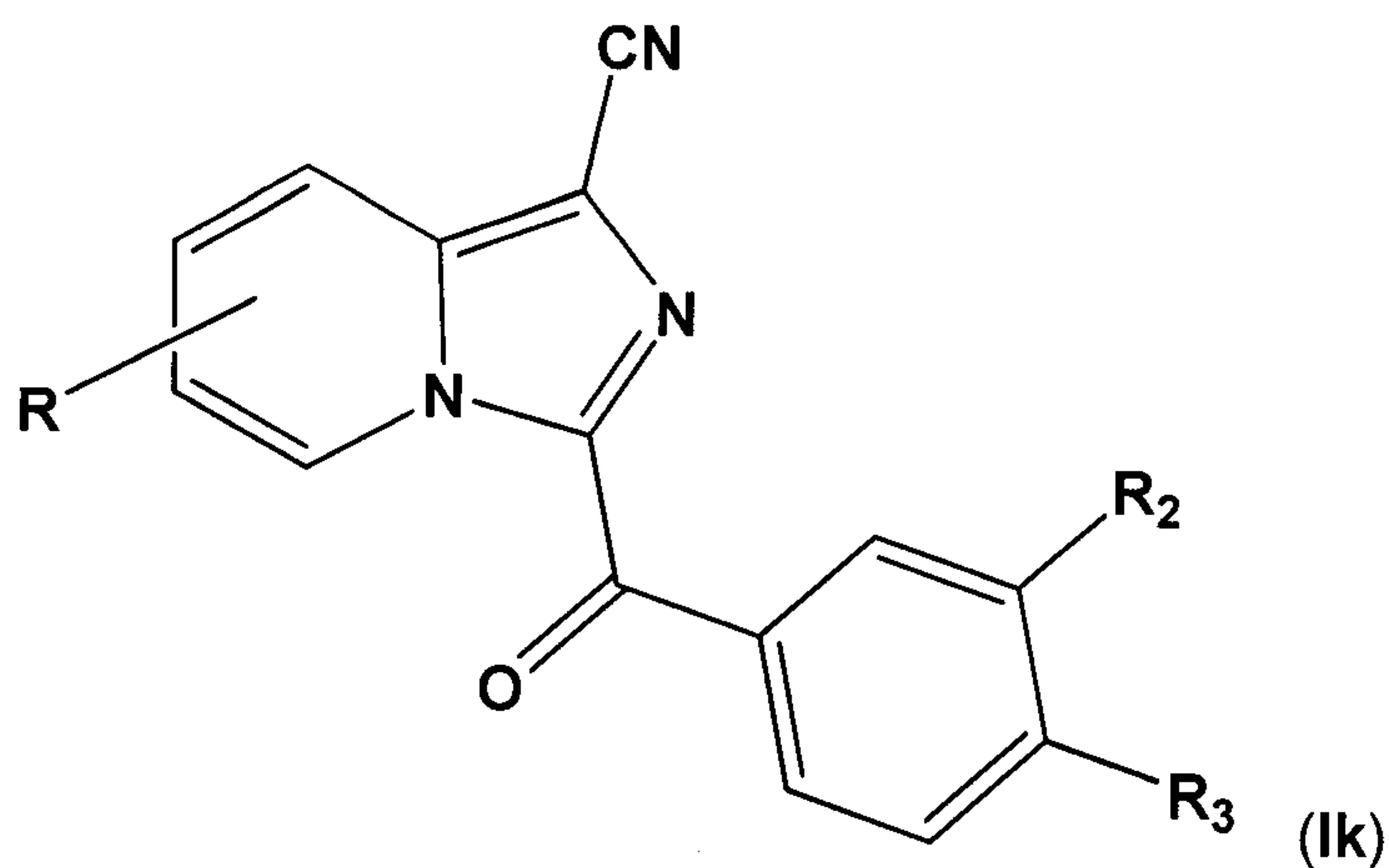
atome d'iode, étant éventuellement soumis en présence d'un catalyseur au palladium, d'un ligand et d'une base:

a) soit à une réaction d'imination avec la benzophénone imine, suivie d'une réaction d'hydrolyse acide, pour obtenir des composés de formule **Ij**:



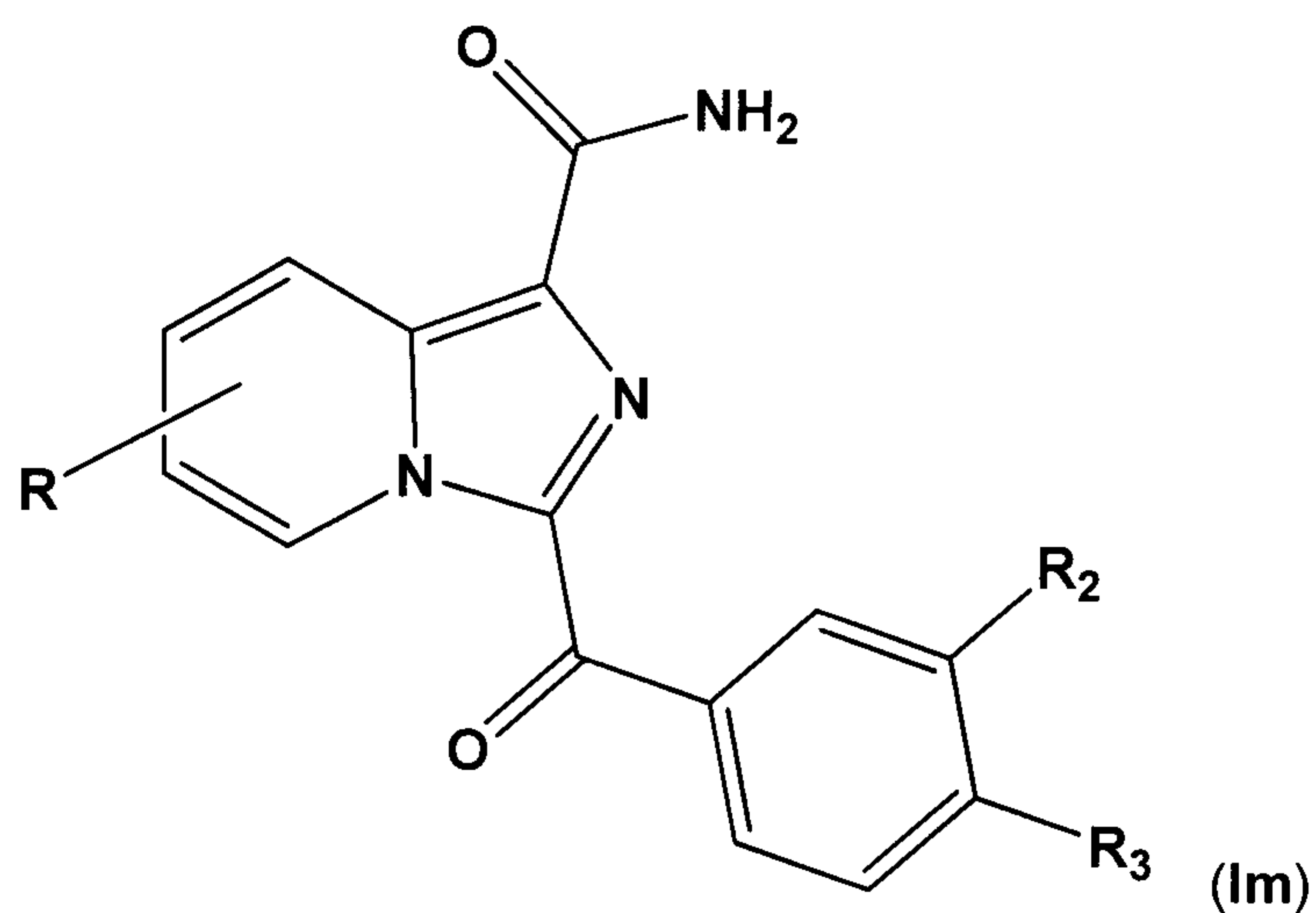
dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans le composé de formule **Ii** ci-dessus définis,

b) soit à une réaction de cyanation avec du cyanure de zinc, pour obtenir des composés de formule **Ik**:



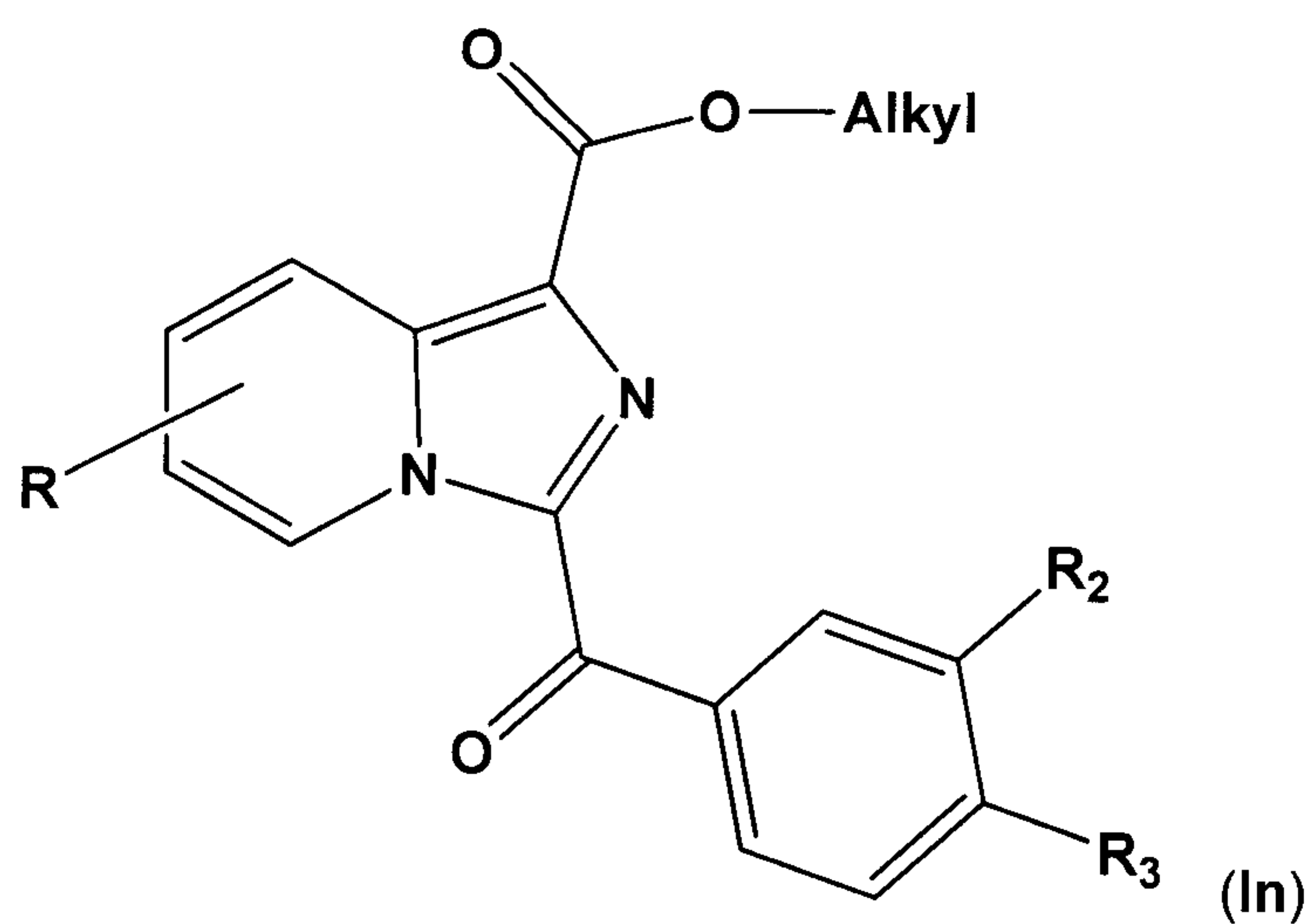
dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés **Ii** ci-dessus définis,

- les composés de formule **Ik** ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis à une réaction d'hydrolyse basique, afin d'obtenir des composés de formule **Im**:



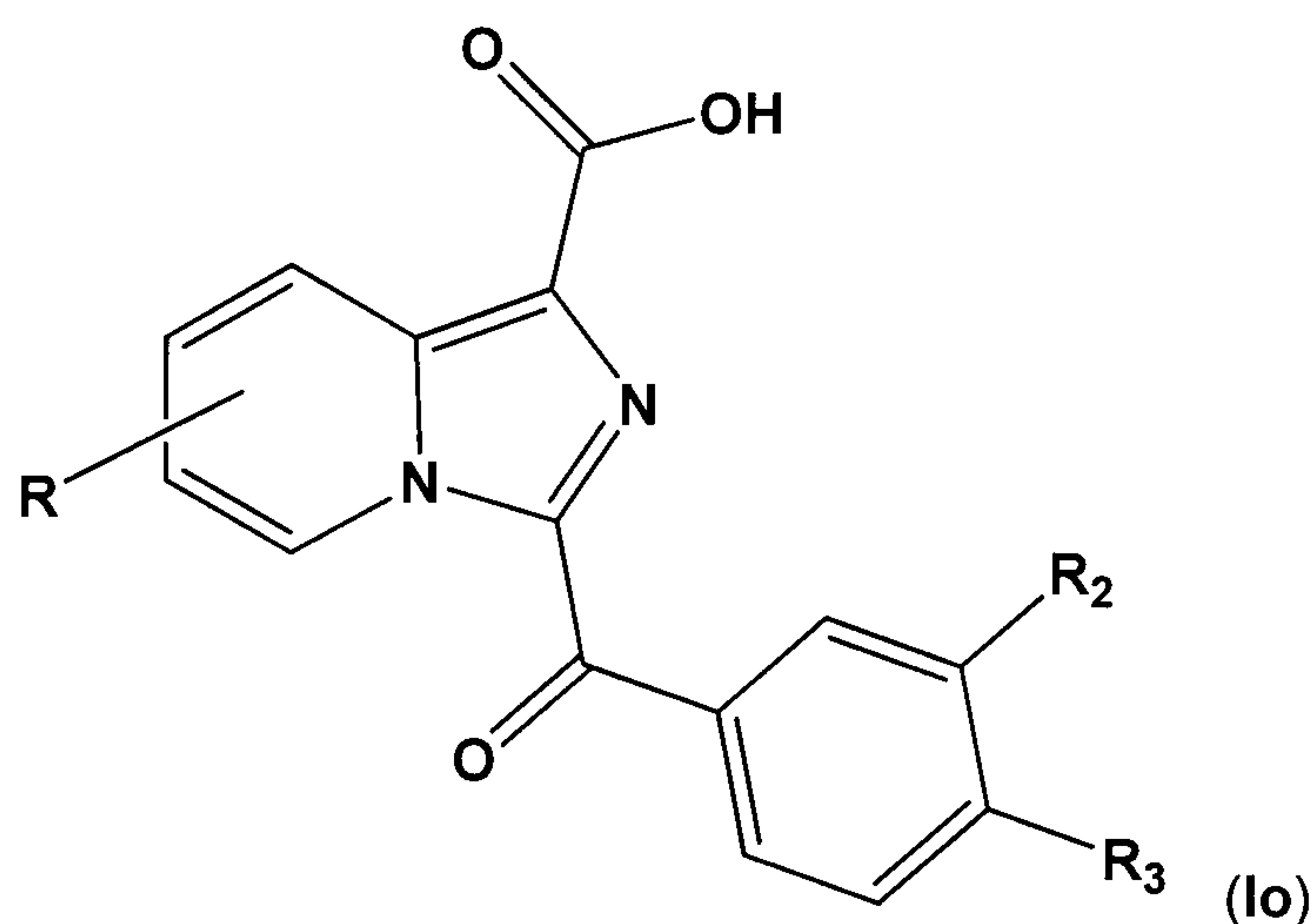
dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule **Ik** ci-dessus définis,

- ou bien encore, les composés de formule **Ik** ci-dessus définis sont soumis à une réaction de Pinner, avec un alcool primaire en présence de gaz chlorhydrique pour conduire à l'imidoester correspondant, qui par hydrolyse acide conduit aux composés de formule **In**:



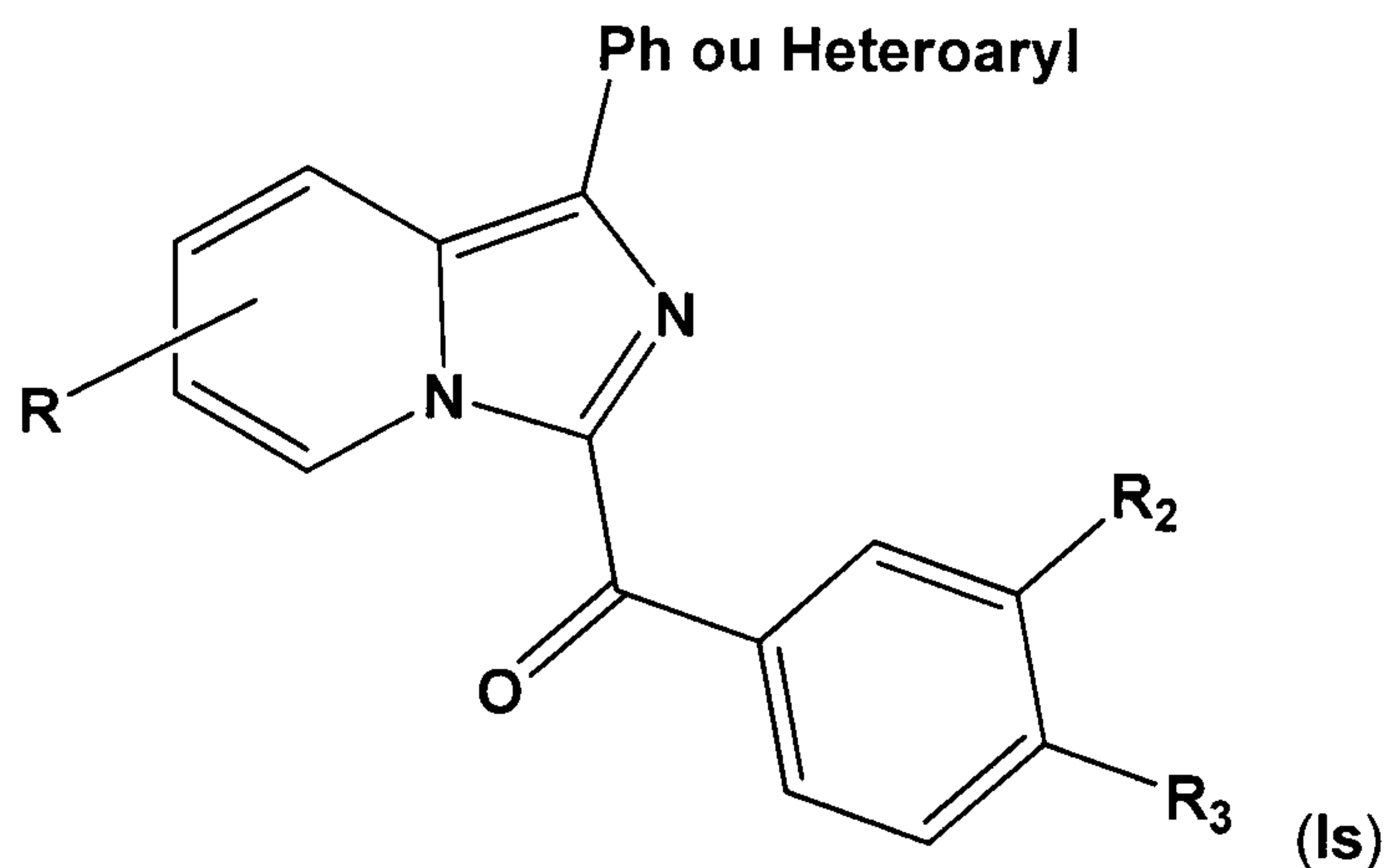
dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule Ik ci-dessus définis et où Alkyl est Alk tel que défini dans le composé de formule I à la revendication 1,

les composés de formule In ci-dessus définis étant eux-même éventuellement soumis à une réaction de saponification pour obtenir les composés de formule Io:



dans laquelle R, R₂ et R₃ sont tels que définis dans les composés de formule Ik ci-dessus définis,

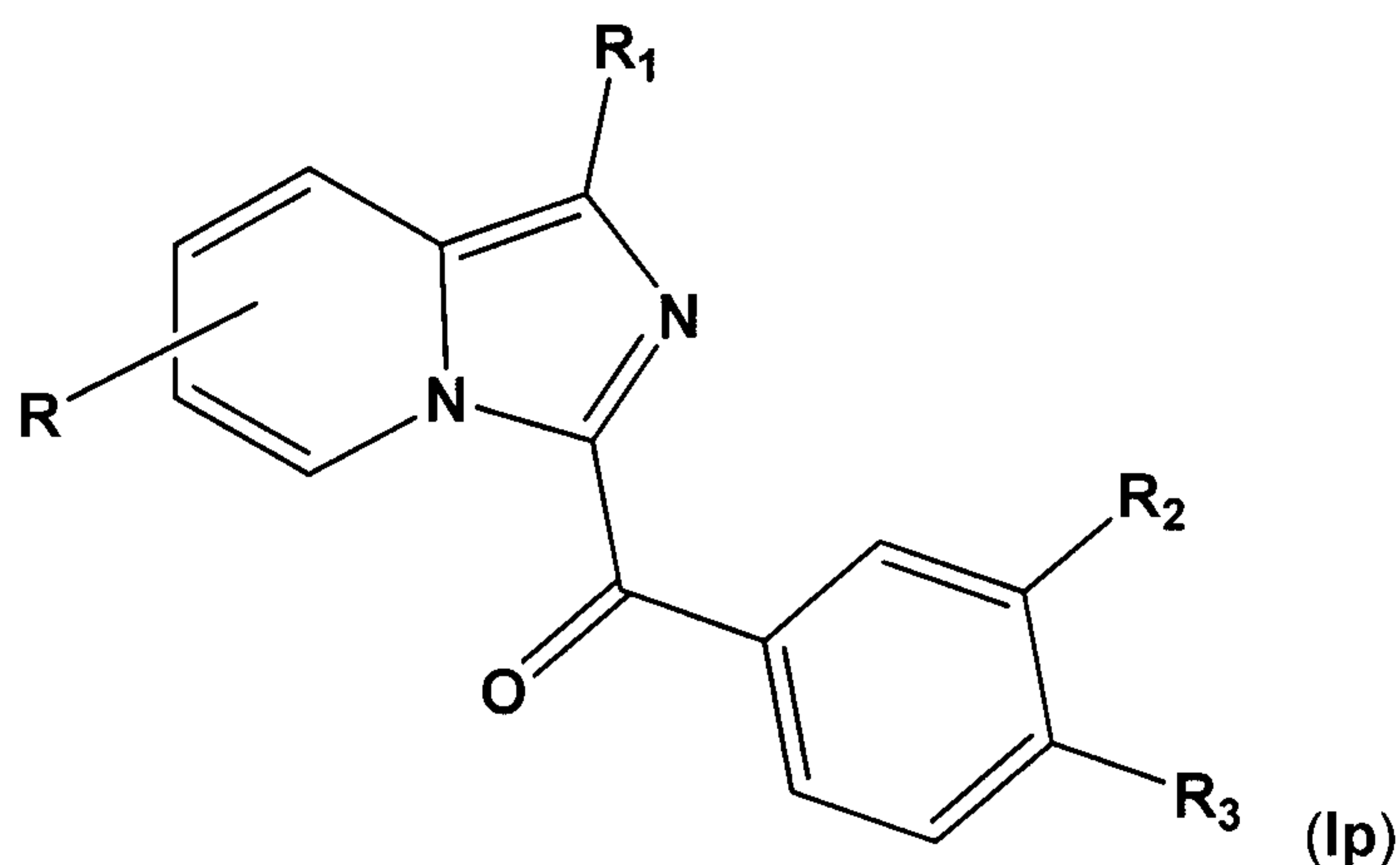
c) soit à une réaction de Suzuki, avec des dérivés phénylboroniques ou hétéroarylboroniques pour obtenir des composés de formule Is:



dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés **Ik** ci-dessus définis, Ph est tel que défini dans le composé de formule **I** défini à la revendication 1 ou Heteroaryl représente un hétéroaryle tel que défini dans le composé de formule **I** défini à la revendication 1;

OU

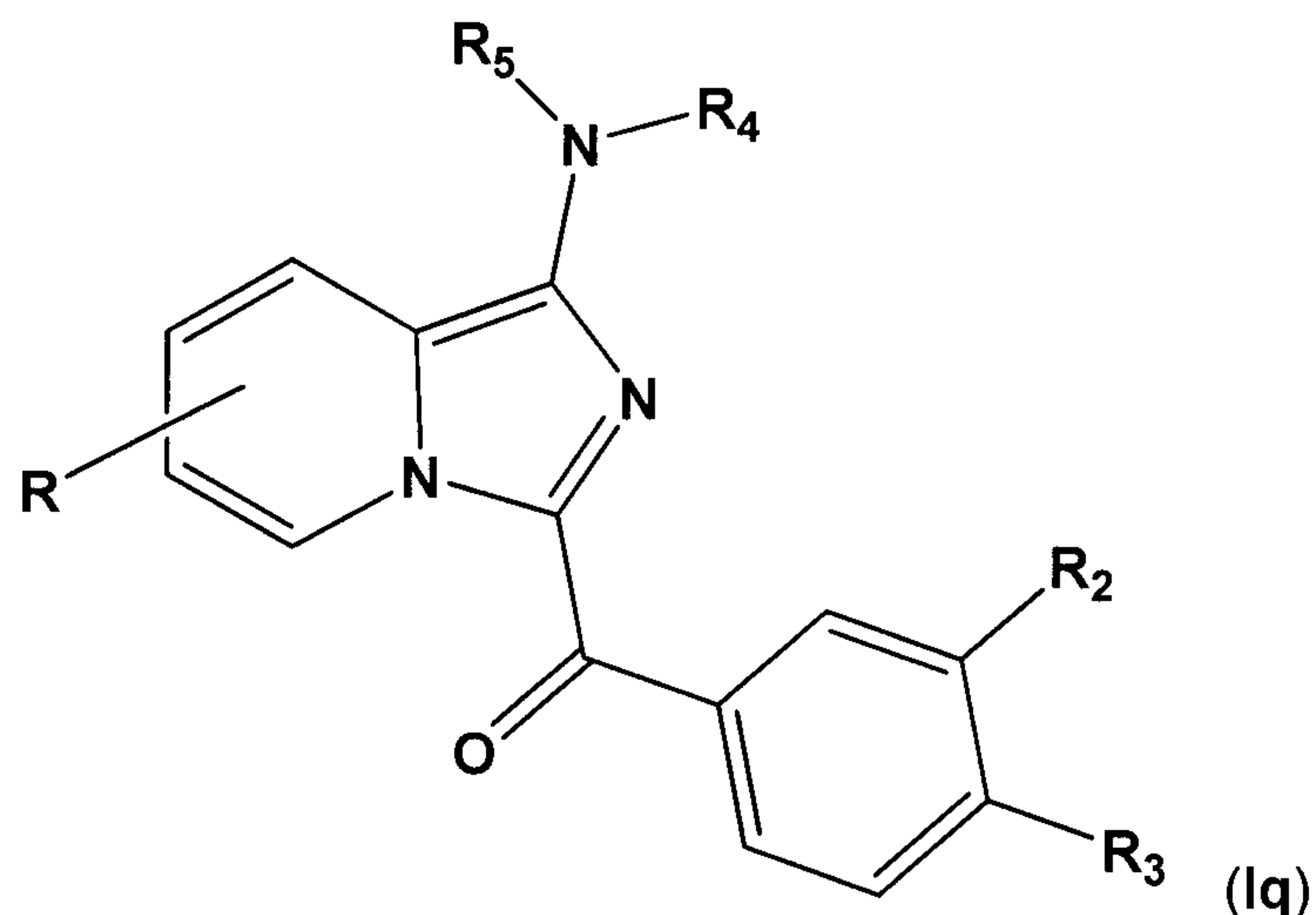
D) on soumet les composés de formule **Ij** ci-dessus définis, dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés **li** ci-dessus définis, à une réaction d'acylation ou de sulfonylation, pour obtenir des composés de formule **Ip** :



dans laquelle R , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Ij** ci-dessus définis et R_1 représente un radical $-NHCOAlk$, $-NHCO_2Alk$, $-NHCO_2Ph$, $-NHCO_2Alk$, $-NHCO_2Ph$ ou $-NHCO_2CF_3$, dans lesquels Alk et Ph sont tels que définis dans le composé de formule **I** défini à la revendication 1,

les composés de formule **Ip** ci-dessus définis dans laquelle R_1 représente un radical $-NHCO_2CF_3$ étant eux-mêmes éventuellement soumis à une réaction d'alkylation puis de déprotection, éventuellement suivie d'une autre réaction d'alkylation, pour obtenir des composés de formule **Iq**:

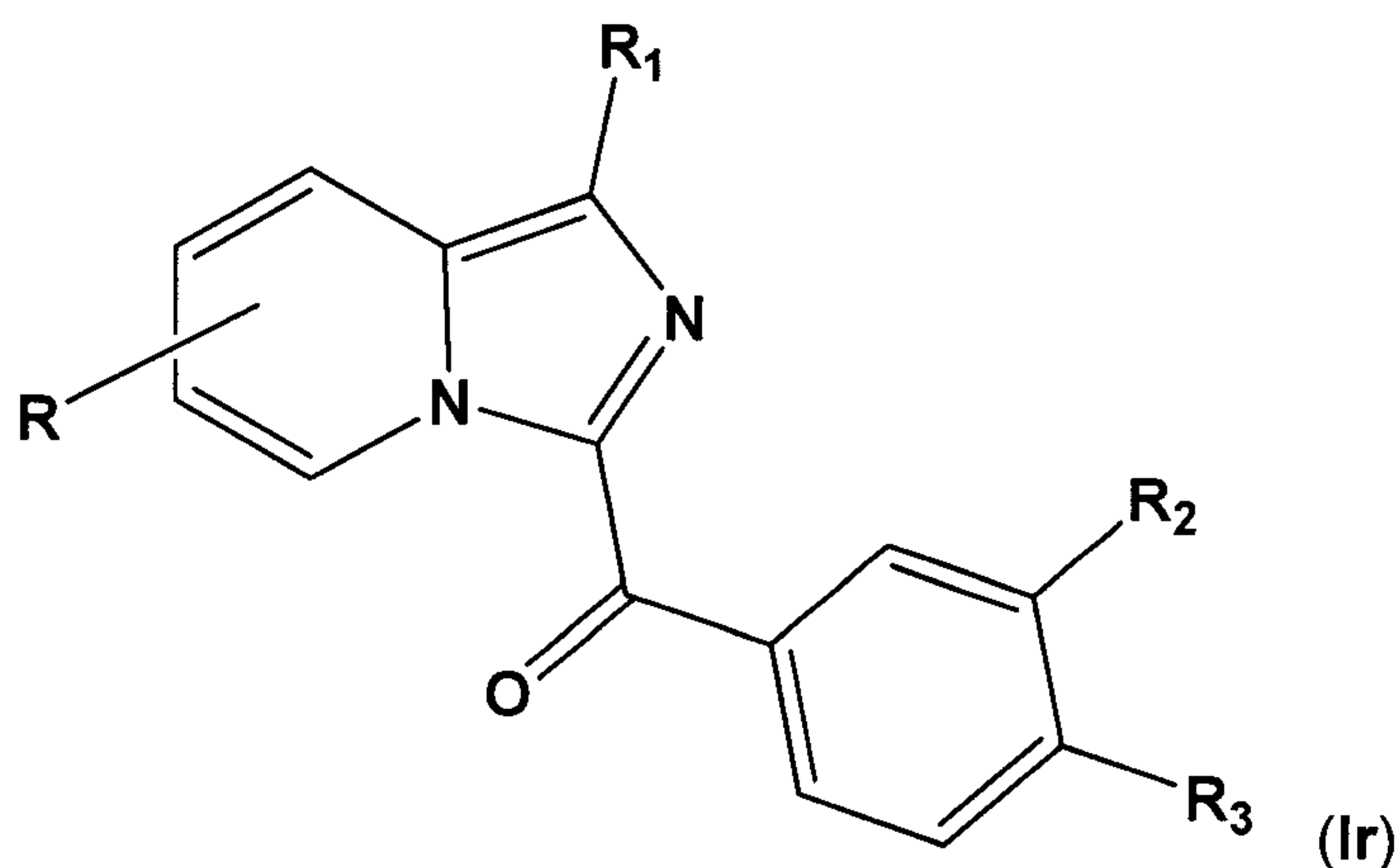
99



dans laquelle R, R₂, R₃ sont tels que définis dans les composés de formule Ij et R₄ et R₅ sont tels que définis dans le composé de formule I défini à la revendication 1;

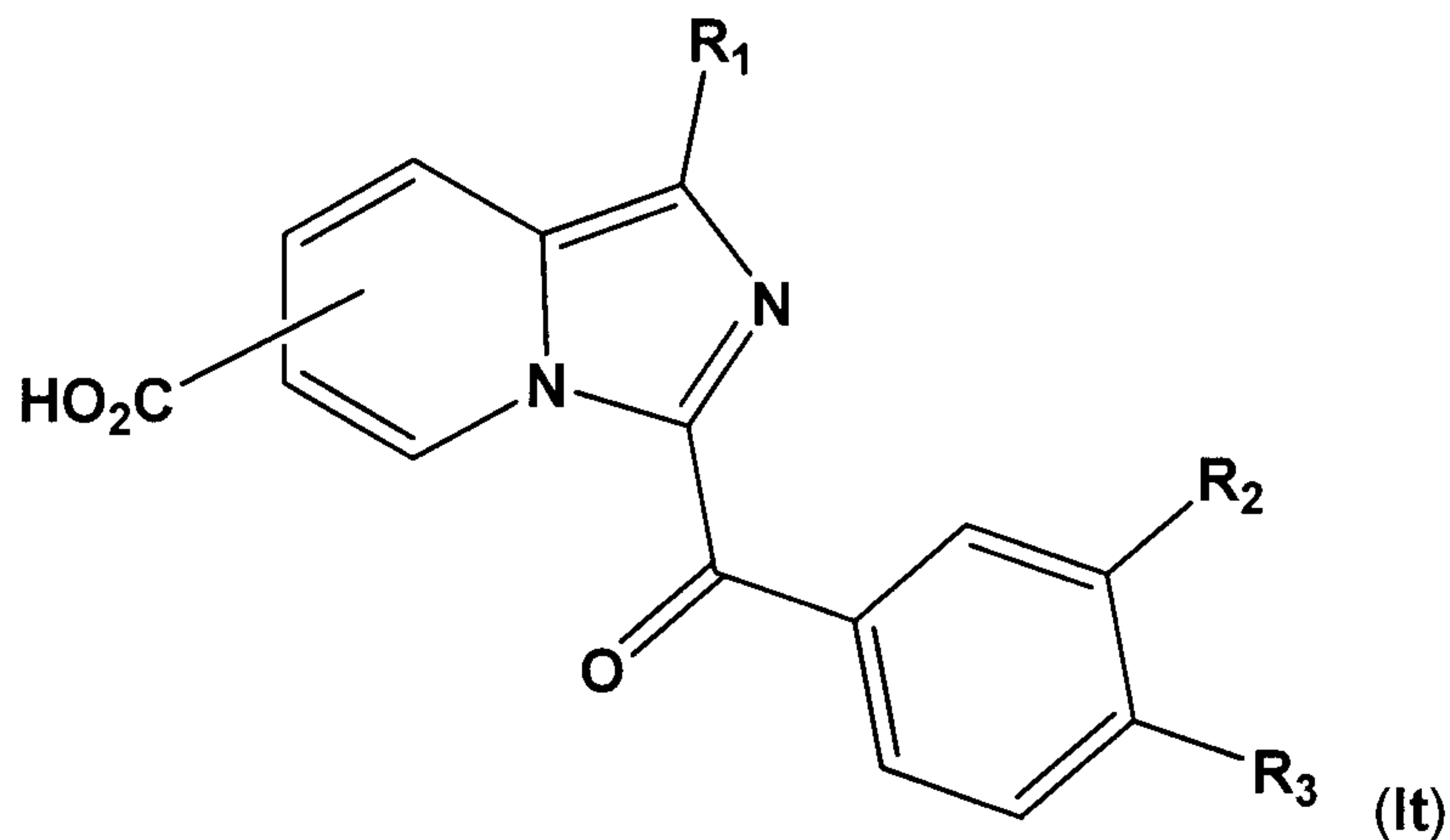
OU

E) on soumet des composés de formule Ir:



dans laquelle R représente un radical —CO₂R₆ où R₆ représente un radical Alk, R₁ est tel que défini dans le composé de formule Id ci-dessus défini, R₂ et R₃ représentent un radical de formule —NR₄R₅, —NHCOAlk, —NHCO₂Alk ou —NHSO₂Alk, et Alk, R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1, à une réaction d'hydrolyse acide ou basique pour obtenir des composés de formule It:

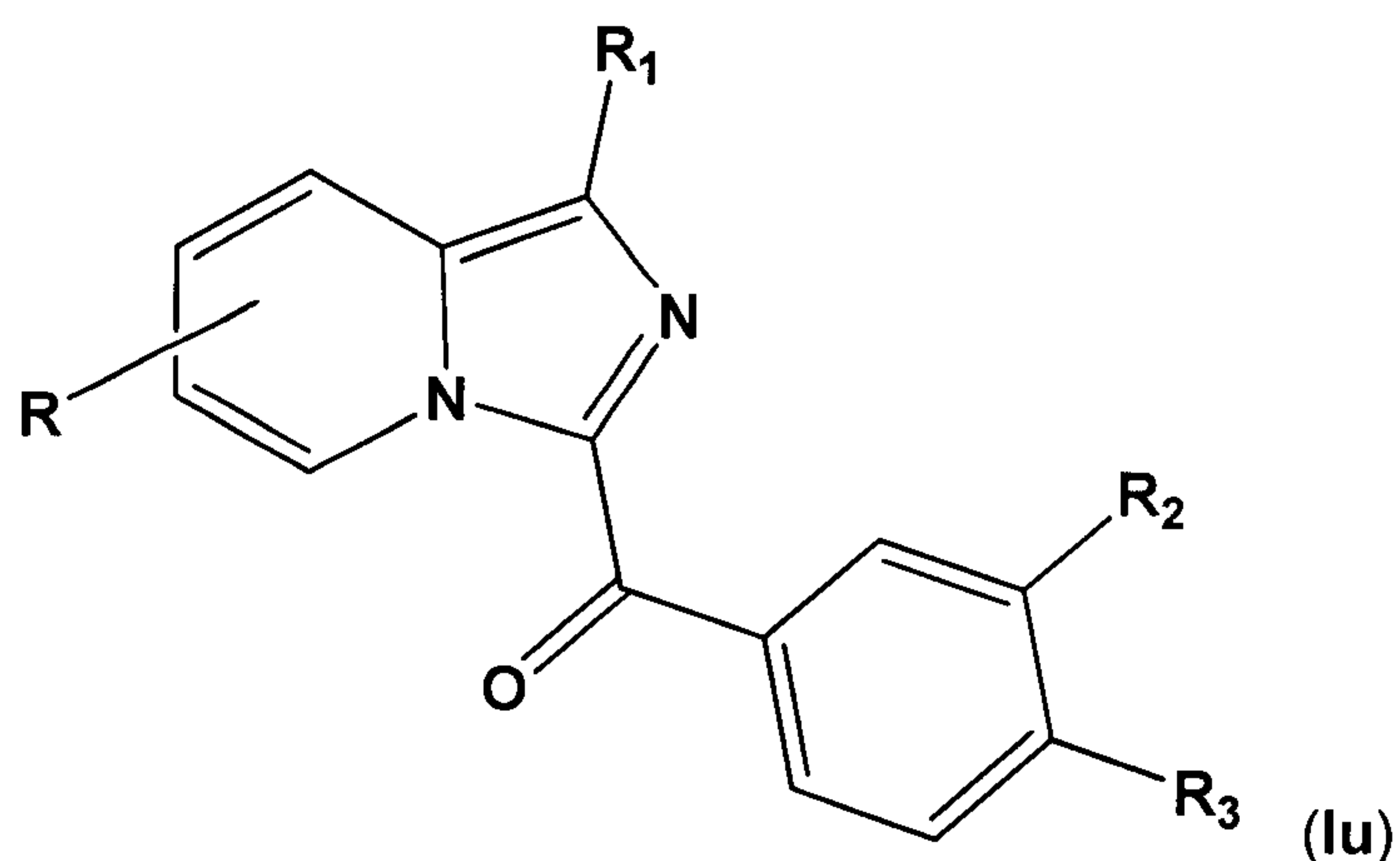
100



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Ir** ci-dessus définis et R représente un radical $-\text{COOH}$,

les composés de formule **It** ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis:

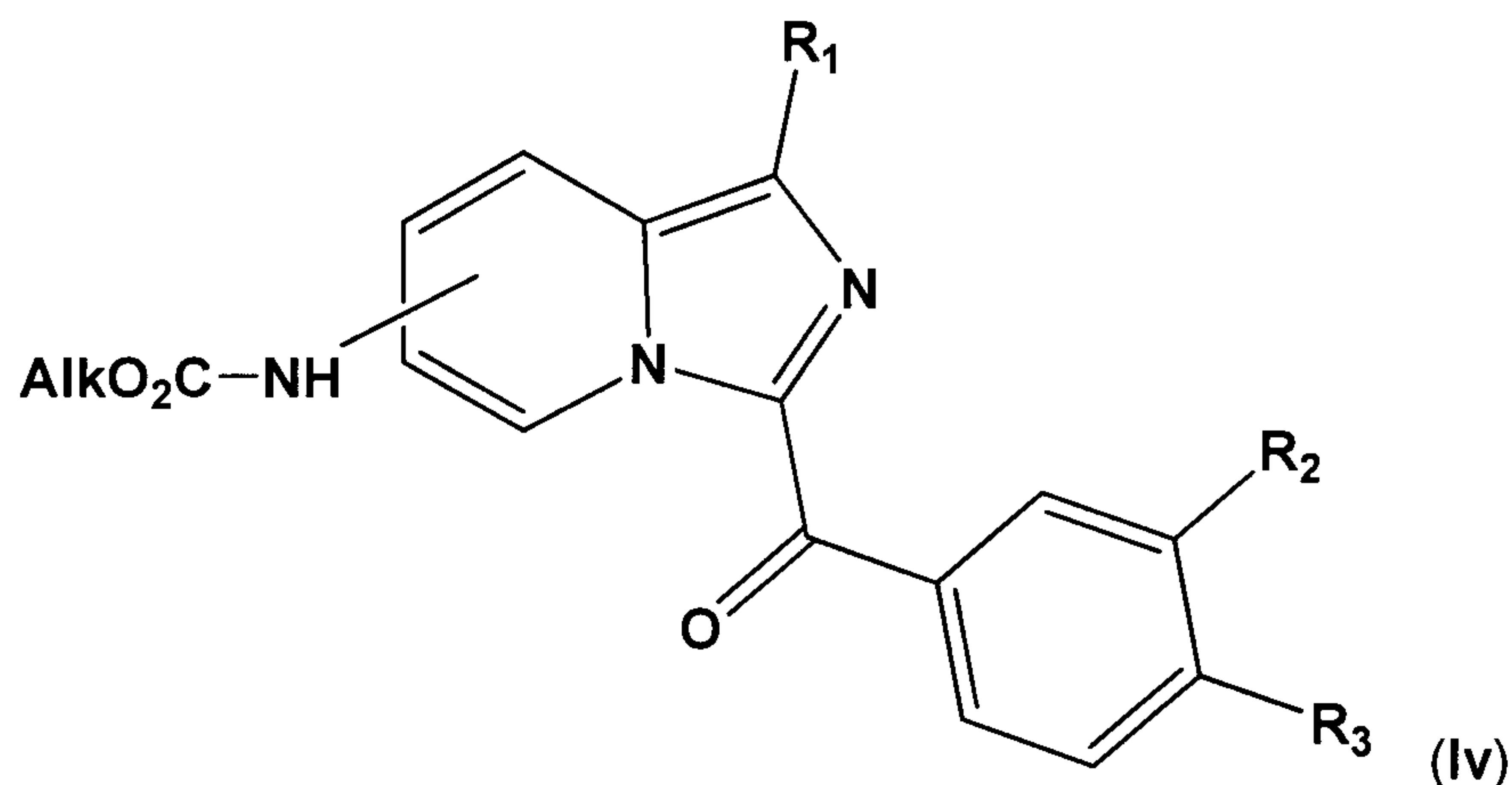
a) soit à une réaction de couplage après activation de la fonction carboxy, en présence d'une base, puis ajout d'une amine de formule HNR_4R_5 ou $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$, où Alk , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et m sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir des composés de formule **Iu**:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **It** ci-dessus définis, et R représente un radical $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ ou un radical $\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{R}_6$ dans lequel R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et m sont tels que définis à la revendication 1,

et lorsque R est un radical $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$ où R_6 représente un radical Alk tel que défini selon la revendication 1 et R_7 et m sont tels que définis à la revendication 1, ces composés sont éventuellement saponifiés pour obtenir les composés de formule Iu ci-dessus définis où R est un radical $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$ où R_6 représente un atome d'hydrogène et R_1 , R_2 , R_3 , R_7 et m sont tels que définis précédemment,

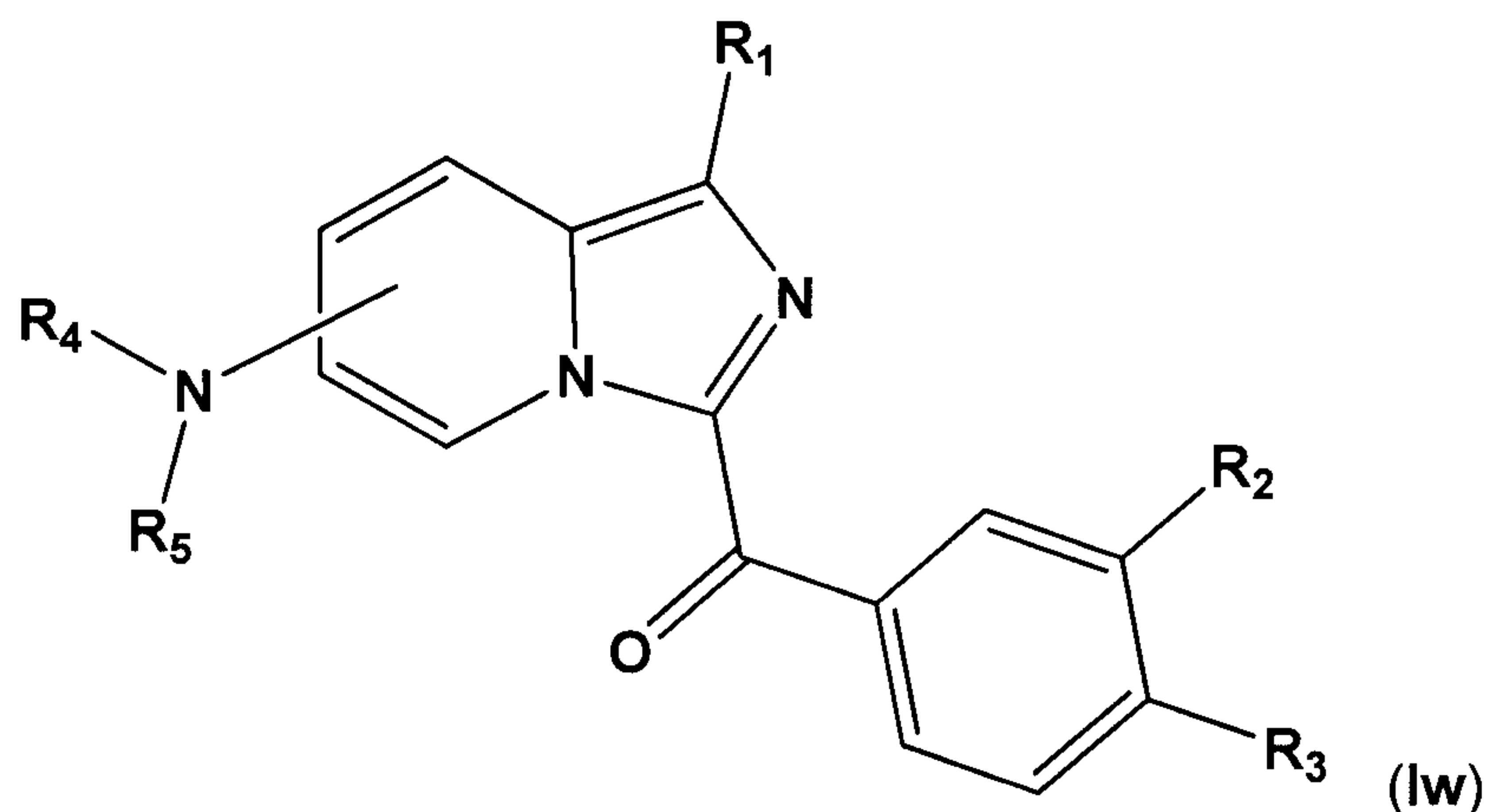
b) soit être soumis à un réarrangement de Curtius, par action de diphénylphosphorylazide en présence de triéthylamine à reflux dans un solvant inerte puis ajout d'un alcool de formule $\text{Alk}-\text{OH}$ où Alk est tel que défini à la revendication 1, pour obtenir des composés de formule Iv:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule It ci-dessus définis où Alk est tel que défini à la revendication 1,

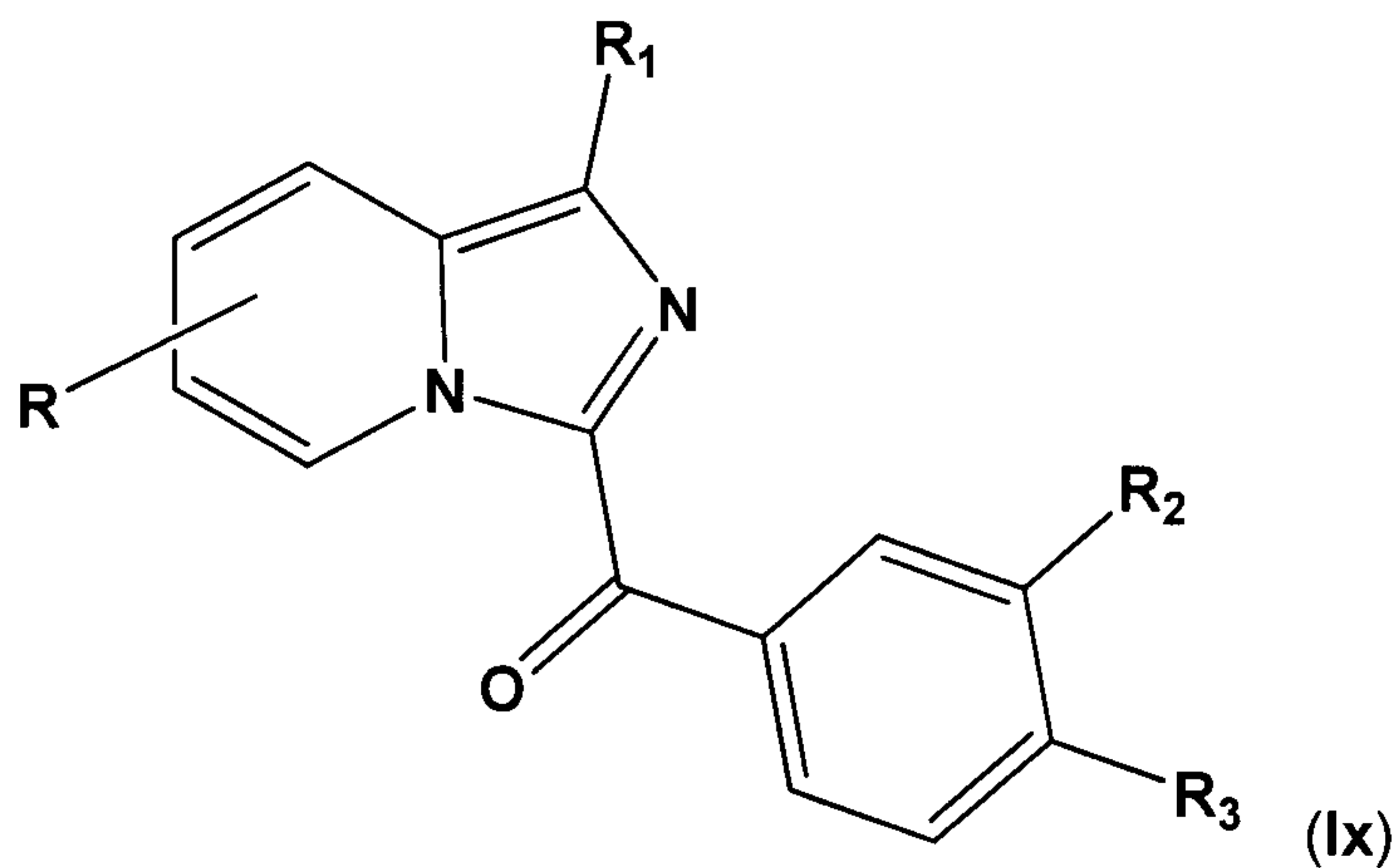
les composés de formule Iv ci-dessus définis dans lesquels Alk représente un radical -tBu, étant ensuite éventuellement conduit aux composés de formule Iw, dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule Iv ci-dessus définis et R_4 et R_5 sont tels que définis dans le composé de formule I défini à la revendication 1:

102



- par déprotection en milieu acide on obtient les composés de formule **Iw** ci-dessus définis où R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène,
- par alkylation suivi d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation on obtient les composés de formule **Iw** ci-dessus définis où R représente un radical $-NR_4R_5$ dans lequel R_4 et R_5 sont tels que définis à la revendication 1,

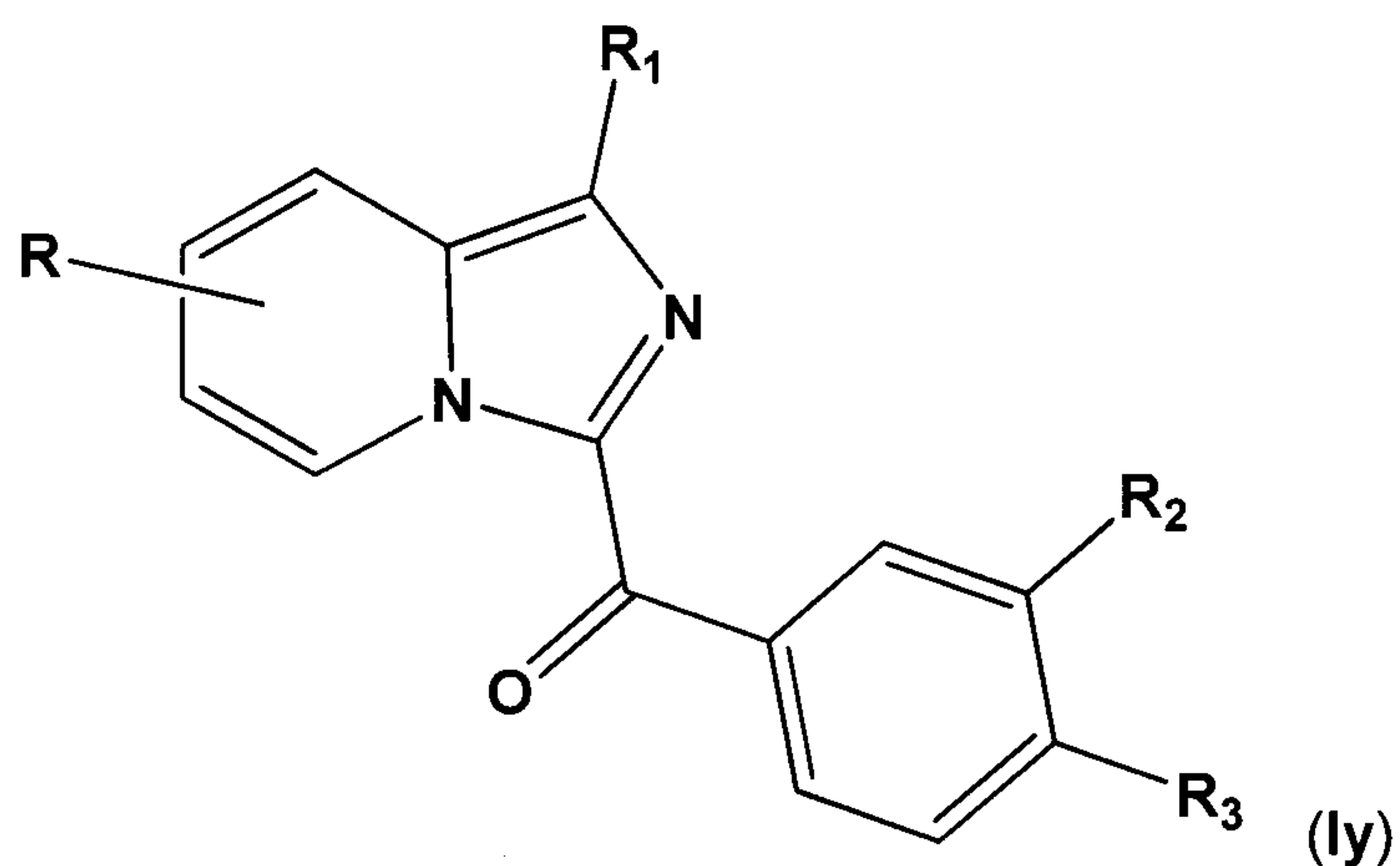
les composés de formule **Iw** ci-dessus définis où R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène étant éventuellement soit acylés, soit sulfonylés pour obtenir des composés de formule **Ix**:



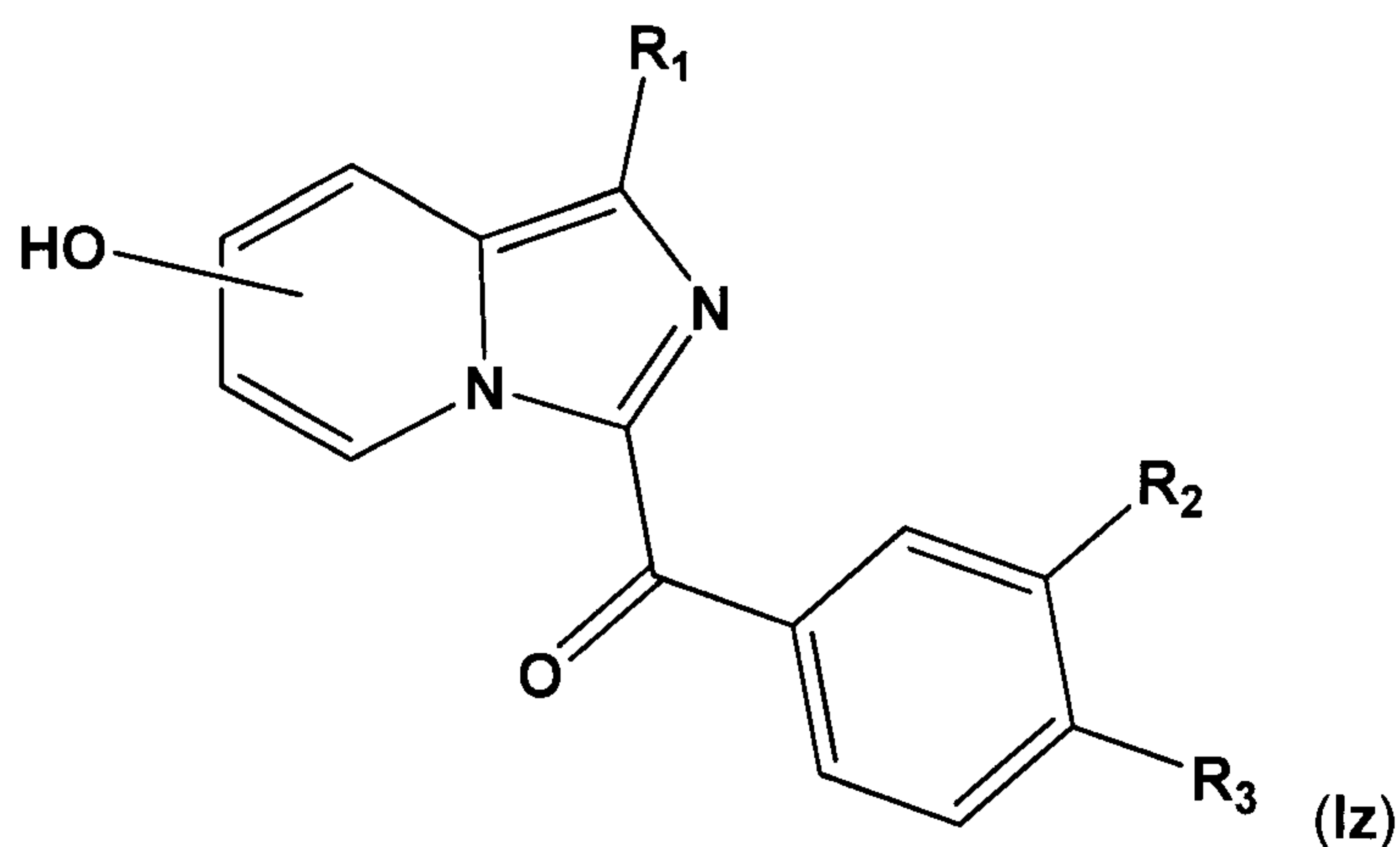
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans le composé de formule **Iw** ci-dessus définis et R représente un radical —NHCOAlk ou $\text{—NHSO}_2\text{Alk}$ dans lesquels Alk est tel que défini à la revendication 1;

OU

F) on soumet des composés de formule **Iy** :

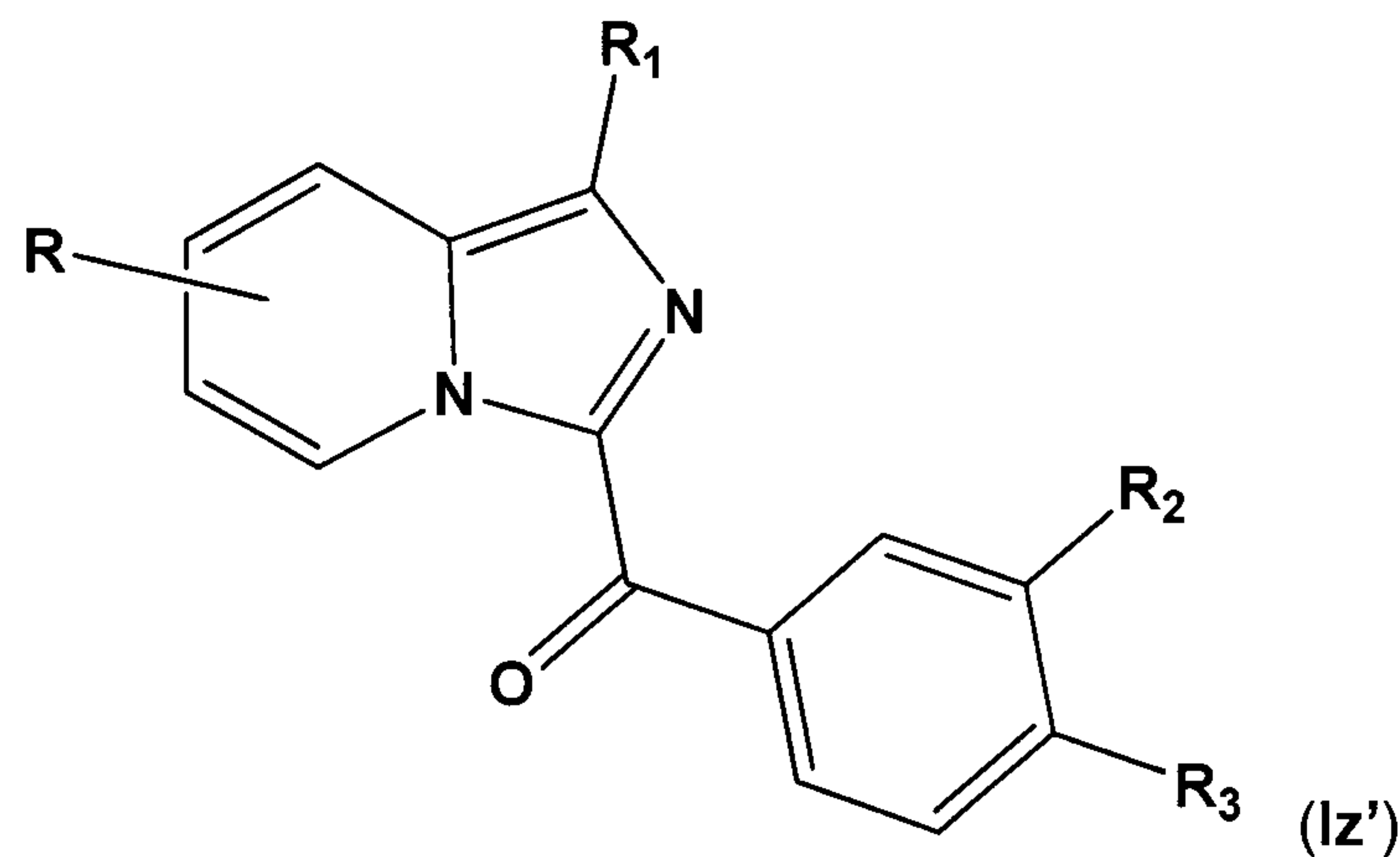


dans laquelle R représente un radical —Obenzyl et R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans le composé de formule **I** défini à la revendication 1, à une réaction de débenzylation, dans un solvant protique, en présence de palladium sur charbon, pour obtenir des composés de formule **Iz**:



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Iy** ci-dessus définis, et lorsque R_2 ou R_3 représente une fonction nitro on obtient, par une réaction de réduction, les composés de formule **Id** ci-dessus définis dans laquelle R_2 ou R_3 représente un radical NH_2 et R_1 représente un atome d'hydrogène,

les composés de formule **Iz** ci-dessus définis étant ensuite éventuellement soumis à une réaction de O-alkylation sélective par action à température ambiante d'un halogénure d'alkyle dans un solvant polaire, en présence d'un carbonate alcalin, pour obtenir des composés de formule **Iz'**

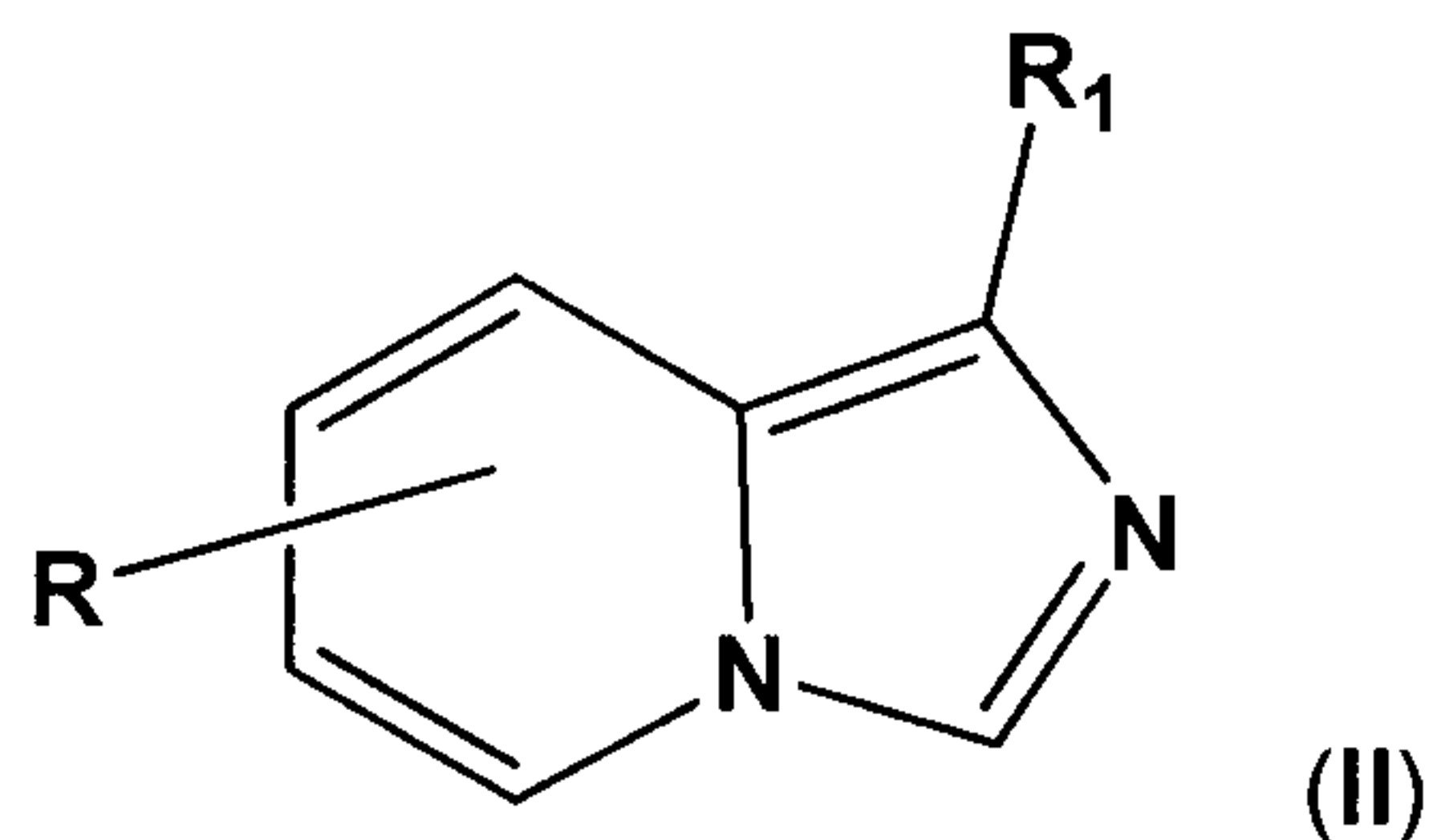


dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Iz** ci-dessus définis et R représente un radical $-O-Alk$, $-O-(CH_2)_n-Ph$, $-O-Alk-NR_4R_5$ ou $-O-Alk-CO_2R_6$ où Alk , n , Ph , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis à la revendication 1,

et lorsque R est un radical $-O-Alk-COOR_6$, où R_6 représente un radical Alk tel que défini dans le composé de formule **I** défini à la revendication 1, ces composés sont éventuellement saponifiés pour obtenir les composés de formule **Iz'** ci-dessus définis où R est un radical $-O-Alk-COOR_6$, où R_6 représente un atome d'hydrogène et R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis dans les composés de formule **Iz** ci-dessus définis,

les composés de formule Ia, Ib, Id, le, If, Ig, Ih, li, lj, lk, lm, ln, lo, lp, lq, lr, ls, lt, lu, lv, lw, lx, ly, lz et lz' forment l'ensemble des composés de formule I.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que dans le composé de formule II:



dans laquelle R est tel que défini dans le composé de formule I selon la revendication 8, mais R est différent d'un radical hydroxy, un radical carboxy, un radical $\text{—NR}_4\text{R}_5$ où R_4 et R_5 sont tels que définis à la revendication 8, un radical $\text{—NR}_6\text{—CO}_2\text{—Alk}$, avec R_6 représentant un atome d'hydrogène et Alk un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, ou un radical $\text{—CONR}_4\text{R}_5$ où R_4 et R_5 sont tels que définis à la revendication 8.

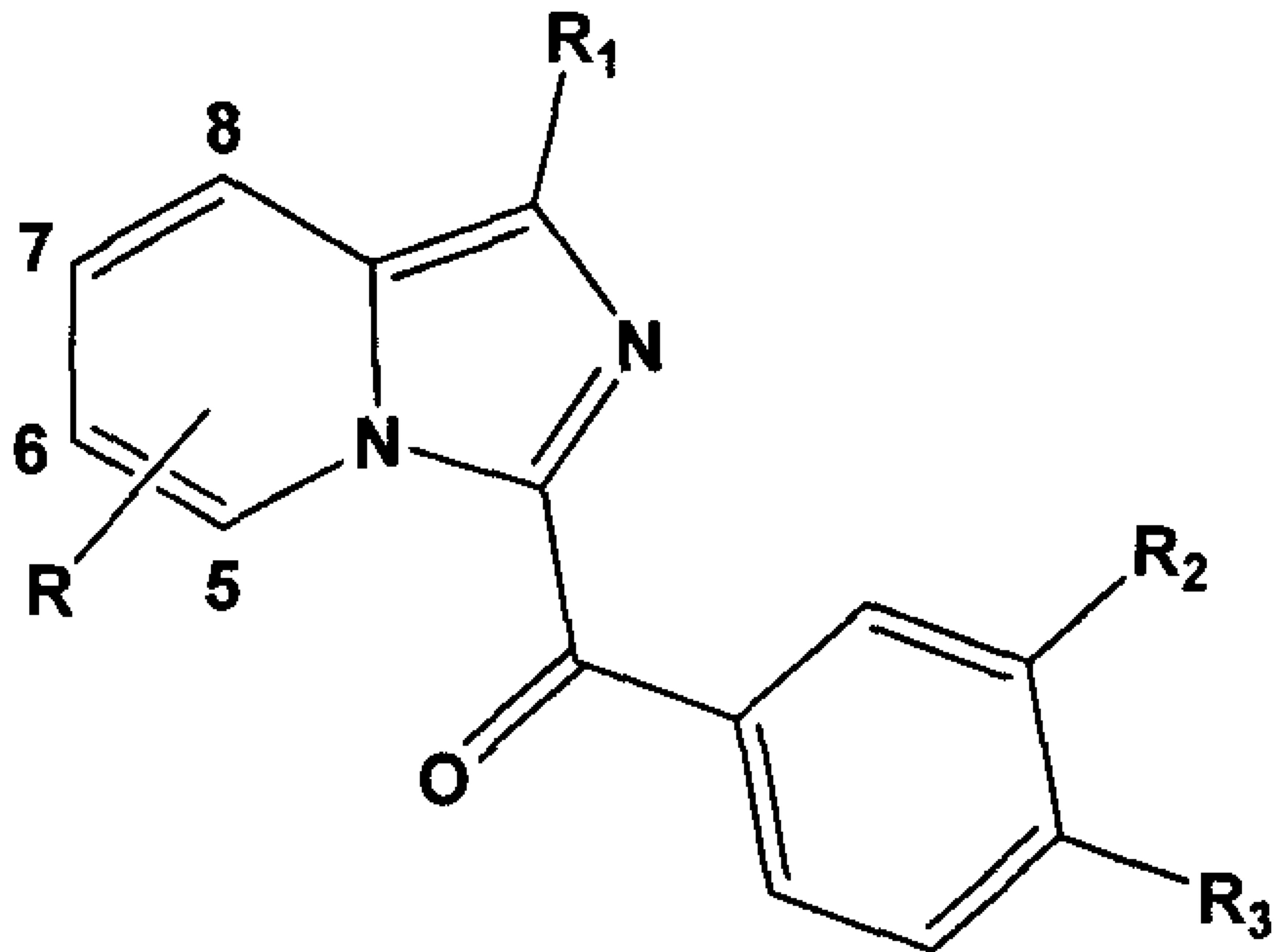
10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que lorsque R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome, ledit autre hétéroatome est l'oxygène.

11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule I tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

12. Utilisation d'un composé de formule I tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies nécessitant une modulation des FGF's.

13. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers.
14. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des carcinomes ayant un degré de vascularisation important.
15. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des carcinomes de poumon, sein, prostate ou œsophage.
16. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers induisant des métastases.
17. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du cancer du colon ou du cancer de l'estomac.
18. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, ou des leucémies.
19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 13 à 18, caractérisée en ce que le composé de formule I est en outre associé avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) anticancéreux et/ou avec une radiothérapie.
20. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies cardiovasculaires, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète.
21. Utilisation selon la revendication 20, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies cardiovasculaires choisies dans le groupe constitué par l'athérosclérose et la resténose post angioplastie.

22. Utilisation selon la revendication 20, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies des rétinopathies diabétiques.
23. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies inflammatoires chroniques.
24. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'arthrite rhumatoïde ou des IBD.
25. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'ostéoarthrite, des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) ou des TD (Thanatophoric dysplasia).
26. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité.
27. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dégénérescence maculaire.
28. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).



(I)