

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



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

PCT

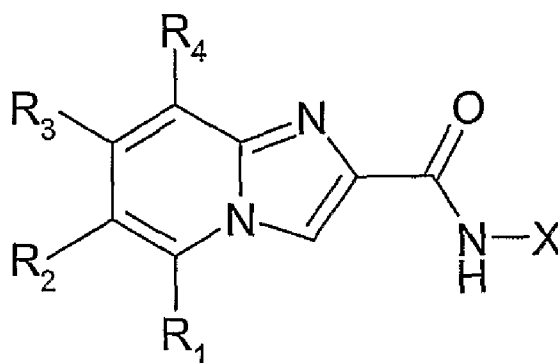
(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/106749 A2

- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 233/74 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001834
- (22) Date de dépôt international :
31 décembre 2008 (31.12.2008)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0800003 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (74) Mandataire : GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

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

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



(I)

(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) in which: X is a heterocyclic group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₁-C₆) alkyl group, a NRaRb group; R₂ is a hydrogen atom, an optionally substituted (C₁-C₆) alkyl group, an optionally substituted (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₂-C₆) alkenyl group, a (C₂-C₆) alkynyl group, a -CO-R₅ group, a CO-NR₆R₇ group, a -CO-O-R₈ group, a -NR₉-CO-R₁₀ group, a -NR₁₁R₁₂ group, -N=CH-NRaRb group, a halogen atom, a cyano, nitro, hydroxyiminoalkyl, alkoxyiminoalkyl group, a (C₁-C₆) alkylthio group, a (C₁-C₆) alkylsulphinyl group, a (C₁-C₆)alkylsulphonyl group, a ((C₁ C₆)alkyl)₃silyléthynyl group, a -SO₂-NR₉R₁₀ group, an optionally substituted phenyl group; R₃ is a hydrogen atom, a (C₂-C₆) alkyl group, a (C₁-C₆) alkoxy group or a halogen atom; R₄ is a hydrogen atom, a (C₁-C₄) alkyl group, a (C₁-C₄) alkoxy group or a fluorine atom; said compounds being in the state of a base or an addition salt to an acid. The invention can be used in therapeutics.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



WO 2009/106749 A2



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

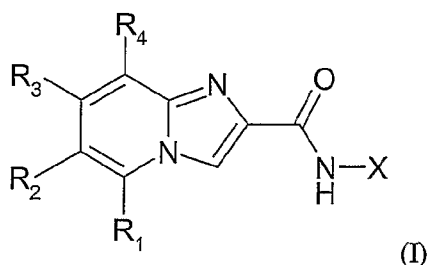
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

Composés de formule (I) dans laquelle : X représente un groupe hétérocyclique; R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₂-C₆)alkyle), un groupe NRaRb; R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué, un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué, un groupe (C₂-C₆)alcényle, un groupe (C₂-C₆)alcynyle, un groupe -CO-R₅, un groupe -CO-NR₆R₇, un groupe -CO-O-R₈, un groupe -NR₉-CO-R₁₀, un groupe -NR₁₁R₁₂, un groupe -N=CH-NRaRb, un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkylthio, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyle, un groupe ((C₁-C₆)alkyl)₃silylethynyle, un groupe -SO₂-NR₉R₁₀, un groupe phényle éventuellement substitué; R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂-C₆)alkyle un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène; R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique.

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

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

La présente invention a pour objet les composés de formule (I)



10 dans laquelle :

X représente un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, cyano, oxydo, COOR_s, les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

15 R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₂-C₆)alkyle, un groupe NRaRb; les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs halogène, hydroxy, amino, ou groupe (C₁-C₆)alcoxy ;

R₂ représente l'un des groupes suivants :

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

- . un groupe $-NR_{11}R_{12}$,
- . un groupe $-N=CH-NRaRb$,
- . un atome d'halogène,
- . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle
- 5 . un groupe (C_1-C_6) alkylthio,
- . un groupe (C_1-C_6) alkylsulfinyle,
- . un groupe (C_1-C_6) alkylsulfonyle,
- . un groupe $((C_1-C_6)alkyl)_3$ silyléthynyle,
- . un groupe $-SO_2-NR_9R_{10}$,
- 10 . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C_1-C_6) alcoxy, cyano, $NRaRb$, $-CO-R_5$, $-CO-NR_6R_7$, $-CO-O-R_8$, un groupe (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou $NRaRb$;
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_2-C_6) alkyle un groupe (C_1-C_6) alcoxy ou un
- 15 atome d'halogène ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ou un atome de fluor ;
- R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
- R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle
- 20 ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- R_8 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
- 25 R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un groupe (C_1-C_6) alcoxy, un groupe $NRaRb$ ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons ;
- Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C_1-C_6) alkyle ou forment avec l'atome
- 30 d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, N ;
- à l'exception des composés :
- N*-(quinolin-7-yl)-6-trifluorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 6-Chloro-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 35 6-Chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-Chloro-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;

- 6-Chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(benzothiazol-2-yl)-6-Chloro-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
6-Chloro-*N*-(1H-indol-6-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(thiazol-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
5 *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
5-({[imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl} amino)-3-méthyl-2-thiophène carboxylate d'éthyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

On connaît les composés : 6-chloro-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Database accession n° 951981-37-6), 6-chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (n° 951970-82-4), *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (n° 951998-58-6), 6-chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (n° 951986-51-9), *N*-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (n° 951957-74-7), 6-chloro-*N*-(1H-indol-6-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (n° 951998-76-8), *N*-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (n° 796099-87-1), *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (n° 793689-28-8), 5-({[imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl} amino)-3-méthyl-2-thiophène carboxylate d'éthyle (n° 554403-94-0), pour lesquels aucune activité pharmacologique ou thérapeutique n'est présumée. Ces composés
20 sont spécifiquement exclus de la formule générale (I) selon la présente invention.

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

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

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de
30 formule (I) font également partie de l'invention.

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

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

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;

- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un groupe alkyle saturé linéaire, ramifié ou cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyl etc ;
- 5 - un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthylniques ;
- 10 - un groupe hétérocyclique : un groupe mono ou bicyclique comportant de 5 à 10 atomes dont de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, ce groupe cyclique est aromatique, insaturé ou partiellement insaturé ou oxydé et est relié par l'atome de carbone. A titre d'exemples de groupes hétérocycles, on peut citer : pyrrole, furanne, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tétrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine,
- 15 pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine, furofuranne, thiénothiophène, pyrrolopyrrole, pyrroloimidazole, pyrrolopyrazole, pyrrolotriazole, imidazoimidazole, imidazopyrazole, furopyrrole, furoimidazole, furopyrazole, furotriazole, pyrrolo-oxazole, imidazo-oxazole, pyrazolo-oxazole, furo-oxazole, oxazolo-oxazole, oxazoloisoxazole, pyrrolo-isoxazole, imidazo-isoxazole, pyrazolo-isoxazole, isoxazolo-isoxazole, furo-isoxazole, isoxazolo-
- 20 oxadiazole, pyrrolo-oxadiazole, furo-oxadiazole, isoxazolo-oxadiazole, thiéno-pyrrole, thiénoimidazole, thiéno-pyrazole, thiéno-triazole, pyrrolo-thiazole, imidazo-thiazole, pyrazolo-thiazole, triazolo-thiazole, furo-thiazole, oxazolo-thiazole, oxazoloisothiazole,, pyrrolo-isothiazole, imidazo-isothiazole, pyrazolo-isothiazole, isoxazolo-isothiazole, furo-isothiazole, pyrrolo-thiadiazole, imidazo-thiadiazole, furo-thiadiazole, isoxazolo-thiadiazole, oxazolo-
- 25 thiadiazole, isothiazolo-thiadiazole, indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuranne, isobenzofuranne, benzothiophène, benzo[c]thiophène, pyrrolopyridine, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tetrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, pyrrolo-triazine,
- 30 furopyridine, fuopyrimidine, fuopyrazine, fuopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, oxadiazolopyridine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thiéno-pyridine, thiéno-pyrimidine, thiéno-pyrazine, thiéno-pyridazine, thiéno-triazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine,
- 35 thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine,

benzodioxole, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, naphthyridine, benzotriazine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, pyridotriazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine, pyrimidopyridazine, pyrazinopyrazine, pyrazinopyridazine, pyrazinotriazine, pyridazinopyridazine ; ces groupes pouvant être partiellement insaturés.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule (I), pour lesquels X, R₁ à R₄ sont tels que définis précédemment, et au moins l'un des R₁, R₂, R₃ et R₄ est différent d'un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, à l'exception du *N*-(quinolin-7-yl)-6-trifluorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, et à l'exception des composés pour lesquels R₂ est un atome de chlore et X est choisi parmi un radical thiazol-2-yl, 5-méthylpyridin-2-yl, 6-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, et benzothiazol-2-yl.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un premier groupe de composés de formule (I), pour lesquels : X représente un groupe hétérocyclique ce groupe étant éventuellement partiellement saturé ou oxydé et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ; R₁, R₂, R₃ et R₄ étant tels que définis dans la formule générale (I) ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ;

à l'exception des composés :
6-chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
6-chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ; et
N-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un second groupe de composés de formule (I), pour lesquels : X représente un groupe thiazole, isothiazole, thiophène, pyrazole, thiadiazole, isoxazole, tétrazole, pyridine, pyrazine, ces groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant

éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

R₁, R₂, R₃ et R₄ étant tels que définis dans la formule générale (I) ;

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

5 à l'exception des composés :

6-chloro-N-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ; et

6-chloro-N-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un troisième

10 groupe de composés de formule (I), pour lesquels :

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'halogène,

. un groupe phényle substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle lui-même substitué par un

15 hydroxy,

. un groupe (C₁-C₆)alkyle,

. un groupe NR₁₁R₁₂ dans lequel R₁₁ et R₁₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

X étant tel que défini dans la formule générale (I) ;

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

20 à l'exception des composés :

6-chloro-N-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ;

N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ;

6-chloro-N-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ; et

N-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

25

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

X représente un groupe thiazole, isothiazole, thiophène, pyrazole, thiadiazole, isoxazole, tétrazole, pyridine, pyrazine, ces groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et

30 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant

éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

35 R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'halogène,

- . un groupe phényle substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle lui-même substitué par un hydroxy,
 - . un groupe (C₁-C₆)alkyle,
 - . un groupe NR₁₁R₁₂ dans lequel R₁₁ et R₁₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- 5 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ;
à l'exception des composés :
- 6-chloro-N-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ; et
 - 6-chloro-N-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

- 10 Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un cinquième groupe de composés de formule (I) pour lesquels :
- X représente un groupe thiazole, isothiazole, thiophène, pyrazole, thiadiazole, isozaxole, tétrazole, pyridine, pyrazine, les groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes cyano, méthyle, halogène, CO₂Me ou CF₃;
- 15 R₁, R₃, et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;
R₂ représente un halogène ou un phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle, ou un groupe méthyle, ou un groupe N-diméthyle ;
à l'exclusion des composés pour lesquels R₂ est un atome de chlore et X est un radical thiazol-2-yl ou 5-méthylpyridin-2-yl ;
- 20 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

- Selon encore un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un sixième groupe de composés de formule (I) pour lesquels :
- X représente un groupe thiazole, imidazole, pyridine, pyrazine, benzothiazole, benzodioxole,
- 25 pyrazole, isozaxole, thiophène, tétrazole, thiadiazole, isothiazole, ces groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes cyano, méthyle, halogène, CO₂Me ou CF₃;
- R₁, R₃, et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;
R₂ représente un atome d'halogène ou un groupe phényle substitué par un groupe
- 30 hydroxyméthyle, ou un groupe méthyle, ou un groupe N-diméthyle,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,
à l'exception des composés :
- 6-chloro-N-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ;
 - N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ;
 - 35 6-chloro-N-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ; et
 - N-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

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

- 6-Bromo-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Chloro-*N*-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Chloro-*N*-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Chloro-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Bromo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Méthyl-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(4-cyanopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(4-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4-chloropyridin-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(6-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-fluoropyridin-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(5-fluoro-4-méthylpyridin-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4-chloropyridin-2-yl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(5-méthylisoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(4-méthyl-thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(thièn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(6-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 2-({[6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-1,3-thiazole-4-carboxylate de méthyle
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(5-méthylisoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(2-méthyl-2*H*-tétrazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(4-méthyl-thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(thién-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- N*-(4,5-dihydro-thiazol-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- N*-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1-oxidopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(3-méthylisothiazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(4-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- N*-(4-cyanopyridin-2-yl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-[4-(trifluorométhyl)-1,3-thiazol-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- N*-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(3-méthylisoxazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(3-fluoropyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(5-fluoro-4-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-[4-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(1-oxidopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 2-({[6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxylate de méthyle
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(3-méthylisothiazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Iodo-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

et leurs sels d'addition à un acide.

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

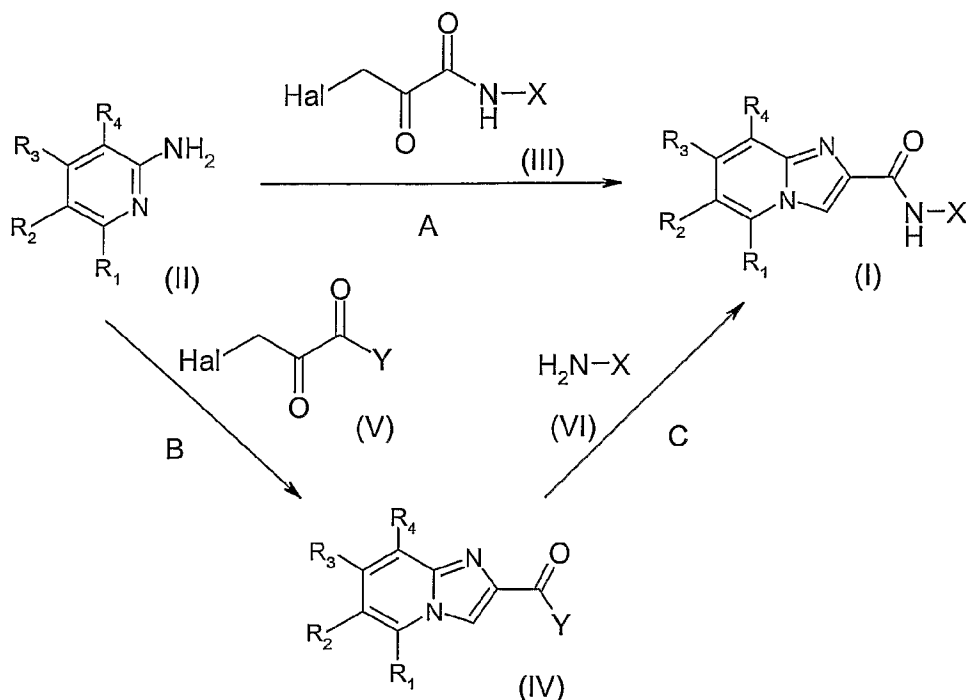


Schéma 1

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

15 La seconde voie de synthèse B, C consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés, de formule (IV) dans laquelle Y représente un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy avec une hétéroarylamine X-NH₂ (VI), dans laquelle X est défini comme précédemment, selon des méthodes connues de l'homme du métier. Ainsi l'acide peut être préalablement converti en l'un de ses dérivés réactifs tel que halogénure d'acide, anhydride, anhydride mixte ou ester activé puis mis en réaction avec l'amine (VI) en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou la pyridine, dans un solvant inerte tel que le THF, le DMF ou le dichlorométhane. Le couplage peut également être réalisé en présence d'un agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU dans les mêmes conditions sans isoler d'intermédiaire réactif. Alternativement on peut faire réagir l'amine

20

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

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

- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
- b) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'amidification de fonction amine,
- 15 d) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- e) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
- f) une réaction de transformation des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool par
réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
- g) une réaction de conversion des fonctions aldéhyde ou cétone en dérivé oxime,
- 20 h) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
- i) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
- j) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
- k) une réaction d'oléfination de fonction aldéhyde ou cétone en groupe alcényle,
- l) une réaction de deshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle,
- 25 m) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe
alcényle ou alkyle,
- n) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé organométallique tel qu'un dérivé du bore, de
l'étain ou du silicium avec un dérivé halogéné pour introduire un substituant alkyle, alcényle,
alcynyles ou aryle,
- 30 o) une réaction de réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire,
- p) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un groupe amino
secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation,
- q) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire en un groupe amidine,
- r) une réaction de protection des fonctions réactives,
- 35 s) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions
réactives protégées,

t) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

u) une réaction de dédoublement des formes racémiques en énantiomères,

lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères

5 possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, tautomères.

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

10 Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Exemple 1 : 6-Bromo-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (N°1 du tableau)

15 A une solution de 100 mg d'acide 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 1 mL de *N,N* diméthylformamide on ajoute 51 mg de 2-thiazolylamine, 211 mg d'hexafluorophosphate de 1-oxyde de 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium (HATU), 75 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) et 237 µl de diisopropyléthylamine. Le mélange
20 réactionnel est chauffé à 70°C pendant 16 heures, dilué par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est trituré avec du méthanol pour donner 106 mg de 6-bromo-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 2 : 6-Chloro-*N*-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (N°2 du tableau)

25 En opérant comme à l'exemple 1 en remplaçant la 2-thiazolylamine par la 3-pyridylamine, on obtient 73 mg de 6-chloro-*N*-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 3 : 6-Chloro-*N*-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (N°3 du tableau)

30 A une solution de 120 mg de 6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 61 mg de pyrazin-2-ylamine dans 1,2 mL de toluène refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 400 µL d'une

solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 16 heures. Après évaporation du toluène, le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique 0,1 N et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par de la saumure, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est
5 trituré avec de l'éther éthylique pour donner 115 mg de 6-chloro-*N*-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune.

Exemple 4 : 6-Chloro-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (N°4 du tableau)

En opérant comme à l'exemple 1 en remplaçant la 2-thiazolylamine par la 2-pyridylamine et
10 l'acide 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique par l'acide 6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique, on obtient 70 mg de 6-chloro-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 5: 6-Iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (N°5 du tableau)

15 Une suspension de 1 g de 6-iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 330 mg de 2-pyridylamine, 92 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) et 787 mg de tertbutylate de zirconium dans 12 mL de toluène est agitée 16 heures à température ambiante puis chauffée au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, le milieu est dilué dans de l'acétate d'éthyle et filtré. D'une part le solide est repris par du dichlorométhane et une solution aqueuse saturée
20 d'hydrogénocarbonate de sodium. D'autre part, le filtrat est concentré à sec, repris par de l'eau et du dichlorométhane, la phase organique est séparée, séchée et concentrée à sec. Les solides obtenus de part et d'autre sont réunis et triturés avec du dichlorométhane pour donner 1,42 g de 6-iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune pâle.

Exemple 6 : 6-Bromo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (N°6 du tableau)

En opérant comme à l'exemple 1 en remplaçant la 2-thiazolylamine par la 2-pyridylamine et l'acide 6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique par l'acide 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique, on obtient 153 mg de 6-bromo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide écru.

Exemple 7 : 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1) (N°7 du tableau)

Dans un tube à microondes, on charge 180 mg de 6-bromo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, 164 mg d'acide 3-(hydroxyméthyl)phénylboronique, 25 mg de
5 tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 2 mL de solution aqueuse 2M de carbonate de sodium, 5 mL d'acétonitrile et 5 mL de toluène. Le mélange est chauffé 20 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 150°C puis refroidi et filtré. L'insoluble est rincé par un mélange de dichlorométhane et de méthanol et les filtrats réunis concentrés à sec. Le résidu est trituré dans de l'eau, le solide est essoré et lavé par du méthanol pour donner le 6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-*N*-
10 (pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide que l'on redissout dans du dioxanne additionné d'un peu de méthanol. On ajoute 92 µL de solution 4M d'acide chlorhydrique dans le dioxanne et agite 2 heures à température ambiante. Le précipité est essoré et séché pour donner 102 mg de chlorhydrate (1:1) de 6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide gris pâle.

15 Exemple 8 : 6-(Diméthylamino)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (N°8 du tableau)

Un mélange de 160 mg de 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 71 mg de 2-pyridylamine, 17 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) et 148 µl de tertbutylate de zirconium dans 3 mL de toluène est agité 16 heures à température ambiante, puis chauffé au reflux
20 pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite et chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 20 mg de 6-(diméthylamino)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide gris vert.

25 Exemple 9 : 6-Méthyl-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (N°9 du tableau)

En opérant comme à l'exemple 1 en remplaçant la 2-thiazolylamine par la 2-pyridylamine et l'acide 6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique par l'acide 6-méthyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique, on obtient 38 mg de 6-méthyl-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-
30 2-carboxamide sous la forme d'un solide écru.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

solide jaune clair.

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

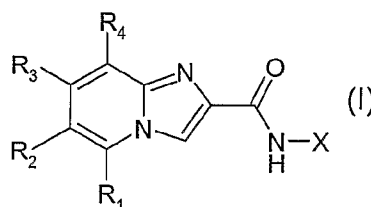
5 Acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

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

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

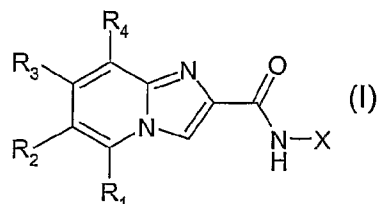
Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques de formule générale (I) (tableau 1) et les caractéristiques spectroscopiques (tableau 2) de quelques exemples de composés selon l'invention.

Tableau 1



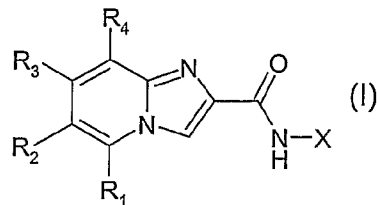
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
1	H	Br	H	H		
2	H	Cl	H	H		
3	H	Cl	H	H		
4	H	Cl	H	H		
5	H	I	H	H		

Tableau 1



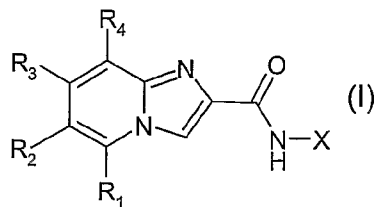
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
6	H	Br	H	H		
7	H		H	H		HCl
8	H	NMe ₂	H	H		
9	H	Me	H	H		
10	H		H	H		
11	H		H	H		
12	H		H	H		
13	H		H	H		
14	H		H	H		
15	H		H	H		
16	H	~NMe ₂	H	H		
17	H		H	H		
18	H		H	H		
19	H		H	H		

Tableau 1



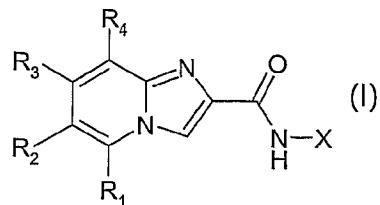
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
20	H	~NMe ₂	H	H		
21	H	~NMe ₂	H	H		
22	H	~NMe ₂	H	H		
23	H	~NMe ₂	H	H		
24	H	~NMe ₂	H	H		
25	H	~NMe ₂	H	H		
26	H		H	H		
27	H		H	H		
28	H		H	H		
29	H		H	H		
30	H		H	H		
31	H		H	H		
32	H		H	H		

Tableau 1



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
33	H		H	H		
34	H	~NMe ₂	H	H		
35	H	~NMe ₂	H	H		
36	H	~NMe ₂	H	H		
37	H	~NMe ₂	H	H		
38	H	~NMe ₂	H	H		
39	H	~NMe ₂	H	H		
40	H	~NMe ₂	H	H		
41	H	~NMe ₂	H	H		
42	H	~NMe ₂	H	H		
43	H	~NMe ₂	H	H		
44	H	~NMe ₂	H	H		
45	H	~NMe ₂	H	H		
46	H	~NMe ₂	H	H		

Tableau 1



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
47	H	~NMe ₂	H	H		
48	H	~NMe ₂	H	H		
49	H	~NMe ₂	H	H		
50	H	~NMe ₂	H	H		
51	H		H	H		
52	H	I	H	H		

Tableau 2

Ex	Caractérisations
1	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; de 7,49 à 7,55 (m, 2H) ; 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,61 (s, 1H) ; 9,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 11,95 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (présence de 1 Br)
2	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,39 (dd, J = 5,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,47 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; de 8,25 à 8,34 (m, 2H) ; 8,51 (s, 1H) ; 8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,65 (s large, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
3	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,49 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,49 (dd, J = 1,5 et 2,5 Hz, 1H) ; 8,61 (s, 1H) ; 8,92 (d large, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,15 (s large, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
4	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,19 (m, 1H) ; 7,48 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (m, 1H) ; 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,39 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,81 (s large, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl
5	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,19 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,60 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,38 (dd, J = 2,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,51 (s, 1H) ; 9,01 (s large, 1H) ; 9,79 (s, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,19 (d large, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,54 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,39 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,56 (s, 1H) ; 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,81 (s, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Br
7	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,61 (s, 2H) ; 7,22 (dd large, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,70 (s, 1H) ; 7,82 (m, 2H) ; 7,93 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,40 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,69 (s, 1H) ; 9,03 (s large, 1H) ; 10,1 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345, $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,88 (s, 6H) ; 7,17 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,39 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,87 (m, 2H) ; 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,37 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,41 (s, 1H) ; 9,71 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 282, $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,31 (s, 3H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,52 (s, 1H) ; 9,79 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 275 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
10	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,64 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,79 (m, 2H) ; 8,52 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 8,65 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,69 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
11	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,39 (s, 3H) ; 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,02 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,71 (m, 2H) ; 8,10 (s large, 1H) ; 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,75 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ex	Caractérisations
12	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,33 (dd, J = 2,0 et 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,79 (m, 2H) ; 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,0 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 379 [M+H] ⁺ , présence de 1 Cl
13	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,44 (s, 3H) ; 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,05 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; de 7,71 à 7,83 (m, 3H) ; 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,72 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 359 [M+H] ⁺ .
14	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,75 (s, 2H) ; 7,82 (ddd, J = 1,5 – 8,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 8,32 (td, J = 1,5 et 4,5 Hz, 1H) ; 8,56 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,4 (s 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 363 [M+H] ⁺ .
15	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,33 (d, J = 2,0 Hz, 3H) ; 4,60 (s, 2H) ; 5,29 (m étalé, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,79 (m, 2H) ; 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 8,61 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,84 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 377 [M+H] ⁺ .
16	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,87 (s, 6H) ; 7,31 (dd, J = 2,0 et 5,5 Hz, 1H) ; 7,40 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,44 (s, 1H) ; 9,90 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 282 [M+H] ⁺ .
17	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.42 (d, J=0.9 Hz, 3 H) 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.33 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 6.72 (q, J=0.9 Hz, 1 H) 7.39 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.59 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.4 Hz, 2 H) 8.61 (s, 1 H) 9.00 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 10.82 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 349 [M+H] ⁺ .
18	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 3.79 (s, 3 H) 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.32 (d, J=5.7 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.38 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.48 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.58 - 7.62 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=1.6 Hz, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 8.99 (t, J=1.6 Hz, 1 H) 9.97 (s, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 348 [M+H] ⁺ .
19	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.24 (s, 3 H) 4.60 (d large, J=4.8 Hz, 2 H) 5.35 (t large, J=4.8 Hz, 1 H) 6.39 (s large, 1 H) 7.38 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.48 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.60 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=1.5 Hz, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 9.00 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 9.88 (m étalé, 1 H) 12.16 (m étalé, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 346 [M-H] ⁻ , m/z 348 [M+H] ⁺ .
20	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.29 (d, J=1.1 Hz, 3 H) 2.87 (s, 6 H) 6.82 (q, J=1.1 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.53 (dt, J=10.0, 1.1 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 1.1 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 11.57 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 302 [M+H] ⁺ .
21	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.86 (s, 6 H) 7.35 (dd, J=9.9, 2.4 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=5.1, 3.1 Hz, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H) 7.76 (dd, J=3.1, 1.4 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 287 [M+H] ⁺ .
22	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.43 (s, 3 H) 2.87 (s, 6 H) 7.03 (dd, J=7.7, 0.9 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.55 (dt, J=10.0, 0.9 Hz, 1 H) 7.75 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=7.7, 0.9 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 9.65 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 [M+H] ⁺ .

Ex	Caractérisations
23	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.92 (s, 6 H) 3.84 (s, 3 H) 7.54 - 7.64 (m, 2 H) 8.04 (t, J=1.6 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 12.88 (m étalé, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 344 [M-H]⁻, m/z 346 [M+H]⁺.</p>
24	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.41 (d, J=0.9 Hz, 3 H) 2.86 (s, 6 H) 6.70 (q, J=0.9 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=10.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.51 (dt, J=10.0, 0.9 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 10.57 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 286 [M+H]⁺.</p>
25	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.87 (s, 6 H) 4.35 (s, 3 H) 7.38 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=9.9, 0.8 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 10.87 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 287 [M+H]⁺.</p>
26	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4.61 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 5.34 (t, J=5.4 Hz, 1 H) 7.39 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.70 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=1.6 Hz, 2 H) 8.76 (s, 1 H) 9.04 (t, J=1.6 Hz, 1 H) 9.25 (s, 1 H) 12.75 (m étalé, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 350 [M-H]⁻, m/z 352 [M+H]⁺.</p>
27	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.31 (d, J=1.1 Hz, 3 H) 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.33 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 6.85 (q, J=1.1 Hz, 1 H) 7.37 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.62 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.69 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=1.5 Hz, 2 H) 8.69 (s, 1 H) 9.02 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 11.88 (s large, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 363 [M-H]⁻, m/z 365 [M+H]⁺.</p>
28	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.33 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 7.39 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 3 H) 7.60 (dd, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=1.5 Hz, 2 H) 7.81 (dd, J=3.3, 1.4 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 9.01 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 10.88 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 350 [M+H]⁺.</p>
29	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3.25 (t, J=7.9 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=7.9 Hz, 2 H) 4.59 (d, J=5.6 Hz, 2 H) 5.32 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 7.37 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.59 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.62 - 7.73 (m, 3 H) 8.45 (s, 1 H) 8.97 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 9.71 (m étalé, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 353 [M+H]⁺.</p>
30	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4.60 (d, J=5.6 Hz, 2 H) 5.31 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 6.63 (m large, 1 H) 7.38 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.50 - 7.80 (m étalé, 1H) 7.61 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.6 Hz, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 9.00 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 9.93 (m large, 1 H), 12.49 (m large, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 332 [M-H]⁻, m/z 334 [M+H]⁺.</p>
31	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.33 (t, J=0.6 Hz, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.33 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 6.90 (dq, J=1.4, 0.6 Hz, 1 H) 7.37 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.61 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=1.6 Hz, 2 H) 7.91 (dq, J=1.4, 0.6 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.99 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 9.69 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 373 [M+H]⁺.</p>
32	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.33 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 7.21 (ddd, J=8.0, 6.7, 2.2 Hz, 1 H) 7.39 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H) 7.62 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.69 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=9.6, 1.9 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 8.46 - 8.52 (m, 2 H) 8.68 (s, 1 H) 9.00 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 361 [M+H]⁺.</p>
33	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.34 (s, 3 H) 4.61 (s, 2 H) 4.84 - 5.44 (m très étalé, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.39 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.61 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.69 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.73 - 7.82 (m, 2 H) 8.64 (s, 1 H) 9.03 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 12.57 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 363 [M-H]⁻, m/z 365 [M+H]⁺.</p>

Ex	Caractérisations
34	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.88 (s, 6 H) 7.41 (dd, J=9.9, 2.5 Hz, 1 H) 7.55 (dt, J=10.1, 0.8 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 12.44 (m étalé, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 287 [M-H] ⁻ , m/z 289 [M+H] ⁺ .
35	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.37 (t, J=0.8 Hz, 3 H) 2.87 (s, 6 H) 7.01 (ddq, J=5.1, 1.6, 0.8 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.56 (dt, J=10.0, 0.8 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 0.8 Hz, 1 H) 8.09 (dquin, J=1.6, 0.8 Hz, 1 H) 8.22 (dd, J=5.1, 0.8 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.66 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 [M+H] ⁺ .
36	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.88 (s, 6 H) 7.35 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.52 (d large, J=10.0 Hz, 1 H) 7.55 (dd large, J=5.1, 1.4 Hz, 1 H) 7.85 (d large, J=2.4 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.48 (t, J=0.8 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=5.1, 0.8 Hz, 1 H) 9.95 (m étalé, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 307 [M+H] ⁺ .
37	Spectre de masse (IC) : m/z 355 [M] ⁺ .
38	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.85 (s 6 H) 3.25 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 3.78 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 7.27 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 7.80 (d large, J=2.4 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 9.60 (m étalé, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 290 [M+H] ⁺ .
39	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.86 (s, 6 H) 7.00 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=9.9, 2.3 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=9.9 Hz, 1 H) 7.89 (d large, J=2.5 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.83 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 10.78 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 272 [M+H] ⁺ .
40	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.21 (s, 3 H) 2.86 (s, 6 H) 6.27 (s, 1 H) 7.38 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.52 (dt, J=9.9, 0.9 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=2.5, 0.9 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 11.71 (m large, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 286 [M+H] ⁺ .
41	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.86 (s, 6 H) 6.60 (m étalé, 1 H) 7.37 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.52 (d large, J=10.0 Hz, 1 H) 7.66 (m étalé, 1 H) 7.89 (dd, J=2.5, 0.9 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 9.75 (m étalé, 1 H) 12.32 - 12.59 (m, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 271 [M+H] ⁺ .
42	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.86 (s, 6 H) 3.77 (s, 3 H) 6.55 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=10.1, 2.4 Hz, 1 H) 7.51 (dt, J=10.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 1.0 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 9.76 (s, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 285 [M+H] ⁺ .
43	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.22 (s, 3 H) 2.86 (s, 6 H) 6.34 (s large, 1 H) 7.30 (dd, J=9.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 7.83 (d large, J=2.2 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 9.55 (m étalé, 1 H) 12.4 (m étalé, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 285 [M+H] ⁺ .
44	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.87 (s, 6 H) 7.33 - 7.43 (m, 2 H) 7.53 (dt, J=9.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.82 (ddd, J=10.0, 8.4, 1.5 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=2.4, 1.0 Hz, 1 H) 8.30 (dt, J=4.7, 1.5 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 300 [M+H] ⁺ .
45	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2.34 (d large, J=2.0 Hz, 3 H) 2.86 (s, 6 H) 7.40 (dd, J=9.9, 2.4 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 7.88 (d large, J=2.4 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 314 [M+H] ⁺ .

Ex	Caractérisations
46	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.87 (s, 6 H) 7.41 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.89 (dd, J=2.4, 0.8 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.54 (dq, J=1.7, 0.8 Hz, 1 H) 8.66 (dt, J=5.1 0.9 Hz, 1 H) 10.08 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 350 [M+H]⁺.</p>
47	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.32 (t, J=0.7 Hz, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.86 (s, 6 H) 6.87 (s large, 1 H) 7.40 (dd, J=9.9, 2.3 Hz, 1 H) 7.54 (dt, J=9.9 0.8 Hz, 1 H) 7.88 (m, 2 H) 8.39 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.59 (s, 1 H)</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 310 [M+H]⁺.</p>
48	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.87 (s, 6 H) 7.18 (m, 1 H) 7.41 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.49 (m, 1 H) 7.61 (dt, J=9.9 Hz, 1.0, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 1.0 Hz, 1 H) 8.37 - 8.51 (m, 2 H) 11.45 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 298 [M+H]⁺.</p>
49	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.88 (s, 6 H) 3.84 (s, 3 H) 7.35 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.52 (dt, J=10.0, 0.8 Hz, 1 H) 7.84 (d large, J=2.5 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.50 (d, J=0.8 Hz, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 344 [M-H]⁻, m/z 356 [M+H]⁺.</p>
50	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2.33 (s, 3 H) 2.87 (s, 6 H) 7.03 (s, 1 H) 7.38 (dd, J=10.1, 2.5 Hz, 1 H) 7.52 (dt, J=10.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=2.4, 1.0 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 12.31 (s, 1 H).</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 300 [M-H]⁻, m/z 302 [M+H]⁺.</p>
51	<p>Spectre de masse (IC) : m/z 334 [M]⁺.</p>
52	<p>Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,49 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,02 (s large, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 10,92 (s large, 1 H)</p> <p>Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 353 [M-H]⁻, m/z 355 [M+H]⁺.</p>

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

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

L'activité des composés selon l'invention a été évaluée sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et transfectée de manière stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC₅₀ sont comprises entre 0,01 et 1000 nM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.

La lignée cellulaire Neuro-2A provient de source commerciale standard (ATCC). Le clone Neuro-2A a été obtenu à partir d'une tumeur spontanée provenant d'une souche de souris albino par R.J Klebe et col. Cette lignée Neuro-2A est ensuite stablement transfectée avec 8NBRE-luciférase. Les cellules N2A-8NBRE sont cultivées jusqu'à confluence dans des flacons de culture de 75 cm² contenant du DMEM supplémenté par 10 % de sérum fœtal de veau, 4,5 g/L de glucose et 0,4 mg/ml de Généticine. Après une semaine de culture les cellules sont récupérées par de la trypsine 0,25 % pendant 30 secondes puis remises en suspension dans du DMEM sans rouge de phénol contenant 4,5g/L de glucose, 10 % de sérum délipidé Hyclone et déposées dans des plaques blanches 96 puits à fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000

par puits dans 75 μ L pendant 24 heures avant l'addition des produits. Les produits sont appliqués dans 25 μ L et incubés 24 heures supplémentaires. Le jour de la mesure, on ajoute à chaque puits un volume équivalent (100 μ L) de Steadylite, puis on attend 30 minutes pour obtenir une lyse complète des cellules et la production maximale du signal. Les plaques sont ensuite mesurées dans un compteur de luminescence pour microplaques après avoir été scellées par un film adhésif. Les produits sont préparés sous forme de solution stock à 10^{-2} M, puis dilués dans 100 % de DMSO. Chaque concentration de produit est préalablement diluée dans du milieu de culture avant incubation avec les cellules contenant ainsi 0,625 % final de DMSO.

Par exemple, les composés n° 4, 7, 8 et 39 ont montré une CE_{50} de respectivement 2,2 nM, 0,04 nM, 0,5 nM et 10,5 nM.

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

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

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé choisi parmi un composé de formule (I) tel que défini précédemment, ainsi que le 6-chloro-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-chloro-*N*-(1H-indol-6-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-(thiazol-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 5-({[imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)-3-méthyl-2-thiophène carboxylate d'éthyle, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire, la démence fronto temporale, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Pick); les traumatismes cérébraux comme l'ischémie et les traumatismes crâniens et l'épilepsie; les maladies

psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité; les maladies inflammatoires du système nerveux central comme la sclérose en plaque, encéphalite, myélite et encéphalomyélite et autres maladies inflammatoires comme les pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les inflammations des articulations, l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde; l'ostéoarthrite, la maladie de Crohn, colite ulcéreuse; les maladies inflammatoires allergiques telle que l'asthme, les maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, lupus, sclérodermies, Syndrome de Guillain-Barré, maladie d'Addison et autres maladies immuno-médiées; l'ostéoporose; les cancers.

Ainsi, la présente invention vise un composé choisi parmi les composés de formule (I) tel que défini précédemment, ainsi que le 6-chloro-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-chloro-*N*-(1H-indol-6-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-(thiazol-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 5-({[imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)-3-méthyl-2-thiophène carboxylate d'éthyle, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable pour le traitement de l'un(e) des maladies, troubles ou désordres cités ci-dessus.

20

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

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

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé tel que défini ci-dessus. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé choisi parmi le groupe de composés tel que défini ci-dessus, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif choisi parmi le groupe de

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

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

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

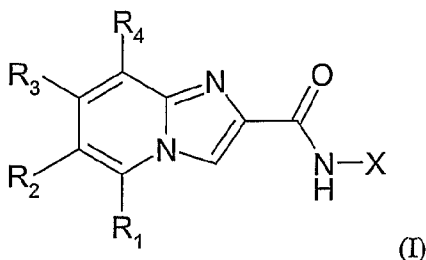
	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
15	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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

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

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I)



dans laquelle :

- 5 X représente un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, cyano, oxydo, COOR₈, les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe
 10 (C₂-C₆)alkyle, un groupe NRaRb; les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs halogène, hydroxy, amino, ou groupe (C₁-C₆)alcoxy ;
- R₂ représente l'un des groupes suivants :
- . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
 15 indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un halogène, un amino, un groupe NRaRb, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe phényle
 - . un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un halogène, amino, groupe NRaRb,
 - 20 . un groupe (C₂-C₆)alcényle,
 - . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
 - . un groupe -CO-R₅
 - . un groupe -CO-NR₆R₇
 - . un groupe -CO-O-R₈
 - 25 . un groupe -NR₉-CO-R₁₀
 - . un groupe -NR₁₁R₁₂,
 - . un groupe -N=CH-NRaRb,
 - . un atome d'halogène,
 - . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle
 - 30 . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,
 - . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle,

- . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyle,
 - . un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle,
 - . un groupe -SO₂-NR₉R₁₀,
 - . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
- 5 indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb ;
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂-C₆)alkyle un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène ;
- 10 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor ;
- R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant
- 15 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-
- 20 C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe NRaRb ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons ;
- Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisi
- 25 parmi O, S, N ;
- à l'exception des composés :
- N*-(quinolin-7-yl)-6-trifluorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 6-Chloro-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 6-Chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 30 *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-Chloro-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 6-Chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- N*-(benzothiazol-2-yl)-6-Chloro-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 6-Chloro-*N*-(1H-indol-6-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- N*-(thiazol-2-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 35 *N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 5-({[imidazo-[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)-3-méthyl-2-thiophène carboxylate d'éthyle ;

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

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels X, R₁ à R₄ sont tels que définis en revendication 1, étant entendu qu'au moins l'un des R₁, R₂, R₃ et R₄ est différent d'un
5 atome d'hydrogène,

à l'exception des composés pour lesquels R₂ est un atome de chlore et X est choisi parmi un radical thiazol-2-yl, 5-méthylpyridin-2-yl, 6-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, et benzothiazol-2-yl

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

10 à l'exception du *N*-(quinolin-7-yl)-6-trifluorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que

X représente un groupe hétérocyclique ce groupe étant éventuellement partiellement saturé ou
15 oxydé et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

20 à l'exception des composés :

6-chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;

N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;

6-chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ; et

N-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

25

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

X représente un groupe thiazole, isothiazole, thiophène, pyrazole, thiadiazole, isoxazole, tétrazole, pyridine, pyrazine, ces groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et
30 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

35 à l'exception des composés :

6-chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ; et

6-chloro-N-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

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

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'halogène,

. un groupe phényle substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle lui-même substitué par un hydroxy,

10 . un groupe (C₁-C₆)alkyle,

. un groupe NR₁₁R₁₂ dans lequel R₁₁ et R₁₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

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

à l'exception des composés :

6-chloro-N-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ;

15 N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ;

6-chloro-N-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ; et

N-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que :

X représente un groupe thiazole, isothiazole, thiophène, pyrazole, thiadiazole, isoxazole, tétrazole, pyridine, pyrazine, ces groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant

25 éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'halogène,

30 . un groupe phényle substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle lui-même substitué par un hydroxy,

. un groupe (C₁-C₆)alkyle,

. un groupe NR₁₁R₁₂ dans lequel R₁₁ et R₁₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

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

35 à l'exception des composés :

6-chloro-N-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ; et

6-chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications caractérisé en ce que :

X représente un groupe thiazole, isothiazole, thiophène, pyrazole, thiadiazole, isoxazole, tétrazole,

5 pyridine, pyrazine, les groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes cyano, méthyle, halogène, CO₂Me ou CF₃; R₁, R₃, et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

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

10 à l'exclusion des composés pour lesquels R₂ est un atome de chlore et X est un radical thiazol-2-yl ou 5-méthylpyridin-2-yl ;

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

8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en

15 ce que le composé est choisi parmi :

- 6-Bromo-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Chloro-*N*-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Chloro-*N*-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Chloro-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Bromo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Méthyl-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(4-cyanopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(4-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4-chloropyridin-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(6-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-fluoropyridin-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(5-fluoro-4-méthylpyridin-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- *N*-(4-chloropyridin-2-yl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(5-méthylisoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(4-méthyl-thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(thièn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(6-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 2-({[6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-1,3-thiazole-4-carboxylate de méthyle
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(5-méthylisoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(2-méthyl-2*H*-tétrazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(4-méthyl-thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(thièn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4,5-dihydro-thiazol-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(1-oxidopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(3-méthylisothiazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(4-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4-cyanopyridin-2-yl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-[4-(trifluorométhyl)-1,3-thiazol-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(3-méthylisoxazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 6-(Diméthylamino)-*N*-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(3-fluoropyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(5-fluoro-4-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-[4-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(1-oxidopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 2-({[6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl} amino)-1,3-thiazole-5-carboxylate de méthyle
- 6-(Diméthylamino)-*N*-(3-méthylisothiazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[3-(Hydroxyméthyl)phényl]-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-Iodo-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

et leurs sels d'addition à un acide.

9. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé choisi parmi les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, le 6-chloro-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-chloro-*N*-(5-méthyl-2-pyridinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-1,3-benzodioxol-5-yl-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-Chloro-*N*-2-thiazolyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-2-benzothiazolyl-6-Chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 6-Chloro-*N*-1*H*-indol-6-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-2-thiazolyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le *N*-1,3-benzodioxol-5-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, et le 5-({[imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl} amino)-2-thiophene carboxylate d'éthyle et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

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

11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

12. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies

neurodégénératives.

13. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10,
pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes
5 cérébraux et de l'épilepsie.

14. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10,
pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies
psychiatriques.

10

15. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10,
pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies
inflammatoires.

15 16. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10,
pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose et
les cancers.

17. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10,
20 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie de
Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies, de la sclérose en plaque.

18. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10,
pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la schizophrénie,
25 la dépression, la dépendance à une substance les troubles du déficit de l'attention et de
l'hyperactivité.

19. Composés :

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

30 6-(3-Hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

20. Utilisation des composés selon la revendication 19 pour la synthèse de produits de formule
générale (I) telle que définie dans la revendication 1.

35