

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 02.01.08.

30 Priorité :

71 Demandeur(s) : SANOFI AVENTIS Société anonyme
— FR.

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 03.07.09 Bulletin 09/27.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

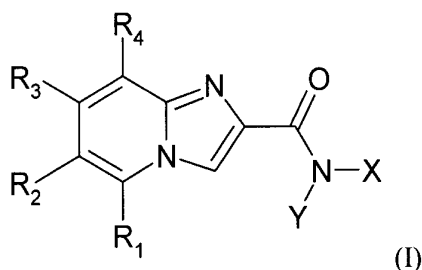
72 Inventeur(s) : PEYRONEL JEAN FRANCOIS.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 DERIVES D'IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN
THERAPEUTIQUE.

57 Composés de formule (I) :



dans laquelle :

X et Y forment avec l'atome d'azote qui les porte une
amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement
saturée, de 5 à 10 chaînons comportant éventuellement 1 à
2 hétéroatomes supplémentaires choisis parmi O, S, N,
éventuellement substituée par un atome d'halogène, un
groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, cyano,
NRaRb, COOR₈, les groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)al-

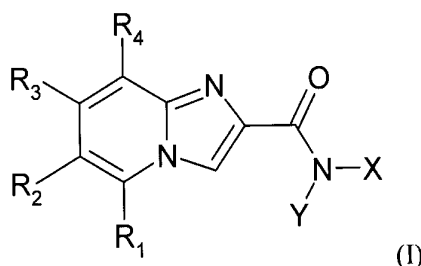
coxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
atomes d'halogène; R₁ représente un atome d'hydrogène,
un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe
(C₁-C₆)alkyle; R₂ représente un atome d'hydrogène, un
groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué; un groupe
(C₁-C₆)alcoxy éventuellement 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 -N=CH-NRaRb, un atome
d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, al-
coxyiminoalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkylthio, un groupe (C₁-
C₆)alkylsulfinyloxy, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyloxy, un grou-
pe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle, un groupe -SO₂-NR₉R₁₀,
un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe hété-
rocyclique éventuellement substituée; 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 D'IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

5 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) :



dans laquelle :

X et Y forment, avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chaînons comportant éventuellement 1 à 4 hétéroatomes supplémentaires choisis parmi O, S, N, éventuellement substituée par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, COOR₈, les groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement 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 (C₁-C₆)alkyle, NRcRd, les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe hydroxy, amino ou (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 indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un atome d'halogène, 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 atome d'halogène, groupe NRaRb,
- . un groupe (C₂-C₆)alcényle,
- . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
- . un groupe -CO-R₅,

- . un groupe $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$,
 - . un groupe $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_8$,
 - . un groupe $-\text{NR}_9-\text{CO}-\text{R}_{10}$,
 - . un groupe $-\text{N}=\text{CH}-\text{NRaRb}$,
 - 5 . un groupe $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$
 - . un atome d'halogène,
 - . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 - . un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylthio}$,
 - . un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylsulfinyle}$,
 - 10 . un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylsulfonyl}$,
 - . un groupe $((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_3\text{silyléthynyle}$
 - . un groupe $-\text{SO}_2-\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 - . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$, cyano, NRaRb , $-\text{CO}-\text{R}_5$, $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_8$, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb ,
 - 15 . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$, cyano, NRaRb , COOR_8 , les groupes $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ et $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes
 - 20 d'halogène;
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$ ou un atome d'halogène,
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alcoxy}$ ou un atome de fluor,
- 25 R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$,
- R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- R_8 représente un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$,
- 30 R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$,
- R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$,
- Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons,
- 35 Rc est hydrogène et Rd est $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$,
- à l'exception du 2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-a]pyridine,

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

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

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

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

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

15

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
 20 citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyl etc ;
- un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;
- un groupe alcoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 25 - un groupe alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthylniques ;
- une amine cyclique: un groupe mono ou bicyclique comportant de 5 à 10 atomes, dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, ce groupe pouvant être saturé ou partiellement saturé. A titre d'exemples d'amines cycliques, on peut citer benzoxazine, indoline, isoindoline, tétrahydroisoquinoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoline, thiomorpholine, thiéno pipéridine.
- 30 - un groupe hétérocyclique : groupe mono ou bicyclique comportant de 5 à 10 atomes dont de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, aromatique, insaturé, saturé ou partiellement saturé. A titre d'exemples de groupes hétérocycliques, on peut citer : pyrrole, furanne, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tétrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine, furofuranne, thienothiophène,
- 35

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-oxadiazole, pyrrolo-oxadiazole, furo-oxadiazole, isoxazolo-oxadiazole, thiénopyrrole, thiénoimidazole, thiénopyrazole, thiénotriazole, 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-thiadiazole, isothiazolo-thiadiazole, indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuranne, isobenzofuranne, benzothiophene, benzo[c]thiophène, pyrrolopyridine,, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tétrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, pyrrolotriazine, furopyridine, furopyrimidine, furopyrazine, furopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, oxadiazolopyridine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thiénopyridine, thiénopyrimidine, thiénopyrazine, thiénopyridazine, thiénotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazone, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, naphthyridine, benzotriazine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, pyridotriazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine, pyrimidopyridazine, pyrazinopyrazine, pyrazinopyridazine, pyrazinotriazine, pyridazinopyridazine. Ces groupes peuvent exister sous forme saturée ou partiellement saturée.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué des composés pour lesquels NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline, isoindoline, tétrahydroisoquinoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoline, thiomorpholine, tétrahydrothiénypyridine, ces groupes étant éventuellement substitués par un atome de fluor ;

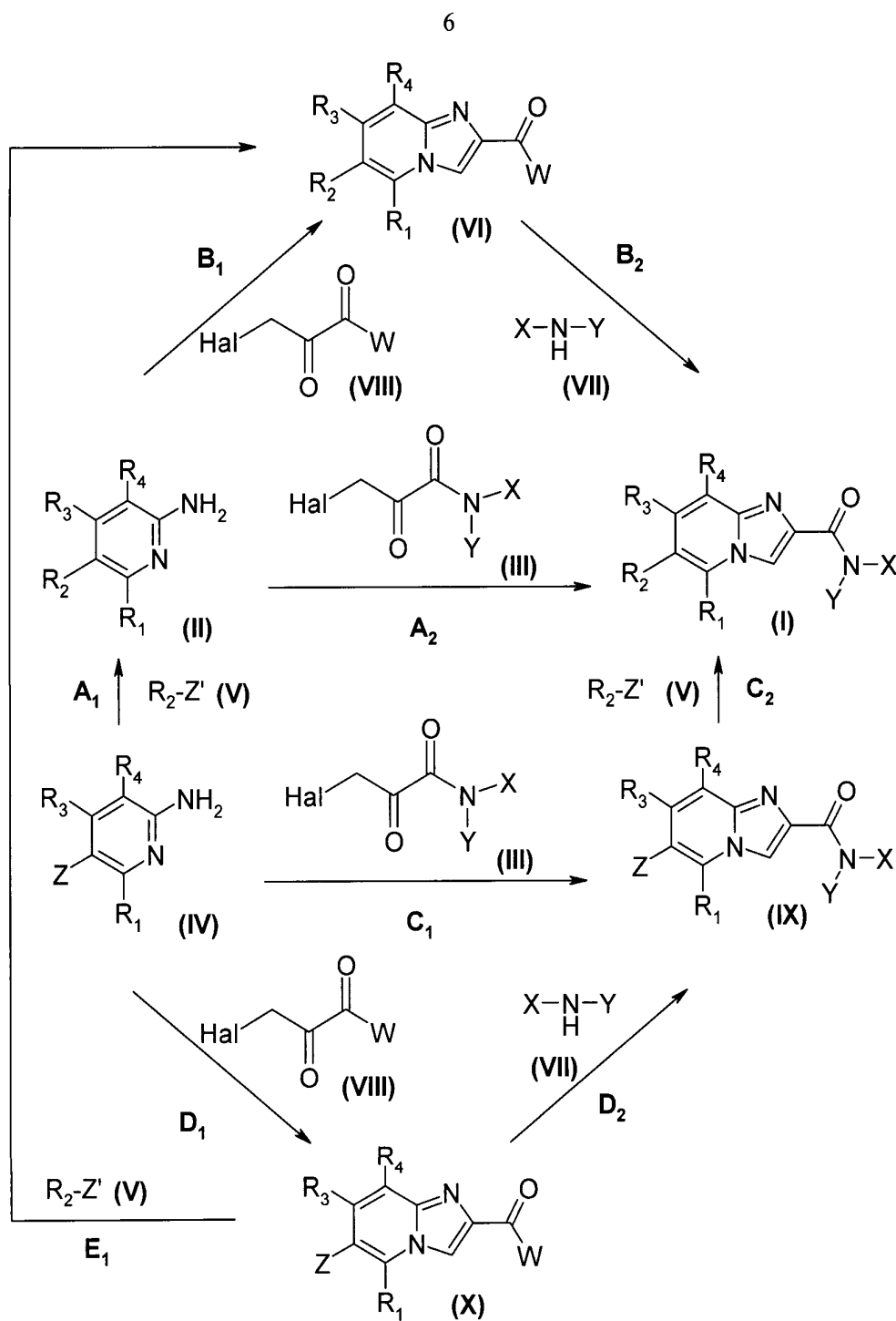
R₁, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène;

R₂ représente un groupe méthoxy ou un groupe phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle, ou N-diméthyle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

- {3-[2-(Pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-(2,3-Dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- 2-(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-[(6-Fluoro-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-(2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-[(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-(4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[3,2-*c*]pyridine-5-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- 2-(2,3-Dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(1,2,3,4-Tétrahydroquinoléin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-[(6-Fluoro-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)carbonyl]-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(Thiomorpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- *N,N*-diméthyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[3,2-*c*]pyridine-5-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(thiomorpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine

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



La première voie de synthèse (transformation A₂) consiste à préparer, selon les méthodes connues de l'homme du métier, une 2-amino-pyridine de formule (II), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, puis à former le cycle imidazo [1,2-*a*]pyridine par condensation d'un dérivé halogéné de 2-oxo-propionamide (III) dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X et Y sont définis 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-propionamide (III) peuvent être obtenus par exemple selon la méthode décrite par R. Kluger et coll. dans J. Am. Chem. Soc., 106, 4017 (1984).

Les 2-amino-pyridines de formule (II) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme
5 précédemment peuvent être préparées par exemple par la transformation A_1 , c'est à dire:

- par réaction de couplage d'un dérivé de 2-aminopyridine de formule (IV) dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle et un dérivé R_2-Z' (V) dans lequel R_2 est défini comme précédemment et Z' représente un atome d'halogène tel que brome ou iode ou un groupe sulfonyloxy,

10 - par réaction de couplage d'un dérivé de 2-aminopyridine de formule (IV) dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode avec un dérivé R_2-Z' (V) dans lequel R_2 est défini comme précédemment et Z' représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'hydrogène, ou par toute autre méthode connue de l'homme du métier.

15 La seconde voie de synthèse (transformation B_2) consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés de formule (VI) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, W représente un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_6) alcoxy avec une amine cyclique X-NH-Y de formule (VII), dans laquelle X et Y sont définis comme précédemment, selon des méthodes connues de l'homme du métier. Ainsi
20 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 (VII) 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
25 sans isoler d'intermédiaire réactif. Alternativement, on peut faire réagir l'amine (VII) avec un ester de l'acide de formule (VI) en présence d'un catalyseur tel que le triméthylaluminium selon la méthode de Weinreb, S. et coll (Tet. Lett. (1977), 18, 4171) ou le terbutylate de zirconium.

Les dérivés des acides imidazopyridine-2-carboxyliques de formule (VI) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment et W est (C_1-C_6) alcoxy, hydroxy ou halogène sont
30 préparés par condensation d'une 2-aminopyridine de formule (II) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment sur un ester d'acide 3-halogéno 2-oxo-propionique de formule (VIII) dans laquelle Hal représente un halogène et W est (C_1-C_6) alcoxy, dans les conditions similaires à celles utilisées pour la condensation d'un dérivé de formule (II) sur un dérivé de formule (III), suivie le cas échéant de la conversion de l'ester en acide puis en chlorure d'acide ou
35 autre dérivé réactif (transformation B_1).

La troisième voie de synthèse (transformation C₂) consiste à coupler un dérivé de formule générale (IX) dans laquelle R₁, R₃, R₄, X et Y sont définis comme précédemment et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode, un groupe sulfonyloxy ou un groupe réactif tel que boryle, stannyle ou silyle sur un dérivé de formule R₂-Z' (V) dans laquelle R₂ est défini comme

5 précédemment et

- Z' représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'hydrogène lorsque Z représente un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy, ou

- Z' représente un atome d'halogène tel que brome ou iode lorsque Z représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'hydrogène.

10 Les dérivés de formule générale (IX) dans laquelle R₁, R₃, R₄, X, Y et Z sont définis comme précédemment peuvent être préparés :

- par condensation d'une 2-amino-pyridine de formule (IV) dans laquelle R₁, R₃, R₄ et Z sont définis comme précédemment, sur un dérivé de 2-oxo-propionamide (III) dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X et Y sont définis comme précédemment

15 (transformation C₁) selon des méthodes citées pour la conversion d'un composé de formule (II) en composé de formule (I) ou

- par amidification d'un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés de formule (X) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, W représente un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy avec une amine X-NH-Y (VII), dans

20 laquelle X et Y sont définis comme précédemment (transformation D₂) selon des méthodes citées pour la conversion d'un composé de formule (VI) en composé de formule (I).

Les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (X) dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, W est (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ou halogène et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'halogène peuvent être préparés

25 (transformation D₁) par condensation d'une 2-aminopyridine de formule (IV), dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'halogène, avec un ester d'acide 3-halogène 2-oxo-propionique de formule (VIII), dans laquelle Hal représente un halogène et W est un groupe (C₁-C₆)alcoxy, dans les conditions

similaires à celles citées précédemment pour la condensation des 2-aminopyridines de formule (II) sur un dérivé de formule (VIII), pour obtenir les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (VI) selon la transformation B₁, suivie le cas échéant de la conversion de l'ester en acide puis en chlorure d'acide ou autre dérivé réactif.

Les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (VI), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, W est (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ou

35 halogène peuvent également être préparés (transformation E₁) par couplage d'un dérivé de formule générale (X), dans laquelle R₁, R₃, et R₄ sont définis comme précédemment, W est (C₁-C₆)alcoxy

et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode, un groupe sulfonyloxy ou un groupe réactif tel que boryle, stannyle ou silyle sur un dérivé de formule R_2-Z' (V) dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et

- Z' représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'hydrogène lorsque Z représente un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy, ou
 - Z' représente un atome d'halogène tel que brome ou iode lorsque Z représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'hydrogène,
- suivi le cas échéant de la conversion de l'ester en acide puis en chlorure d'acide ou autre dérivé réactif.

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

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

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

Conformément à l'invention, on peut également préparer les composés de formule générale (I), (VI) et (II) dans lesquelles R_2 est un hétérocycle selon les procédés décrits dans le schéma 2.

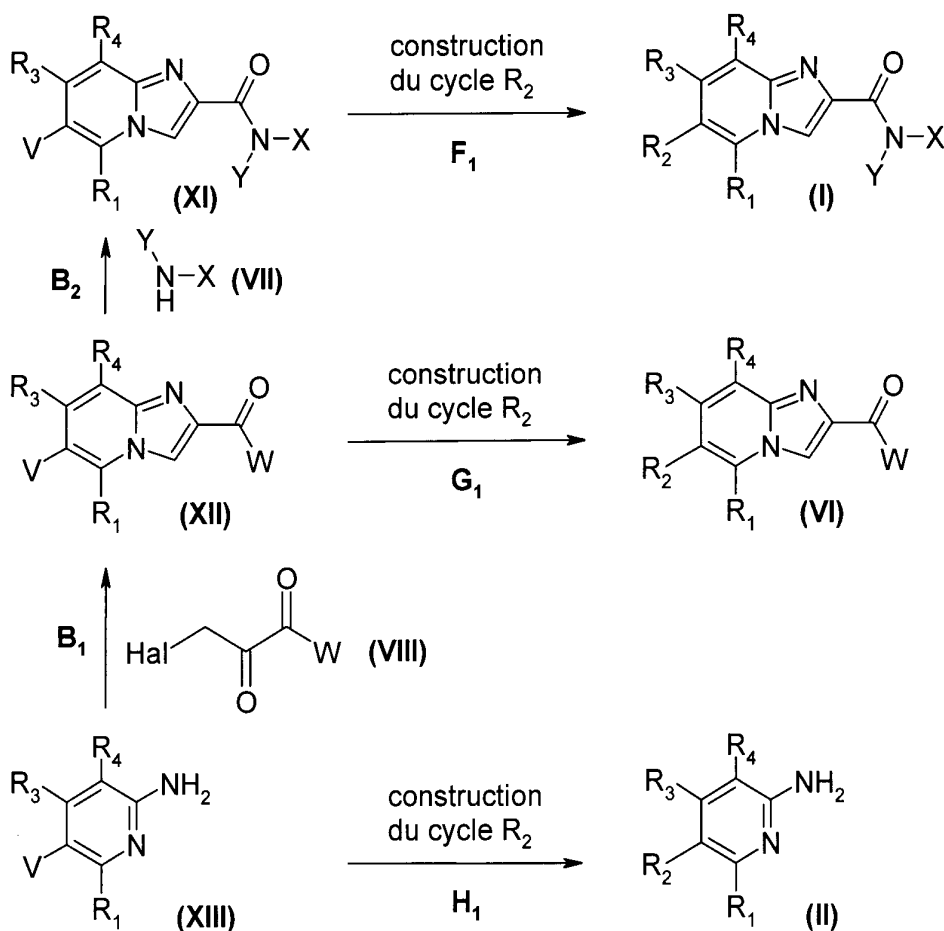


Schéma 2

Cette voie de synthèse consiste en la conversion d'un composé de formule générale (XI), (XII) ou (XIII), dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , X , Y et W sont définis comme précédemment et V représente un groupement précurseur permettant la construction de l'hétérocycle de formule R_2 selon les méthodes connues de l'homme du métier.

A titre d'exemple V peut représenter :

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

Les composés de formule générale (XI) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (XII), dans les conditions décrites pour la préparation des composés (I) à partir des dérivés d'acide imidazopyridine-2-carboxyliques de formule (VI) par les transformations B_2 .

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

- 5 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 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,
 - 10 b) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
 - c) une réaction d'amidification de fonction amine,
 - 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
 - 15 réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
 - g) une réaction de conversion des fonctions aldéhyde ou cétone en dérivé oxime,
 - h) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
 - i) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
 - j) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
 - 20 k) une réaction d'oléfination de fonction aldéhyde ou cétone en groupe alcényle,
 - l) une réaction de deshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle,
 - m) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe alcényle ou alkyle,
 - n) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé organométallique tel qu'un dérivé du bore, de
 - 25 l'étain ou du silicium avec un dérivé halogéné pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyles, aryle ou hétéroaryle,
 - 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,
 - 30 q) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire en un groupe amidine,
 - r) une réaction de protection des fonctions réactives,
 - 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
 - 35 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 possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, tautomères.

Dans les schémas 1 et 2, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de
5 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 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
10 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 : {3-[2-(Pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

253 µL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène sont ajoutés sous argon et à 0°C à une solution de 40 µL de pipéridine dans 1 mL de xylène. Le bain de glace est enlevé et on
15 ajoute 100 mg d'acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 heures à 110°C puis dilué par de l'eau, acidifié à pH 3 par de l'acide chlorhydrique 1N et extrait par de l'acétate d'éthyle puis du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient
20 d'hexane, acétate d'éthyle et méthanol (de 47/50/3 à 0/84/16) pour donner 72 mg de {3-[2-(pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 2 : {3-[2-(2,3-Dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

25 A une suspension de 50 mg d'acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique et de 72 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 2 mL de pyridine anhydre, placée sous argon, on ajoute 76 mg de pipéridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à 50°C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dilué par 3 mL de chloroforme et lavé par 1 mL d'eau. La phase organique est séchée
30 sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite. Le solide est trituré avec du méthanol et essoré puis séché pour donner 42 mg de {3-[2-(2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 3: {3-[2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

A un mélange 50 mg d'acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique, 95,5 µl de diisopropyléthylamine, 107 mg d'hexafluorophosphate de 1-oxyde de 1-[bis-(diméthylamino)méthylène]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium (HATU), 38 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) dans 1 mL de *N,N* diméthylformamide, on ajoute 24,4 µL de morpholine. Le mélange réactionnel est agité à 25°C pendant 16 heures, dilué par 1,6 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 1 mL d'eau puis agité pendant 30 minutes. Le solide est essoré et lavé par 5 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis 2 fois par 5 mL d'eau et 2 fois par 5 mL d'hexane pour donner 48 mg de {3-[2-(morpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol sous la forme d'un solide beige rosé.

Exemple 4 : 2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine

A une suspension de 120 mg d'acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique et de 224 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 2 mL de pyridine anhydre, placée sous argon, on ajoute 160 µL de tétrahydro-1,2,5,6-pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à 50°C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient d'hexane, acétate d'éthyle et méthanol (de 47/50/3 à 0/84/16). pour donner 90 mg de 2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine sous la forme d'un solide blanc.

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 et acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique**1°) 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-

5 carboxylate d'éthyle sous la forme d'une huile verte.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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).

2°) 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-

15 carboxylique sous forme d'un solide jaune.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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-Méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et acide 6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

20 1°) 6-Méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé de manière analogue au 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle en utilisant la 5-méthoxy-6-méthylpyridine-2-amine à la place de la 5-diméthylaminopyridine-2-amine.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,42 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,87 (d large, $J=9,8$ Hz, 1H), 8,73 (s large, 1H).

25

2°) Acide 6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

Ce produit est préparé en saponifiant le 6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

30 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,52 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,47 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

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

1°) 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).

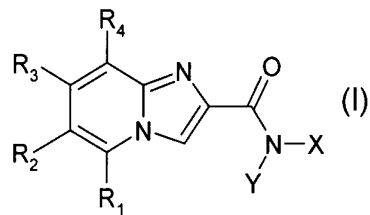
2°) Acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

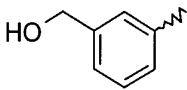
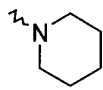
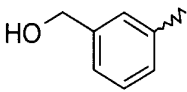
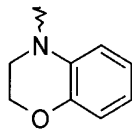
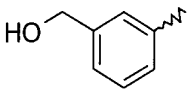
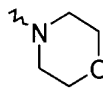
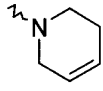
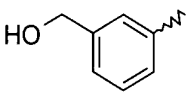
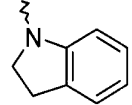
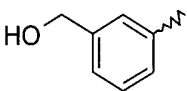
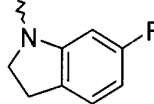
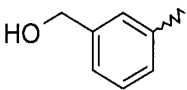
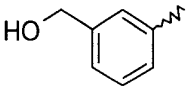
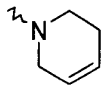
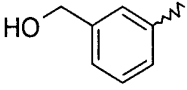
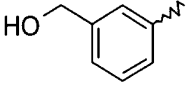
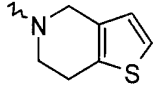
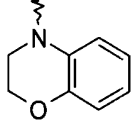
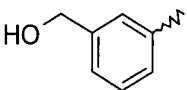
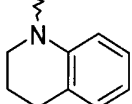
A une suspension de 17,9 g de 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 180 mL de tétrahydrofuranne et 9 mL de méthanol, on ajoute 90 mL d'une solution aqueuse 2N de lithine. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes à 20°C. De l'acide 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	~NXY	sel
01	H		H	H		
02	H		H	H		
03	H		H	H		
04	H	~NMe ₂	H	H		
05	H		H	H		
06	H		H	H		
07	H		H	H		
08	H		H	H		
09	H		H	H		
10	H		H	H		
11	H	~NMe ₂	H	H		
12	H		H	H		

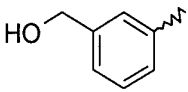
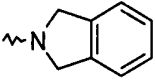
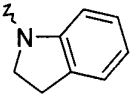
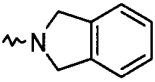
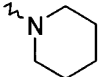
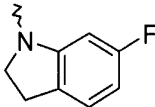
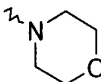
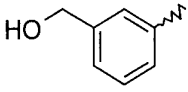
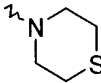
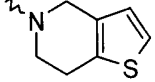
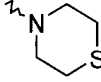
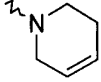
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	~NXY	sel
13	H		H	H		
14	H	~NMe ₂	H	H		
15	H	~NMe ₂	H	H		
16	H	~NMe ₂	H	H		
17	H	~NMe ₂	H	H		
18	H	~NMe ₂	H	H		
19	H	~NMe ₂	H	H		
20	H		H	H		
21	H	~NMe ₂	H	H		
22	H	~NMe ₂	H	H		
23	H	~NMe ₂	H	H		
24	Me	~OMe	H	H		

Tableau 2

Ex	Caractérisations
01	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,48 à 1,70 (m, 6H), 3,62 (m étalé, 2H), 4,08 (m étalé, 2H), 4,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 5,27 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,37 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H), de 7,62 à 7,73 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,91 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
02	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,31 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,60 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 5,27 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 6,85 (m 1H), 6,92 (dd, $J=8,1$, 1,6 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,38 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,77 (m, 4H), 8,46 (s, 1H), 8,96 (t, $J=1,6$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
03	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,67 (m étalé, 6H), 4,27 (m étalé, 2H), 4,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 5,28 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,37 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,59 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H), de 7,61 à 7,79 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,93 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
04	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,18 (m large, 2H), 2,84 (s, 6H), 3,76 (m large, 1H), 4,00 - 4,32 (m large, 2H), 4,71 (m large, 1H), 5,65 - 5,92 (m large, 2H), 7,28 (dd, $J=9,9$, 2,5 Hz, 1H), 7,47 (dt, $J=9,9$, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=2,5$, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, $J=0,8$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
05	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,23 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,68 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,09 (td, $J=7,4$, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (t large, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (dt, $J=7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,60 (dt, $J=7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (t, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=9,5$, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (m étalé, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,04 (t, $J=1,6$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
06	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,18 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,80 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,28 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J=8,7$, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (dd large, $J=8,7$, 5,9 Hz, 1H), 7,37 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,61 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (s large, 1H), 7,71 (dd, $J=9,7$, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d large, $J=9,7$ Hz, 1H), 7,97 (d large, $J=9,3$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,99 (t, $J=1,3$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
07	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,34 (m, 2H), 4,59 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,85 (m, 2H), 5,27 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 5,91 - 6,03 (m, 2H), 7,37 (dt, $J=7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J=7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,72 (dt, $J=9,5$, 1,3 Hz, 1H), 8,44 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,93 (t, $J=1,3$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
08	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,20 (m large, 2H), 3,74 (m large, 1H), 4,04 - 4,25 (m large, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,67 (m large, 1H), 5,20 (m très étalé, 1H), 5,70 - 5,92 (m, 2H), 7,36 (dt, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,57 (dt, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,94 (t, $J=1,5$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
09	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,78 - 1,98 (m, 4H), 3,52 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 4,59 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,26 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,36 (dt, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (s masqué, 1H), 7,70 (d large, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,37 (s large, 1H), 8,93 (t, $J=1,7$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ex	Caractérisations
10	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,96 (m large, 2H), 3,97 (m large, 1H), 4,45 (m large, 1H), 4,59 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,73 (m large, 1H), 5,28 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 5,29 (m large, 1H), 6,76 - 7,00 (m large, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,47 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J=7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,78 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,95 (t, $J=1,4$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
11	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,85 (s, 6H), 4,28 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,90 (dd, $J=8,2$, 1,6 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,32 (dd, $J=10,0$, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (dt, $J=10,0$, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (dd large, $J=8,2$, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=2,4$, 0,9 Hz, 1H), 8,27 (d, $J=0,9$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,94 (m, 2H), 2,83 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,59 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 5,26 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (d large, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d large, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=1,6$ Hz, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,92 (t, $J=1,6$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,60 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,92 (s large, 2H), 5,28 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 5,47 (s large, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 5H), 7,48 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,60 (d large, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,68 (s masqué, 1H), 7,70 (dd, $J=9,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d large, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,98 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,86 (s, 6H), 3,17 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,71 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,03 (td, $J=7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (t large, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d large, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=9,9$, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,87 (d large, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,17 (m étalé, 1H), 8,33 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,86 (s, 6H), 4,89 (s large, 2H), 5,43 (s large, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,54 (d large, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,88 (d large, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,44 - 1,70 (m, 6H), 2,83 (s, 6H), 3,58 (m étalé, 2H), 4,12 (m étalé, 2H), 7,26 (dd, $J=9,9$, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dt, $J=9,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=2,4$, 1,0 Hz, 1H), 8,10 (d, $J=1,0$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,86 (s, 6H), 3,15 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,78 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,85 (ddd, $J=9,2$, 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd large, $J=8,2$, 5,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=9,9$, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (dt, $J=9,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=2,3$, 1,0 Hz, 1H), 7,95 (d large, $J=11,7$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J=1,0$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,83 (s, 6H), 3,64 (m large, 6H), 4,30 (m large, 2H), 7,28 (dd, $J=10,0$, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dt, $J=10,0$, 0,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, $J=2,4$, 0,9 Hz, 1H), 8,18 (d, $J=0,9$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,84 (s, 6H), 4,30 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 5,89 - 6,01 (m, 2H), 7,28 (dd, $J=9,9$, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=9,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,85 (dt, $J=2,5$, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (d, $J=0,9$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,69 (m, 4H), 3,91 (m étalé, 2H), 4,42 (m étalé, 2H), 4,59 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 5,27 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,38 (d large, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,58 (d large, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ex	Caractérisations
21	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,69 - 2,00 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 3,49 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,26 (dd, $J=9,9$, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dt, $J=9,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=2,4$, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (d, $J=0,9$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
22	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,84 (s, 6H), 2,92 (m large, 2H), 3,94 (m large, 1H), 4,22 - 4,77 (m étalé, 2H), 5,31 (m large, 1H), 6,94 (m étalé, 1H), 7,29 (dd, $J=9,9$, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d large, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,50 (dt $J=9,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, $J=2,5$, 0,9 Hz, 1H), 8,19 (d, $J=0,9$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
23	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,66 (m, 4H), 2,84 (s, 6H), 3,88 (m étalé, 2H), 4,45 (m étalé, 2H), 7,28 (dd, $J=9,9$, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dt, $J=9,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=2,5$, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (d, $J=0,9$ Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
24	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,19 (m large, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,73 (m large, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,10 (m large, 1H), 4,19 (m large, 1H), 4,65 (m large, 1H), 5,63 - 5,93 (m étalé, 2H), 7,45 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,55 (d large, $J=9,8$ Hz, 1H), 8,13 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

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

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 EC_{50} sont comprises entre 0,01 et 1000 nM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.

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

Chaque concentration de produit est préalablement diluée dans du milieu de culture avant incubation avec les cellules contenant ainsi 0,625% final de DMSO.

Par exemple, les composés n° 7, 8 et 17 ont montré une CE_{50} de respectivement 5 nM, 0,8 nM, et 6,7 nM.

5 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
10 comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire, la démence fronto
15 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
20 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.

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

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

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration
35 orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut

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

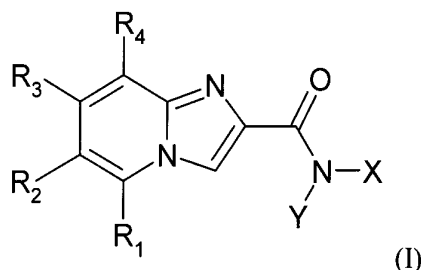
Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale
 5 telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, 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,
 10 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

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

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

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

dans laquelle :

X et Y forment, avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chaînons comportant éventuellement 1 à 4 hétéroatomes supplémentaires choisis parmi O, S, N, éventuellement substituée par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, COOR₈, les groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement 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 (C₁-C₆)alkyle, NRcRd, les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe hydroxy, amino ou (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 indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un atome d'halogène, 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 atome d'halogène, groupe NRaRb,
- . 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 -N=CH-NRaRb,
- . un groupe NR₁₁R₁₂

- . un atome d'halogène,
 - . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 - . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,
 - . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle,
 - 5 . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyl,
 - . un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle
 - . un groupe -SO₂-NR₉R₁₀,
 - . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis 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,
 - 10 . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, COOR₈, les groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes
 - 15 d'halogène;
- 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,
- 20 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 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- 25 R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons,
- 30 Rc est hydrogène et Rd est (C₁-C₆)alkyle
- à l'exception du 2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-a]pyridine.
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

- 35 NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline, isoindoline, tétrahydroisoquinoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoline,

thiomorpholine, tétrahydrothiénopyridine, ces groupes étant éventuellement substitués par un atome de fluor ;

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

R₂ représente un groupe méthoxy ou un groupe phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle,

5 ou N-diméthyle,

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

3. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, ou un sel d'addition de ce composé à un acide
10 pharmaceutiquement acceptable.

4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15

5. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies neurodégénératives.

20 6. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.

7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 pour la
25 préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies psychiatriques.

8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.

30 9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose et les cancers.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 pour
35 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.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité.

12. Composés

- 6-Diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
Acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 10 6-Méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
Acide 6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 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.

- 15 13. Utilisation des composés selon la revendication 12 pour la synthèse de produits de formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 703248
FR 0800004

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 30 septembre 2007 (2007-09-30), XP002496308 extrait de STN Database accession no. 951974-53-1 (RN) * abrégé *	1,2	C07D471/04 C07D233/70 C07D213/74 C07D213/30 A61K31/437 A61P25/00 A61P35/00 A61P19/10
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002496309 extrait de STN Database accession no. 353258-37-4 (RN) * abrégé *	1,2	
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 25 juillet 2006 (2006-07-25), XP002496310 extrait de STN Database accession no. 896086-91-2 (RN) * abrégé *	1,2	
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 25 juillet 2006 (2006-07-25), XP002496311 extrait de STN Database accession no. 896087-13-1 (RN) * abrégé *	1,2	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D A61K A61P
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002496312 extrait de STN Database accession no. 353258-49-8 (RN) * abrégé *	1	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 septembre 2008		Rufet, Jacques	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 703248
FR 0800004

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes			
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 12 septembre 2005 (2005-09-12), XP002496313 extrait de STN Database accession no. 865101-43-5 (RN) * abrégé *	1,2		
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002496314 extrait de STN Database accession no. 353258-48-7 (RN) * abrégé *	1,2		
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 21 août 2003 (2003-08-21), XP002496315 extrait de STN Database accession no. 570361-46-5 (RN) * abrégé *	1,2		
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002496316 extrait de STN Database accession no. 353258-39-6 (RN) * abrégé *	1		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 février 2007 (2007-02-28), XP002496317 extrait de STN Database accession no. 923808-72-4 (RN) * abrégé *	1,2		
		-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur		
17 septembre 2008		Rufet, Jacques		
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant				



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 703248
FR 0800004

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes			
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 29 novembre 2006 (2006-11-29), XP002496318 extrait de STN Database accession no. 914226-44-1 (RN) * abrégé *	1,2		
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 12 octobre 2005 (2005-10-12), XP002496319 extrait de STN Database accession no. 865097-45-6 (RN) * abrégé *	1,2		
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 13 septembre 2004 (2004-09-13), XP002496320 extrait de STN Database accession no. 743451-57-2 (RN) * abrégé *	1,2		
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 20 mars 2002 (2002-03-20), XP002496321 extrait de STN Database accession no. 401929-80-4 (RN) * abrégé *	1		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 29 novembre 2006 (2006-11-29), XP002496322 extrait de STN Database accession no. 914226-86-1 (RN) * abrégé *	1,2		
----- -/--				
Date d'achèvement de la recherche		Examineur		
17 septembre 2008		Rufet, Jacques		
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant				

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 703248
FR 0800004

[illegible]

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0800004 FA 703248**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **17-09-2008**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2006211747 A1	21-09-2006	AUCUN	

EP 0591027 A	06-04-1994	AP 424 A	04-11-1995
		AU 658533 B2	13-04-1995
		AU 4860693 A	14-04-1994
		CA 2107061 A1	29-03-1994
		CN 1087339 A	01-06-1994
		CZ 9302015 A3	13-04-1994
		DZ 1718 A1	17-02-2002
		FI 934221 A	29-03-1994
		FR 2696177 A1	01-04-1994
		HU 65303 A2	02-05-1994
		HU 9500490 A3	28-09-1995
		IL 107133 A	10-03-1998
		JP 6211838 A	02-08-1994
		MA 22981 A1	01-04-1994
		MX 9305932 A1	29-04-1994
		NO 933435 A	29-03-1994
		NZ 248776 A	26-09-1995
		OA 9840 A	15-08-1994
		PL 300515 A1	05-04-1994
		SK 103193 A3	10-08-1994
		US 5434169 A	18-07-1995
		ZA 9307156 A	23-05-1994

EP 0370381 A	30-05-1990	AT 122350 T	15-05-1995
		AU 4454289 A	24-05-1990
		CA 2003397 A1	21-05-1990
		CN 1042905 A	13-06-1990
		DE 68922583 D1	14-06-1995
		DE 68922583 T2	05-10-1995
		DK 583089 A	22-05-1990
		HU 52092 A2	28-06-1990
		JP 2167266 A	27-06-1990
		NO 894610 A	22-05-1990
		PT 92318 A	31-05-1990
		US 4988698 A	29-01-1991
		ZA 8908522 A	29-08-1990
