

(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
10 janvier 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/003855 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/001124

(22) Date de dépôt international : 3 juillet 2007 (03.07.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0606011 3 juillet 2006 (03.07.2006) 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 Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160
Antony (FR).

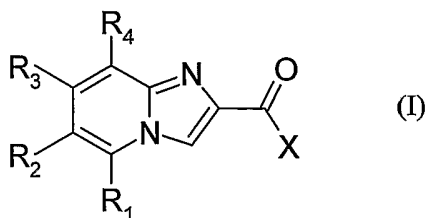
(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel;
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, 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, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: USE OF 2-BENZOYL-IMIDAZOPYRIDINES IN THERAPEUTICS

(54) Titre : UTILISATION DE 2-BENZOYL-IMIDAZOPYRIDINES EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to the therapeutic use of derivatives having general formula (I) in which: X is a phenyl, R₁, R₂, R₃ and R₄ are hydrogens; or X is a phenyl, R₃ is methyl and R₁, R₂ and R₄ are hydrogens; or X is a phenyl, R₂ is chlorine or methoxy and R₁, R₃ and R₄ are hydrogens; or X is a phenyl, R₂ and R₃ are methoxy and R₁ and R₄ are hydrogens; or X is a phenyl, R₁ is methoxy and R₂, R₃ and R₄ are hydrogens; or X is a phenyl, R₃ is methoxy and R₁, R₂ and R₄ are hydrogens; or X is a 4-methylphenyl, R₂ is a methyl and R₁, R₃ and R₄ are hydrogens; or X is a 4-chlorophenyl, R₁ is a chlorine or a methoxy or a methyl, and R₂, R₃ and R₄ are hydrogens; or X is a 4-chlorophenyl, R₂ is a chlorine or a methyl and R₁, R₃ and R₄ are hydrogens; or X is a 4-chlorophenyl, R₃ is a methyl and R₁, R₂ and R₄ are hydrogens; or X is a 4-chlorophenyl, R₁ and R₃ are methyls and R₂ and R₄ are hydrogens, or X is a 4-chlorophenyl and R₁, R₂, R₃ and R₄ are hydrogens, or X is a 2-chlorophenyl and R₁, R₂, R₃ and R₄ are hydrogens, or X is a 4-methylphenyl and R₁, R₂, R₃ and R₄ are hydrogens, said derivatives taking the form of a base or an acid addition salt.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation en thérapeutique des dérivés de formule générale (I): X est un phényle, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un phényle, R₃ est méthyle et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un phényle, R₂ est chlore ou méthoxy et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un phényle, R₂ et R₃ sont méthoxy et R₁ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un phényle, R₁ est méthoxy et R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un phényle, R₃ est méthoxy et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un 4-méthylphényle, R₂ est un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un 4-chlorophényle, R₁ est un chlore ou un méthoxy ou un méthyle, et R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un 4-chlorophényle, R₂ est un chlore ou un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un 4-chlorophényle, R₃ est un méthyle, et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes; ou X est un 4-chlorophényle, R₁ et R₃ sont des méthyles et R₂ et R₄ sont des hydrogènes, ou X est un 4-chlorophényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes, ou X est un 2-chlorophényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes, ou X est un 4-méthylphényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.



(84) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, 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*

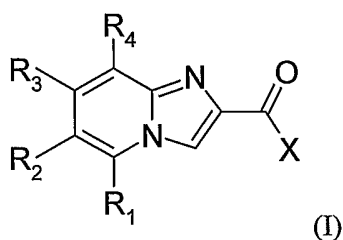
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

UTILISATION DE 2-BENZOYL-IMIDAZOPYRIDINES EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à l'application en thérapeutique de dérivés de 2-benzoyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les

5 récepteurs nucléaires Nurr-1 aussi appelé NR4A2, NOT, TINUR, RNR-1, et HZF3.

La présente invention a pour objet l'utilisation de composés répondant à la formule (I) :



X est un phényle, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

X est un phényle, R₃ est méthyle et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

10 X est un phényle, R₂ est chlore ou méthoxy et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

X est un phényle, R₂ et R₃ sont méthoxy et R₁ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

X est un phényle, R₁ est méthoxy et R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

X est un phényle, R₃ est méthoxy et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

X est un 4-méthylphényle, R₂ est un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

15 X est un 4-chlorophényle, R₁ est un chlore ou un méthoxy ou un méthyle, et R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

X est un 4-chlorophényle, R₂ est un chlore ou un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

X est un 4-chlorophényle, R₃ est un méthyle, et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

X est un 4-chlorophényle, R₄ est un méthyle et R₁, R₂ et R₃ sont des hydrogènes ; ou

20 X est un 4-chlorophényle, R₁ et R₃ sont des méthyles et R₂ et R₄ sont des hydrogènes, ou

X est un 4-chlorophényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes, ou

X est un 2-chlorophényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes, ou

X est un 4-méthylphényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes,

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

25 pour la préparation d'un médicament pour le traitement et la prévention des maladies dans lesquelles le récepteur NOT est impliqué.

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

X est un phényle, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou

30 X est un phényle, R₂ est chlore ou méthoxy et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ;

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

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 formule (I) font également partie de l'invention.

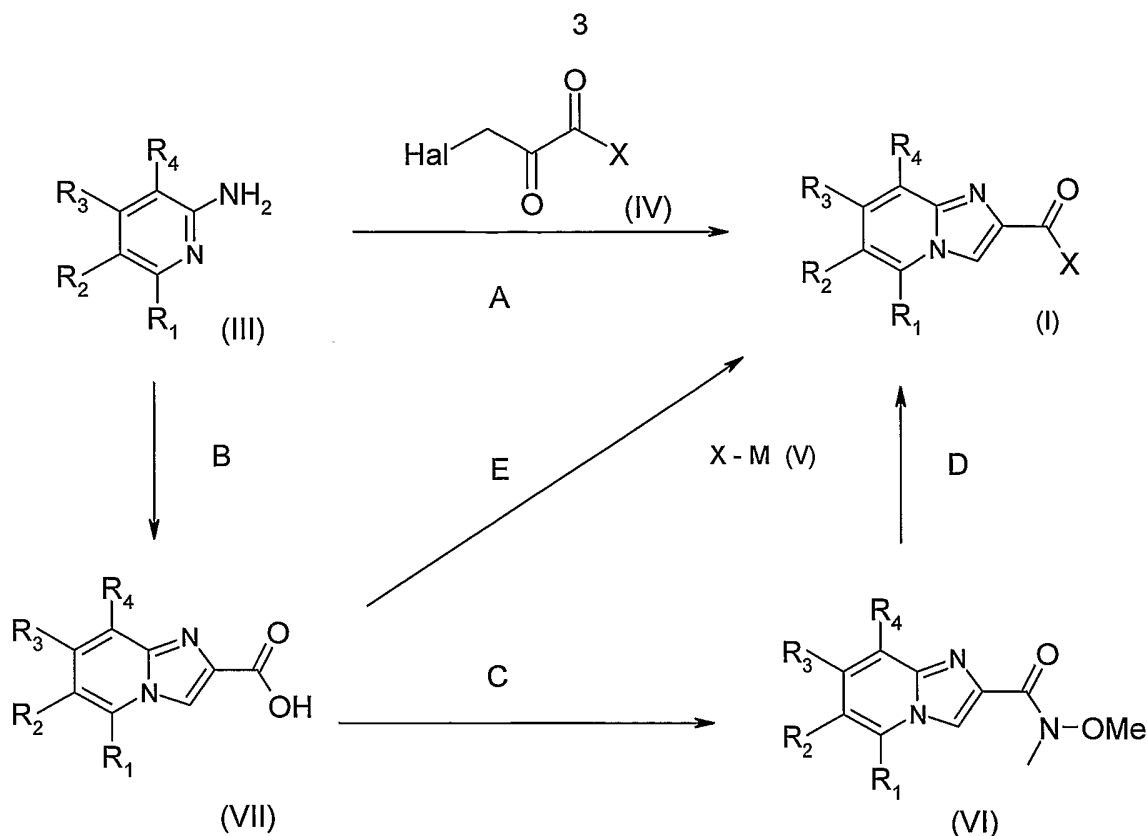
- 5 Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

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

- 10 (5-Méthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
(7-Méthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
(6,7-diméthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son bromhydrate (1 : 1)
(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son chlorhydrate (1:1)
(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone et son bromhydrate (1:1)
- 15 (6-Méthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
(7-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone
(6-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(4-méthylphényl)méthanone
(4-Chlorophényl)(6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
(6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(4-chlorophényl)méthanone
- 20 (5-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(4-chlorophényl)méthanone
(4-Chlorophényl)(5-méthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
(4-Chlorophényl)(5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
(4-Chlorophényl)(8-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
(4-Chlorophényl)(7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
- 25 (4-Chlorophényl)(5,7-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(4-méthylphényl)méthanone
(4-Chlorophényl)(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone
(2-Chlorophényl)(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le

- 30 procédé décrit dans le schéma 1.



La voie A consiste à préparer les 2-amino-pyridines de formule (III) 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 1-aryl-propane-1,2-dione (IV) dans lequel Hal représente un halogène par exemple selon la méthode décrite par J-J. Bourguignon et coll. dans Aust. J. Chem. 1997, 50, 719-725.

La seconde voie de synthèse B, C, D consiste à faire réagir un dérivé organométallique de formule générale (V) dans laquelle X est défini comme ci-dessus et M représente un atome de lithium ou un groupe Mg-Hal sur un amide de Weinreb de formule (VI) dont les fonctions réactives sont éventuellement protégées, selon des méthodes connues de l'homme du métier telles que décrites dans Nahm, S.; Weinreb, S. M., Tetrahedron Letters (1981), 22(39), 3815-18 et dans Sibi, M.P. Organic Preparations and Procedures Int. 1993, 25, 15-40. L'amide de Weinreb de formule (VI) est obtenu par couplage du dérivé acide de formule (V) ou de l'un de ses dérivés réactifs avec une N,O-dialkylamine selon les méthodes décrites dans les références ci-dessus.

Le couplage peut être réalisé en présence d'un agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU et d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou la pyridine, dans un solvant inerte tel que le THF, le DMF ou le dichlorométhane. Alternativement on peut faire réagir la N,O-dialkylamine avec un ester de l'acide de formule (V) en présence d'un catalyseur tel que le triméthylaluminium (Weinreb, S. M. Synth. Commun. 1982, 12, 989.).

On peut également selon une troisième voie de synthèse (B, E) faire réagir le dérivé organométallique de formule générale (V) défini comme ci-dessus sur un acide imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique de formule générale (VII) dans lequel R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis

comme précédemment ou un de ses sels ou dérivés réactifs tels que ester, halogénure d'acide, anhydride ou amide selon des méthodes connues de l'homme du métier, telles que décrites dans J. March, *Advanced Organic Chemistry* (Wiley, 5th Ed. 2001) p 567 et 1213 ou dans les références citées.

5 Les produits de formule (I), 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 de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- b) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé halogéné et d'un dérivé organométallique tel
- 10 que stannique ou boronique pour introduire un substituant méthyle,
- c) une réaction de protection des fonctions réactives,
- d) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- e) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le
- 15 sel correspondant,

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.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à

20 l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des exemples renvoient à ceux donnés dans les tableaux ci-après, qui illustrent les structures chimiques et les caractéristiques spectroscopiques de quelques composés selon l'invention.

Exemple 1 : (5-Méthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

25 A une solution de 110 mg de (5-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone dans 14 mL de méthanol, on ajoute 268 mg de méthylate de sodium et 108 mg de poudre de cuivre. Le mélange est chauffé 45 minutes à 120° dans un appareil à microondes puis refroidi et traité par 20 mL d'eau et concentré à sec. Le résidu est repris dans du dichlorométhane. L'insoluble est éliminé et le filtrat concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant par

30 un mélange de dichlorométhane et de méthanol 97/3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 26 mg de (5-méthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone sous la forme d'un solide jaune.

Exemple 2 : (7-Méthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

A une solution de 110 mg de bromhydrate (1:1) de (7-hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone dans 10 mL d'acétone, on ajoute 96 mg de carbonate de potassium et 78 mg d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux 15 heures puis concentré à sec. Après chromatographie sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 96/4, les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées pour donner 44 mg de (7-méthoxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone sous la forme d'un solide jaune pâle.

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

- 10 A une solution de 0,82 g de 3-bromo-1-phénylpropane-1,2-dione dans 3 mL de DMF refroidie à 4°C on ajoute goutte à goutte une solution de 386 mg de 2-amino-5-chloro-pyridine dans 7 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité 6 heures à 4°C puis conservé à la même température sans agiter pendant 64 heures à 4°C. Le précipité est filtré et lavé par de l'éther diéthylique puis placé en suspension dans 10 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures
- 15 puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther diéthylique et trituré puis filtré et lavé par de l'éther diéthylique. On obtient 0,235 g de bromhydrate (1:1) de (6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone sous la forme d'un solide beige.

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

20 Bromhydrate (1:1) de (7-hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

- A une suspension de 0,250 g de 4-hydroxypyridine-2-amine dans 4 mL de THF, on ajoute une solution de 0,619 g de 3-bromo-1-phénylpropane-1,2-dione dans 4 mL de THF. Le mélange réactionnel est agité 15 h à 20°C, puis chauffé au reflux 3 heures et concentré à sec. Le résidu est repris dans du méthanol et filtré sur une cartouche échangeuse de cations (Bond Elut SCX Varian,
- 25 5 g). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées. Le produit est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/5. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées. pour donner 55 mg de bromhydrate (1:1) de (7-hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone sous la forme d'un solide beige.

- 30 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,67 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 6,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 7,55 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,65 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,26 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 10,5 (s, 1H)

Spectre de masse (IE) : m/z 238 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 210 : $[\text{M}^+]-[\text{CO}]$, m/z 105 : PhCO^+ .

Spectre IR (KBr) : 3165; 2597; 1637; 1551; 1234; 1160; 907; 714 & 698 cm^{-1} .

5-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone

La 5-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)(phényl)méthanone est obtenue de manière similaire en remplaçant la 4-hydroxypyridine-2-amine par la 2-amino-6-bromopyridine.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,39 (dd, $J = 7,5$ et $9,0$ Hz, 1H) ; 7,47 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,59 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,70 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,82 (d large, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 8,33 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,48 (s, 1H)

Spectre de masse (LCMS) : m/z 300 (pic de base) : $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Spectre IR (KBr) : 3156; 1639; 1511; 1260; 1237; 1179; 1125; 895; 775; 705 & 697 cm^{-1} .

4,5-Diméthoxy-pyridine-2-amine

- 10 On ajoute 0,48 g de 4,5-diméthoxy-2-pyridineméthanol à une solution de 0,316 g de carbonate de sodium dans 8 mL d'eau puis par portions 0,529 g de permanganate de potassium de façon à maintenir la température inférieure à 22°C . Après 2 heures d'agitation à 20°C on filtre le milieu réactionnel et rince l'insoluble à l'eau. Le filtrat est amené à pH inférieur à 1 par addition d'acide chlorhydrique 5N puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 16 mL de
- 15 terbutanol. Après addition de 0,734 mL d'azoture de diphénylphosphoryle et de 0,95 mL de triéthylamine, le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 16 heures puis ramené à 20°C . L'insoluble est filtré et le filtrat concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est trituré avec du méthanol, l'insoluble est éliminé et le filtrat concentré à sec. Le résidu est repris dans 10 mL de dichlorométhane et traité par 2 mL d'acide trifluoroacétique pendant 16 heures à 20°C . A près
- 20 évaporation le résidu est purifié par filtration sur une cartouche échangeuse de cations (Bond Elut SCX Varian, 2 g) en éluant par du méthanol ammoniacal 3,5 N. La fraction contenant le produit attendu est concentrée et le résidu chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/5. Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées sous pression réduite pour donner 0,147 g de 4,5-diméthoxy-pyridine-2-amine sous la
- 25 forme d'un solide beige.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,65 (s, 3H) ; 3,72 (s, 3H) ; 5,42 (s large, 2H) ; 6,07 (s, 1H) ; 7,48 (s, 1H).

Spectre de masse (ES) : $m/z=155$ $[\text{MH}]^+$ (pic de base)

- Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques (tableau 1) et les caractéristiques
- 30 spectroscopiques (tableau 2) de quelques composés selon l'invention. Les tableaux reprennent les n° de composés des exemples ci dessus

7

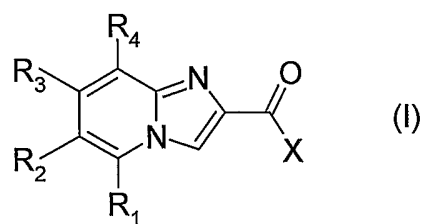


Tableau 1

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Sel
1	OMe	H	H	H	Ph	
2	H	H	OMe	H	Ph	
3	H	Cl	H	H	Ph	HBr
4	H	OMe	OMe	H	Ph	HBr
5	H	OMe	H	H	Ph	
6	H	H	Me	H	Ph	
7	H	H	H	H	H	HCl

Tableau 2

Composé	Caractérisations
1	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 4,14 (s, 3H) ; 6,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,45 (dd, $J = 7,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 7,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,31 (m, 2H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 252 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 237 : $[\text{M}^+]\text{-CH}_3$, m/z 209 : 237-[CO], m/z 105 : PhCO^+, m/z 77 : Ph^+.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3172; 2946; 1643; 1545; 1529; 1270; 1234; 1106; 975; 899; 771; 731 & 713 cm^{-1}.</p>
2	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,86 (s, 3H) ; 6,76 (dd, $J = 2,5$ et 7,5 Hz, 1H) ; 7,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 7,56 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,66 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,30 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,47 (m, 2H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 252 (pic de base) : $[\text{M}^+]$, m/z 224 : $[\text{M}^+]\text{-[CO]}$, m/z 237 : $[\text{M}^+]\text{-CH}_3$, m/z 209 : 237-[CO], m/z 105 : PhCO^+, m/z 77 : Ph^+.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3159; 1653; 1548; 1491; 1335; 1236; 1212; 1173; 1018; 897; 714 & 681 cm^{-1}.</p>
3	<p>Spectre RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, δ en ppm) : de 7,51 à 7,64 (m, 3H) ; 7,71 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) ; 8,27 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,64 (s, 1H) ; 8,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z 256 : $[\text{M}^+]$, m/z 228 : $[\text{M}^+]\text{-[CO]}$.</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3067; 2792; 1655; 1546; 1438; 1289; 1268; 1244; 1088; 916; 811 & 725 cm^{-1}.</p>
4	<p>Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,88 (s, 3H) ; 4,03 (s, 3H) ; 7,08 (s, 1H) ; 7,65 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,77 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 8,10 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,44 (s, 1H) ; 8,62 (s, 1H).</p> <p>Spectre IR (KBr) : 3284, 1660, 1597, 1563, 1447, 1439, 1316, 1285, 1266, 1239, 1227, 992 cm^{-1}.</p> <p>Spectre de masse (IE) : m/z=282 $[\text{M}]^+$ (pic de base), m/z=267 $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, m/z=239 $[\text{m/z}=267 - \text{CO}]^+$, m/z=105 $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$, m/z=77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.</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 cellule N2A

- 5 Des essais ont consisté à mesurer l'activité *in vitro* des composés de l'invention sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et transfectées 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.
- 10 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 fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000 par puit
5 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 puit un volume équivalent (100 μ L) de Steadylite, puis attendre 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
10 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 et 6 ont montré une EC_{50} de respectivement 31 nM et 1,2 nM

Evaluation de la liaison au récepteur humain NOT

15 La liaison directe entre des composés de l'invention et le récepteur humain NOT a été évaluée en utilisant la technologie SPR (surface plasmon resonance). Dans cet essai la protéine est immobilisée de façon covalente à la matrice et la molécule à étudier est injectée dans la chambre contenant la sensor chip. Le signal est directement proportionnel à la quantité de produit fixé à la protéine. Les essais de liaison ont été réalisés dans un instrument BIACORE S51 (Biacore Inc.,
20 Piscataway N.J.). La protéine entière GST-NOT (NOT-FL) a été fournie par Invitrogen (PV3265). Le domaine de liaison au ligand de NOT (His-Thr-NOT 329-598) a été exprimé et purifié comme décrit dans *Nature* **423**, 555-560. Les deux protéines, diluées à une concentration de 20 μ g/ml dans un tampon acétate pH 5.0 contenant 5 mM de DTT, ont été immobilisées sur une surface de carboxymethyl 5' dextrane (CM5 sensor chip, Biacore Inc.) par couplage amine en suivant le
25 protocole recommandé par Biacore en éluant par un tampon HBS-N (10 mM HEPES, 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA, pH 7.4). Approximativement 10000-15000 unités de resonance (RU) des protéines sont capturées sur la surface du sensor chip CM5. Les solutions stock des composés à étudier à 1,5 mM dans le DMSO sont diluées en série dans du tampon d'élution (50 mM HEPES pH8; 150 mM NaCl; 10 mM $MgCl_2$; 2% DMSO, 1 mM DTT) à des concentrations allant de 3,75
30 à 0,1 μ M. Chaque concentration de produit est injectée à 4°C pendant 1 minute à 30 μ L/min. La dissociation a été enregistrée pendant 5 minutes sans autre procédure de régénération de la surface. Les signaux obtenus sont corrigés en testant chaque concentration de produit sur une surface de dextrane non modifiée (blanc). Le signal dû au tampon de migration est déduit du signal total (« double referencing ») ainsi que l'effet du DMSO. L'analyse des signaux est
35 effectuée à l'aide du logiciel d'analyse Biacore S51 (version 1.2.1). Les composés sont ensuite classés en fonction de leur niveau de fixation maximal et de paramètres cinétiques de liaison à la

protéine immobilisée.

A titre d'exemple, le composé n° 6 a une affinité moyenne et le composé n° 3 a une affinité forte.

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

- 5 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.

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
10 temporale, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Pick), la sclérose en plaque ; 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 déficit de l'attention et de l'hyperactivité ; les maladies inflammatoires comme les
15 pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les inflammations des articulations, l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde ostéoarthrite, maladies inflammatoires allergiques telle que l'asthme et pour finir le traitement de l'ostéoporose, les cancers.

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

- 20 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 pharmaceutiquement acceptable dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 25 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 de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut
30 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
35 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
5 sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

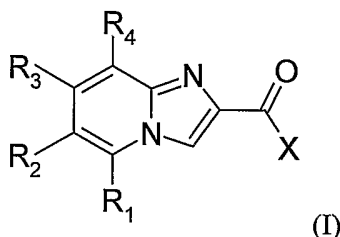
	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
10	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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
15 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 acceptables.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule (I) ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable :



- 5 X est un phényle, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un phényle, R₃ est méthyle et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un phényle, R₂ est chlore ou méthoxy et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un phényle, R₂ et R₃ sont méthoxy et R₁ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 10 X est un phényle, R₁ est méthoxy et R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un phényle, R₃ est méthoxy et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un 4-méthylphényle, R₂ est un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un 4-chlorophényle, R₁ est un chlore ou un méthoxy ou un méthyle, et R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 15 X est un 4-chlorophényle, R₂ est un chlore ou un méthyle et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un 4-chlorophényle, R₃ est un méthyle, et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un 4-chlorophényle, R₄ est un méthyle et R₁, R₂ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un 4-chlorophényle, R₁ et R₃ sont des méthyles et R₂ et R₄ sont des hydrogènes, ou
 X est un 4-chlorophényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes, ou
 20 X est un 2-chlorophényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes, ou
 X est un 4-méthylphényle et R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes,
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide
 pour la préparation d'un médicament pour le traitement et la prévention des maladies dans
 lesquelles le récepteur NOT est impliqué.
 25 2. Utilisation d'un composé de formule (I) ou un sel d'addition de ce composé à un acide
 pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés de
 formule (I) pour lesquels :
 X est un phényle, R₁, R₂, R₃ et R₄ sont des hydrogènes ; ou
 X est un phényle, R₂ est chlore ou méthoxy et R₁, R₃ et R₄ sont des hydrogènes à l'état de base ou
 30 de sel d'addition à un acide.
 3. 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.

- 4 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 sclérose en plaque ; des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.
- 5 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 psychiatriques.
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 maladies inflammatoires.
7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 pour la
- 10 préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose et les cancers.
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 de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies.
- 15 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 la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance les troubles déficit de l'attention et de l'hyperactivité.