



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

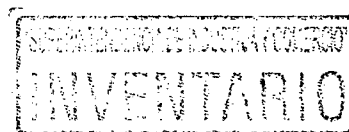


CSA836140

Organización y
Delegación CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-80861

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO DERIVADOS DE N-HETEROCICLICO-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-2-
CARBOXAMIDAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE SANOFT-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080861- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:08:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Jean-François PEYRONEL

c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001834Fecha: 31 de diciembre de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/106749 A3Fecha: 3 de septiembre de 2009

6

Título (54)**DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS,
SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEÚTICA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/004

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐FR2 de enero de 20080800003

9

Comprobante de pago No.: 10-49,711Fecha: 21 de junio de 2010Comprobante de pago No.: 10-50,667Fecha: 24 de junio de 2010Comprobante de pago No.: 10-52,124Fecha: 28 de junio de 2010

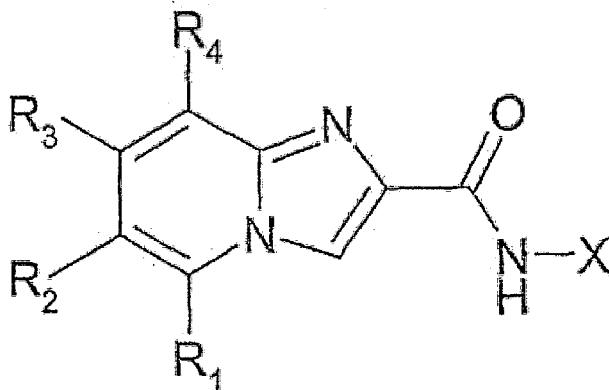
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$260.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA:

Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/106749 A3

Descripción:

Páginas 28 en el idioma original

Páginas 28 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conférimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models, industrial designs, trademarks, collective, defensive, of service, trade emblems, domain names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, its change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Oppositions or observations, administrative or judicial, nullity, precautionary measures, concession of licenses, the writ of tutela, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

4
ME-43

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
DOY FE CON LA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 JUN 2010
AMPARO QUIJERO ARTURO
NOTARIO

5

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

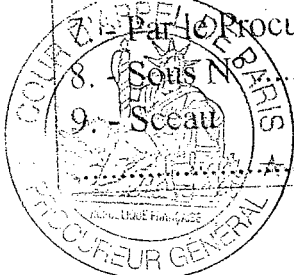
Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci- dessous.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par le kœnig
- 3. - agissant en qualité de NOTAIRE
- 4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

- 5. - à Paris le 21 JUIN 2005
- 6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
- 7. - Sous N° 81902/2005
- 8. - Sceau
- 9. - Sceau

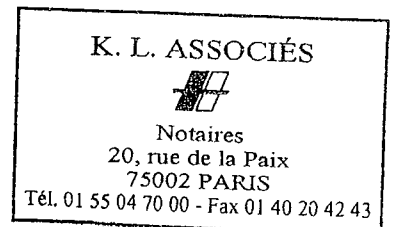


COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

29 JUN. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

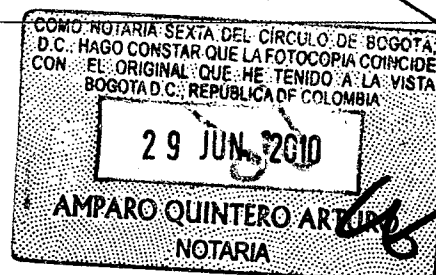
1. Pays :
Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

6. le

10. Signature :



7

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
J.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

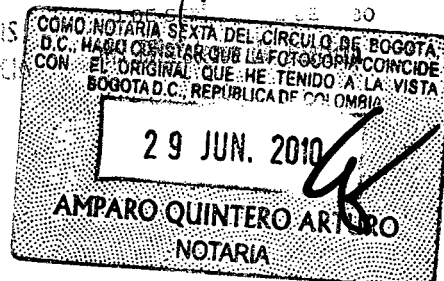
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4110 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA



(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

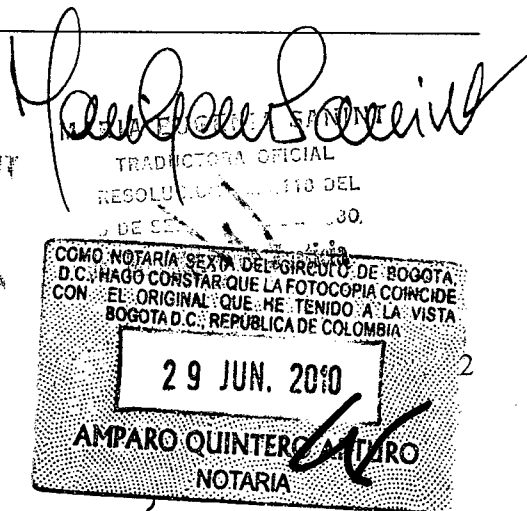
Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.
- 10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

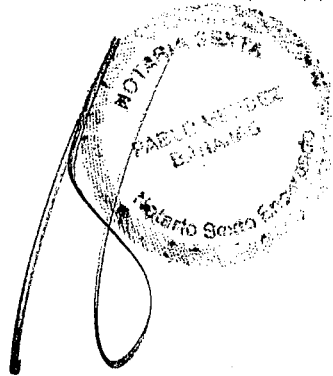


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN SE DE
 LA AITA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
 (A.S) PUESTA(S) POR Maria Eugenia Sanin
 IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
 ES CON AUTENTICA(S)
 SANTIAGO DE BOGOTA 12 JUL 2005

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucs
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTIAGO DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243

Sanin
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
 D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
 CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
 BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
 29 JUN. 2010
 AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIO

W

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **SANOFI-AVENTIS**

Poder conferido el : 20/06/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

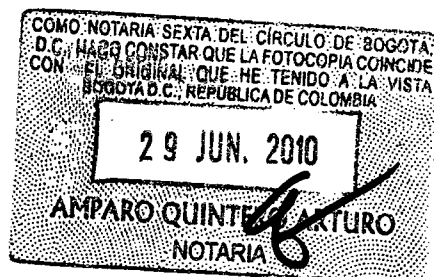
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Emilio Fariña
Williamson y Luz Clemencia
Gonzalez de Paez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438019 TP 31929

CC 35456344 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se hace(n)

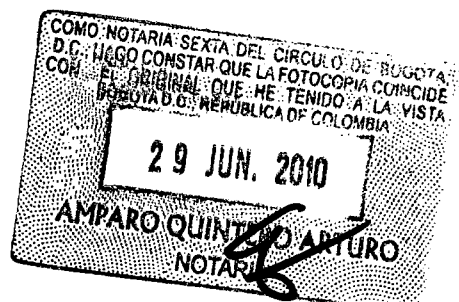
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

22 OCT 2009

Emilio Fariña
Luz Clemencia Gonzalez de Paez



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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2009/106749 A3

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

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)

Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001834

(22) Date de dépôt international :

31 décembre 2008 (31.12.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0800003 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-

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

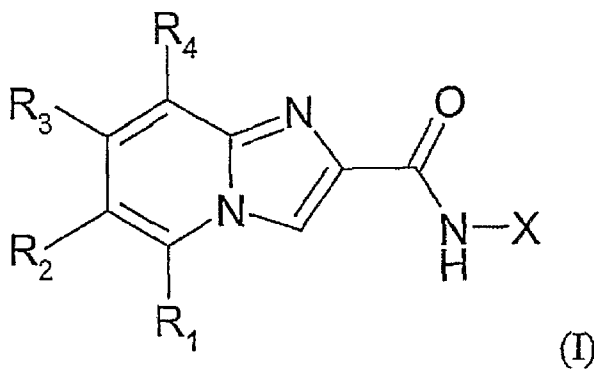
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[Suite sur la page suivante]

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

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



(I)

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

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/106749 A3

21

WO 2009/106749 A3

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

Publiée :

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

6 mai 2010

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

22

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2009/106749 A2

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

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 233/74 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-
Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001834

(22) Date de dépôt international :

31 décembre 2008 (31.12.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0800003 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

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

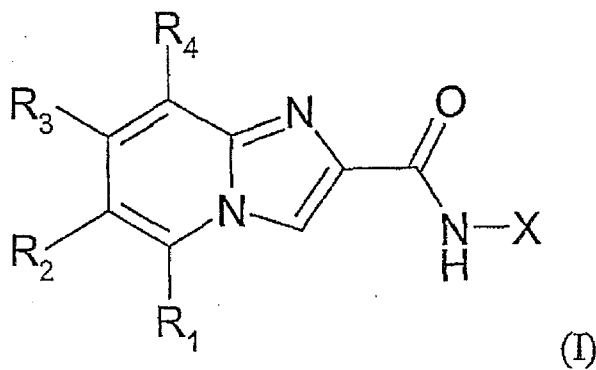
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

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

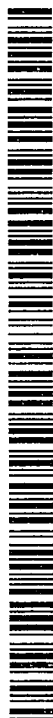
(54) Titre : DÉRIVÉS DE N-HÉTÉROCYCLIQUE-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



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

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



WO 2009/106749 A2

LD

WO 2009/106749 A2

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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

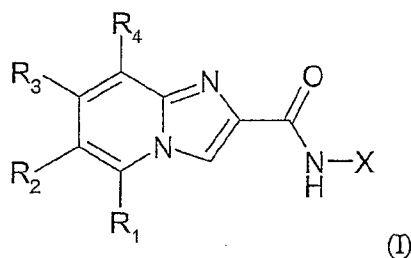
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

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

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

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

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



10 dans laquelle :

X représente un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, cyano, oxydo, COOR₈, les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-chloro-*N*-(5-méthyl-pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
 6-chloro-*N*-(thiazol-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ; et
N-(benzothiazol-2-yl)-6-chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

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

6

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

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

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

5 à l'exception des composés :

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

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

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

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

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'halogène,

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

15 hydroxy,

. un groupe (C₁-C₆)alkyle,

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

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

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

20 à l'exception des composés :

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

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

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

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

25

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

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

30 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

35 R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'halogène,

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

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

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

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

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

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

et leurs sels d'addition à un acide.

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

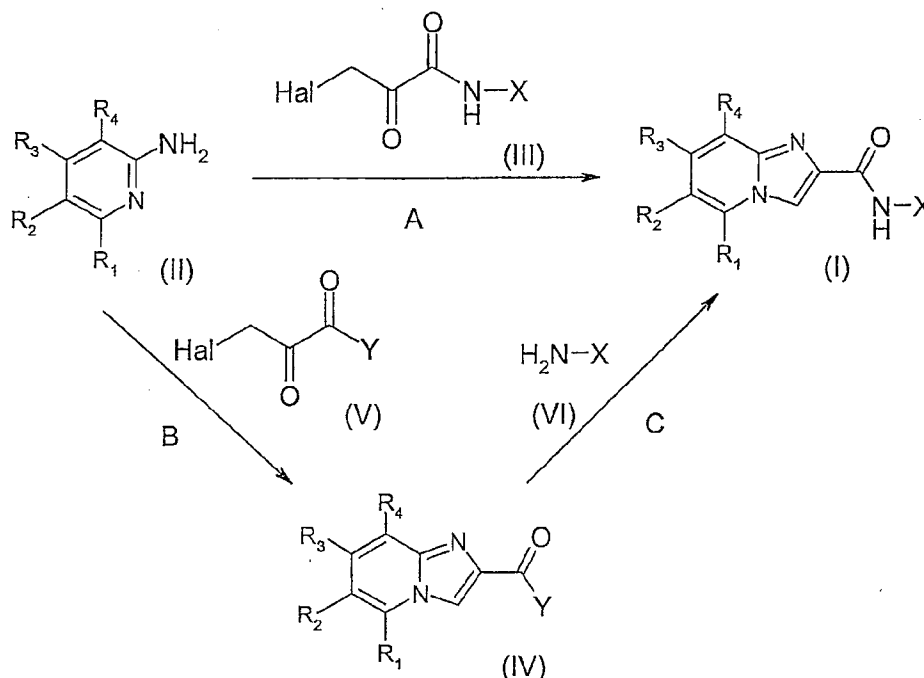


Schéma 1

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

- La seconde voie de synthèse B, C consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés, de formule (IV) dans laquelle Y représente un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_6) alcoxy avec une hétéroarylamine $\text{X}-\text{NH}_2$ (VI), dans laquelle X est défini comme précédemment, selon des méthodes connues de l'homme du métier. Ainsi l'acide peut être préalablement converti en l'un de ses dérivés réactifs tel que halogénure d'acide, anhydride, anhydride mixte ou ester activé puis mis en réaction avec l'amine (VI) en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou la pyridine, dans un solvant inerte tel que le THF, le DMF ou le dichlorométhane. Le couplage peut également être réalisé en présence d'un agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU dans les mêmes conditions sans isoler d'intermédiaire réactif. Alternativement on peut faire réagir l'amine

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

- Les produits de formule (I), et leurs précurseurs de formule (II) ou (IV), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, pour obtenir des produits de formule (I) ou être transformés en
10 d'autres produits de formule (I) à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
 - b) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
 - c) une réaction d'amidification de fonction amine,
 - 15 d) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
 - e) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
 - f) une réaction de transformation des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool par réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
 - g) une réaction de conversion des fonctions aldéhyde ou cétone en dérivé oxime,
 - 20 h) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
 - i) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
 - j) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
 - k) une réaction d'oléfination de fonction aldéhyde ou cétone en groupe alcényle,
 - l) une réaction de deshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle,
 - 25 m) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe alcényle ou alkyle,
 - n) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé organométallique tel qu'un dérivé du bore, de l'étain ou du silicium avec un dérivé halogéné pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyles ou aryle,
 - 30 o) une réaction de réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire,
 - p) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un groupe amino secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation,
 - q) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire en un groupe amidine,
 - r) une réaction de protection des fonctions réactives,
 - 35 s) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

- t) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- u) une réaction de dédoublement des formes racémiques en énantiomères,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères
- 5 possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, tautomères.

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

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

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

A une solution de 100 mg d'acide 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 1 mL de *N,N* diméthylformamide on ajoute 51 mg de 2-thiazolylamine, 211 mg d'hexafluorophosphate de 1-oxyde de 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium (HATU), 75 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) et 237 µl de diisopropyléthylamine. Le mélange

20 réactionnel est chauffé à 70°C pendant 16 heures, dilué par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est trituré avec du méthanol pour donner 106 mg de 6-bromo-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

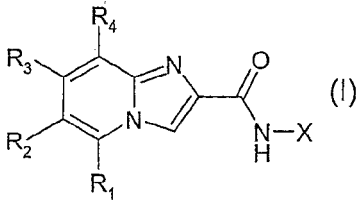
5 Acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

A une suspension de 17,9 g de 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 180 mL de 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
10 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
15 acide peu visible).

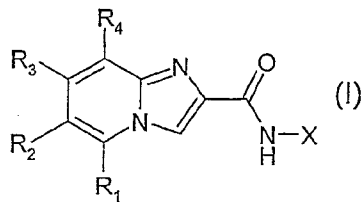
Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques de formule générale (I) (tableau 1) et les caractéristiques spectroscopiques (tableau 2) de quelques exemples de composés selon l'invention.

Tableau 1



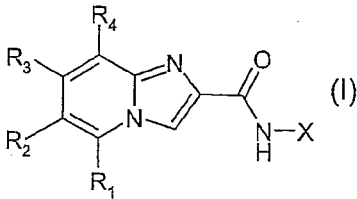
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
1	H	Br	H	H		
2	H	Cl	H	H		
3	H	Cl	H	H		
4	H	Cl	H	H		
5	H	I	H	H		

Tableau 1



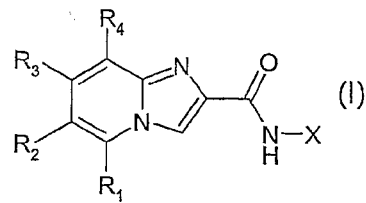
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
20	H	~NMe ₂	H	H		
21	H	~NMe ₂	H	H		
22	H	~NMe ₂	H	H		
23	H	~NMe ₂	H	H		
24	H	~NMe ₂	H	H		
25	H	~NMe ₂	H	H		
26	H		H	H		
27	H		H	H		
28	H		H	H		
29	H		H	H		
30	H		H	H		
31	H		H	H		
32	H		H	H		

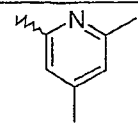
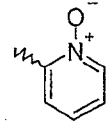
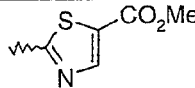
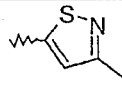
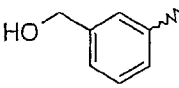
Tableau 1



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

Tableau 1



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

34

Tableau 2

Ex	Caractérisations
1	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; de 7,49 à 7,55 (m, 2H) ; 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,61 (s, 1H) ; 9,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 11,95 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323, [M+H] ⁺ (présence de 1 Br)
2	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,39 (dd, J = 5,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,47 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; de 8,25 à 8,34 (m, 2H) ; 8,51 (s, 1H) ; 8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,65 (s large, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 273 [M+H] ⁺ , présence de 1 Cl
3	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,49 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,49 (dd, J = 1,5 et 2,5 Hz, 1H) ; 8,61 (s, 1H) ; 8,92 (d large, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,15 (s large, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 274 [M+H] ⁺ , présence de 1 Cl
4	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,19 (m, 1H) ; 7,48 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (m, 1H) ; 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,39 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,81 (s large, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 273 [M+H] ⁺ , présence de 1 Cl
5	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,19 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,60 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,38 (dd, J = 2,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,51 (s, 1H) ; 9,01 (s large, 1H) ; 9,79 (s, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 365 [M+H] ⁺
6	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,19 (d large, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,54 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,39 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,56 (s, 1H) ; 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,81 (s, 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 317 [M+H] ⁺ , présence de 1 Br
7	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,61 (s, 2H) ; 7,22 (dd large, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,70 (s, 1H) ; 7,82 (m, 2H) ; 7,93 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,40 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,69 (s, 1H) ; 9,03 (s large, 1H) ; 10,1 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345, [M+H] ⁺
8	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,88 (s, 6H) ; 7,17 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,39 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,87 (m, 2H) ; 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,37 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,41 (s, 1H) ; 9,71 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 282, [M+H] ⁺
9	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,31 (s, 3H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,52 (s, 1H) ; 9,79 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 253 [M+H] ⁺ , 275 [M+Na] ⁺
10	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,64 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,79 (m, 2H) ; 8,52 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 8,65 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,69 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 370 [M+H] ⁺
11	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,39 (s, 3H) ; 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,02 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,71 (m, 2H) ; 8,10 (s large, 1H) ; 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,75 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 359 [M+H] ⁺

25

Ex	Caractérisations
12	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,33 (dd, J = 2,0 et 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,79 (m, 2H) ; 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,0 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 379 [M+H] ⁺ , présence de 1 Cl
13	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,44 (s, 3H) ; 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,05 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; de 7,71 à 7,83 (m, 3H) ; 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,72 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 359 [M+H] ⁺ .
14	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,75 (s, 2H) ; 7,82 (ddd, J = 1,5 – 8,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 8,32 (td, J = 1,5 et 4,5 Hz, 1H) ; 8,56 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,4 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 363 [M+H] ⁺ .
15	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,33 (d, J = 2,0 Hz, 3H) ; 4,60 (s, 2H) ; 5,29 (m étalé, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s large, 1H) ; 7,79 (m, 2H) ; 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 8,61 (s, 1H) ; 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,84 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 377 [M+H] ⁺ .
16	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H) ; 7,31 (dd, J = 2,0 et 5,5 Hz, 1H) ; 7,40 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,44 (s, 1H) ; 9,90 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 282 [M+H] ⁺ .
17	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,42 (d, J=0.9 Hz, 3 H) 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.33 (t, J=5.7 Hz, 1 H) 6.72 (q, J=0.9 Hz, 1 H) 7.39 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.59 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.4 Hz, 2 H) 8.61 (s, 1 H) 9.00 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 10.82 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 349 [M+H] ⁺ .
18	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3.79 (s, 3 H) 4.60 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.32 (d, J=5.7 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.38 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.48 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.58 - 7.62 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=1.6 Hz, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 8.99 (t, J=1.6 Hz, 1 H) 9.97 (s, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 348 [M+H] ⁺ .
19	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.24 (s, 3 H) 4.60 (d large, J=4.8 Hz, 2 H) 5.35 (t large, J=4.8 Hz, 1 H) 6.39 (s large, 1 H) 7.38 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.48 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.60 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=1.4 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=1.5 Hz, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 9.00 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 9.88 (m étalé, 1 H) 12.16 (m étalé, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 346 [M-H] ⁻ , m/z 348 [M+H] ⁺ .
20	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.29 (d, J=1.1 Hz, 3 H) 2.87 (s, 6 H) 6.82 (q, J=1.1 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.53 (dt, J=10.0, 1.1 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 1.1 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 11.57 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 302 [M+H] ⁺ .
21	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.86 (s, 6 H) 7.35 (dd, J=9.9, 2.4 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=5.1, 3.1 Hz, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H) 7.76 (dd, J=3.1, 1.4 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 287 [M+H] ⁺ .
22	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.43 (s, 3 H) 2.87 (s, 6 H) 7.03 (dd, J=7.7, 0.9 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.55 (dt, J=10.0, 0.9 Hz, 1 H) 7.75 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=7.7, 0.9 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 9.65 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 [M+H] ⁺ .

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

37

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

Ex	Caractérisations
46	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.87 (s, 6 H) 7.41 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.89 (dd, J=2.4, 0.8 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.54 (dq, J=1.7, 0.8 Hz, 1 H) 8.66 (dt, J=5.1 0.9 Hz, 1 H) 10.08 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 350 [M+H] ⁺ .
47	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.32 (t, J=0.7 Hz, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.86 (s, 6 H) 6.87 (s large, 1 H) 7.40 (dd, J=9.9, 2.3 Hz, 1 H) 7.54 (dt, J=9.9 0.8 Hz, 1 H) 7.88 (m, 2 H) 8.39 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 9.59 (s, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 310 [M+H] ⁺ .
48	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.87 (s, 6 H) 7.18 (m, 1 H) 7.41 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.49 (m, 1 H) 7.61 (dt, J=9.9 Hz, 1.0, 1 H) 7.88 (dd, J=2.4, 1.0 Hz, 1 H) 8.37 - 8.51 (m, 2 H) 11.45 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 298 [M+H] ⁺ .
49	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.88 (s, 6 H) 3.84 (s, 3 H) 7.35 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.52 (dt, J=10.0, 0.8 Hz, 1 H) 7.84 (d large, J=2.5 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.50 (d, J=0.8 Hz, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 344 [M-H] ⁻ , m/z 356 [M+H] ⁺ .
50	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2.33 (s, 3 H) 2.87 (s, 6 H) 7.03 (s, 1 H) 7.38 (dd, J=10.1, 2.5 Hz, 1 H) 7.52 (dt, J=10.1, 1.0 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=2.4, 1.0 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 12.31 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 300 [M-H] ⁻ , m/z 302 [M+H] ⁺ .
51	Spectre de masse (IC) : m/z 334 [M] ⁺ .
52	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,49 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,02 (s large, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 10,92 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 353 [M-H] ⁻ , m/z 355 [M+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 Nurrl et transfectée de manière stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC₅₀ sont comprises entre 0,01 et 1000 nM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

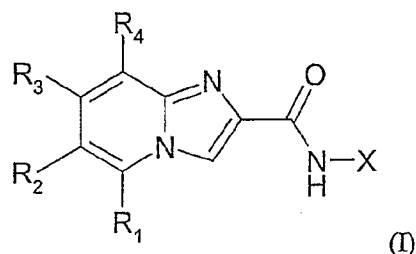
	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
15	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I)



dans laquelle :

- 5 X représente un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, cyano, oxydo, COOR₈, les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe
- 10 (C₂-C₆)alkyle, un groupe NRaRb; les groupes alkyle et alcoxy pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs halogène, hydroxy, amino, ou groupe (C₁-C₆)alcoxy ;
- R₂ représente l'un des groupes suivants :
- . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis

15 indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un halogène, un amino, un groupe NRaRb, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe phényle

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

20 . un groupe (C₂-C₆)alcényle,

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

25 . un groupe -NR₉-CO-R₁₀

 - . un groupe -NR₁₁R₁₂,
 - . un groupe -N=CH-NRaRb,
 - . un atome d'halogène,
 - . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle

30 . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,

 - . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle,

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

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

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

3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que
- X représente un groupe hétérocyclique ce groupe étant éventuellement partiellement saturé ou oxydé et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ;
- 20 à l'exception des composés :

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

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

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

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

- 25 4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que
- X représente un groupe thiazole, isothiazole, thiophène, pyrazole, thiadiazole, isoxazole, tétrazole, pyridine, pyrazine, ces groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alkyle ledit groupe alkyle pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyano, un groupe COOR₈ dans lequel R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ;
- 35 à l'exception des composés :

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

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

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

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'halogène,

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

10 . un groupe (C₁-C₆)alkyle,

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

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

à l'exception des composés :

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

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

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

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

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

20 ce que :

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

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

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un atome d'halogène,

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

. un groupe (C₁-C₆)alkyle,

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

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

35 à l'exception des composés :

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

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

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications caractérisé en ce que :
- X représente un groupe thiazole, isothiazole, thiophène, pyrazole, thiadiazole, isoxazole, tétrazole,
- 5 pyridine, pyrazine, les groupes étant éventuellement partiellement saturés ou oxydés et éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes cyano, méthyle, halogène, CO₂Me ou CF₃;
- R₁, R₃, et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;
- R₂ représente un halogène ou un phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle, ou un groupe méthyle, ou un groupe *N*-diméthyle ;
- 10 à l'exclusion des composés pour lesquels R₂ est un atome de chlore et X est un radical thiazol-2-yl ou 5-méthylpyridin-2-yl ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
- 15 ce que le composé est choisi parmi :

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

4+

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

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

et leurs sels d'addition à un acide.

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

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

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

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

49

neurodégénératives.

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

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

10

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

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

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

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

19. Composés :

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

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

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

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 septiembre 2009 (03.09.2009)

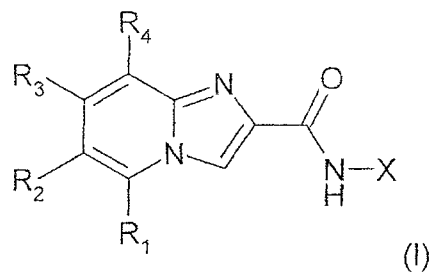
(10) Número de publicación internacional
WO 2009/106749 A3

PCT

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2008/001834
- (22) Fecha de presentación internacional:
31 diciembre 2008 (31.12.2008)
- (25) Idioma de la presentación:
francés
- (26) Idioma de la publicación:
francés
- (30) Datos de prioridad:
0800003 2 enero 2008 (02.01.2008) FR
- (71) Solicitante(para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (74) Agente: GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:
--- Con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
--- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones (Regla 48.2h)
- (88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:
6 mayo 2010

(54) Título: DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo heterocíclico ; R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo NR_aR_b; R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente, un grupo alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente, un grupo alqueno(C₂-C₆), un grupo alquino(C₂-C₆), un grupo -CO-R₅, un grupo -CO-NR₆R₇, un grupo -CO-O-R₈, un grupo -NR₉-CO-R₁₀, un grupo -NR₁₁R₁₂, un grupo -N=CH-NR_aR_b, un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, hidroxiliminoalquilo, alcoximinoalquilo, un grupo alquil(C₁-C₆)tio, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfinilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo (alquil(C₁-C₆))₃sililetinilo, un grupo -SO₂-NR₉R₁₀, un grupo fenilo sustituido opcionalmente ; R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un átomo de halógeno ; R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un átomo de flúor, en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica..

WO 2009/106749 A3

SI

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 septiembre 2009 (03.09.2009)

PCT

(10) Número de publicación internacional

WO 2009/106749 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 233/74 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)

(74) Agente: GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra
cosa, para todo tipo de protección nacional disponible):
AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2008/001834

(22) Fecha de presentación internacional:

31 diciembre 2008 (31.12.2008)

(25) Idioma de la presentación:

francés

(26) Idioma de la publicación:

francés

(30) Datos de prioridad:

0800003 2 enero 2008 (02.01.2008) FR

(71) Solicitante(para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

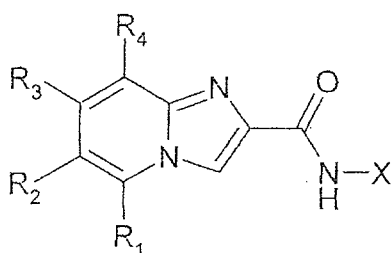
(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).

Publicada:

— sin informe de búsqueda internacional, se volverá a
publicar después de la recepción de este informe (Regla
48.2g)

(54) Título: DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y
SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo heterocíclico; R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo NRaRb; R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente, un grupo alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente, un grupo alqueno(C₂-C₆), un grupo alquino(C₂-C₆), un grupo -CO-R₅, un grupo -CO-NR₆R₇, un grupo -CO-O-R₈, un grupo -NR₉-CO-R₁₀, un grupo -NR₁₁R₁₂, un grupo -N=CH-NRaRb, un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, hidroximinoalquilo, alcoximinoalquilo, un grupo alquil(C₁-C₆)tio, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfinilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo (alquil(C₁-C₆))₃sililetinilo, un grupo -SO₂-NR₉R₁₀, un grupo fenilo sustituido opcionalmente; R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un átomo de halógeno; R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un átomo de flúor, en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica..

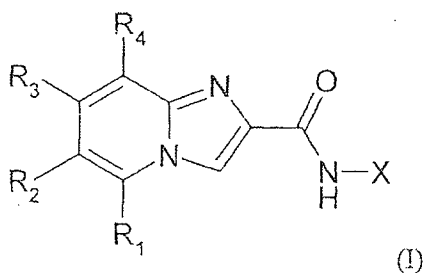
WO 2009/106749 A2

52

DERIVADOS DE *N*-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamidas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican los receptores nucleares Nurr-1 también denominados NR4A2, NOT, TINUR, RNR-1 y HZF3.

La presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I)



10 en la que :

X representa un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), ciano, óxido, COOR₈, pudiendo estar los grupos alquilo y alcoxi sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno ;

15 R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo NRaRb; pudiendo estar los grupos alquilo y alcoxi sustituidos opcionalmente con uno o varios halógeno, hidroxí, amino o grupo alcoxi(C₁-C₆) ;

R₂ representa uno de los grupos siguientes :

- . un átomo de hidrógeno,
- 20 . un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre un hidroxí, un halógeno, un amino, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo fenilo
- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre un hidroxí, un halógeno, amino, grupo
- 25 NRaRb,
- . un grupo alquénilo(C₂-C₆),
- . un grupo alquínilo(C₂-C₆),
- . un grupo -CO-R₅
- . un grupo -CO-NR₆R₇
- 30 . un grupo -CO-O-R₈
- . un grupo -NR₉-CO-R₁₀

- . un grupo $-NR_{11}R_{12}$,
 . un grupo $-N=CH-NRaRb$,
 . un átomo de halógeno,
 . un grupo ciano, nitro, hidroxiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo
 5 . un grupo alquil(C_1-C_6)tio,
 . un grupo alquil(C_1-C_6)sulfinilo,
 . un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilo,
 . un grupo $((\text{alquil}(C_1-C_6))_3)\text{sililetinilo}$,
 . un grupo $-SO_2-NR_9R_{10}$,
 10 . un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos
 independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno,
 alcoxi(C_1-C_6), ciano, $NRaRb$, $-CO-R_5$, $-CO-NR_6R_7$, $-CO-O-R_8$, un grupo alquilo(C_1-C_6)
 sustituido opcionalmente con uno o varios hidroxí o $NRaRb$;
 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_2-C_6), un grupo alcoxi(C_1-C_6) o un átomo
 15 de halógeno ;
 R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo alcoxi(C_1-C_4) o un átomo
 de flúor ;
 R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;
 R_6 y R_7 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) o
 20 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 4 a 7 eslabones que
 incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S ;
 R_8 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) ;
 R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;
 R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6)
 25 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos
 de los otros entre un hidroxí, un grupo alcoxi(C_1-C_6), un grupo $NRaRb$ o forman con el
 átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 4 a 7 eslabones ;
 Ra y Rb son independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o forman con el átomo
 de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones que comprende opcionalmente otro heteroátomo
 30 elegido entre O, S, N ;
 con la excepción de los compuestos :
N-(quinolin-7-il)-6-trifluorometilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
 6-Cloro-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
 6-Cloro-*N*-(5-metil-piridin-2-il)imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
 35 *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-Cloro-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
 6-Cloro-*N*-(tiazol-2-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

- N*-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
- 6-cloro-*N*-(1H-indol-6-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
- N*-(tiazol-2-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
- N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
- 5 5-({[imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-il]carbonil} amino)-3-metil-2-tiofeno carboxilato de etilo ;
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

Se conocen los compuestos : 6-cloro-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (N° de acceso en la base de datos 951981-37-6), 6-cloro-*N*-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (n° 951970-82-4), *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (n° 951998-58-6), 6-cloro-*N*-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (n° 951986-51-9), *N*-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (n° 951957-74-7), 6-cloro-*N*-(1H-indol-6-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (n° 951998-76-8), *N*-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (n° 796099-87-1), *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (n° 793689-28-8), 5-({[imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]carbonil} amino)-3-metil-2-tiofeno carboxilato de etilo (n° 554403-94-0), para los que **no** se presume ninguna actividad farmacológica o terapéutica. Estos compuestos se excluyen específicamente de la fórmula general (I) según la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener **uno** o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas **las** mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el **estado** de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos aceptables **farmacéuticamente**, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones **con** una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por :

- 35 - un átomo de halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo : un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, sustituido

22

- opcionalmente con un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo etc ;
- un grupo alquenilo : un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que
5 comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas ;
 - un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
 - un grupo alquinilo : un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas ;
 - 10 - un grupo heterocíclico : un grupo mono o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, este grupo cíclico es aromático, insaturado o parcialmente insaturado u oxidado y está unido por el átomo de carbono. A título de ejemplos de grupos heterociclos, se pueden citar : pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piracina,
15 piridacina, triacina, furofurano, tienotiofeno, pirrolopirrol, pirroloimidazol, pirrolopirazol, pirrolotriazol, imidazoimidazol, imidazopirazol, furopirrol, furoimidazol, furopirazol, furotriazol, pirrolo-oxazol, imidazo-oxazol, pirazolo-oxazol, furo-oxazol, oxazolo-oxazol, oxazoloisoxazol, pirrolo-isoxazol, imidazo-isoxazol, pirazolo-isoxazol, isoxazolo-isoxazol, furo-isoxazol, isoxazolo-oxadiazol, pirrolo-oxadiazol, furo-oxadiazol, isoxazolo-oxadiazol, tienopirrol, tienoimidazol, tienopirazol, tienotriazol, pirrolo-tiazol, imidazo-tiazol, pirazolo-
20 tiazol, triazolo-tiazol, furo-tiazol, oxazolo-tiazol, oxazoloisotiazol, pirrolo-isotiazol, imidazo-isotiazol, pirazolo-isotiazol, isoxazolo-isotiazol, furo-isotiazol, pirrolo-tiadiazol, imidazo-tiadiazol, furo-tiadiazol, isoxazolo-tiadiazol, oxazolo-tiadiazol, isotiazolo-tiadiazol, indol, isoindol, bencimidazol, indazol, indolicina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, pirrolopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, triazolopiridina, tetrazolopiridina, pirrolopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, pirrolopiracina, imidazopiracina, pirazolopiracina, pirrolopiridacina, imidazopiridacina, pirazolopiridacina, triazolopiridacina, pirrolotriacina, furopiridina, furopirimidina, fuopiracina, fuopiridacina, furotriacina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopiracina, oxazolopiridacina,
25 isoxazolopiridina, isoxazolopirimidina, isoxazolopiracina, isoxazolopiridacina, oxadiazolopiridina, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxadiazol, tienopiridina, tienopirimidina, tienopiracina, tienopiridacina, tienotriacina, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopiracina, tiazolopiridacina, isotiazolopiridina, isotiazolopirimidina, isotiazolopiracina, isotiazolopiridacina, tiadiazolopiridina, tiadiazolopirimidina, benzodioxol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalacina, quinoxalina, quinazolina, naftiridina, benzotriacina, piridopirimidina, piridopiracina, piridopiridacina,
30

piridotriacina, pirimidopirimidina, pirimidopiracina, pirimidopiridacina, piracinopiracina, piracinopiridacina, piracinotriacina, piridacinopiridacina ; estos grupos pueden ser parcialmente insaturados.

- 5 Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I), para los que X, R₁ a R₄ son tales como se han definido anteriormente y al menos uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ es diferente de un átomo de hidrógeno, en el estado de base o de sal de adición a un ácido,
- con la excepción de N-(quinolin-7-il)-6-trifluorometilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, y
- 10 con la excepción de los compuestos para los que R₂ es un átomo de cloro y X se elige entre un radical tiazol-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-indolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo y benzotiazol-2-ilo.

- Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto un primer grupo de
- 15 compuestos de fórmula (I), para los que :
- X representa un grupo heterocíclico estando este grupo opcionalmente parcialmente saturado u oxidado y sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C₁-C₆) pudiendo estar dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, un ciano, un
- 20 grupo COOR₈ en el que R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- siendo R₁, R₂, R₃ y R₄ tales como se han definido en la fórmula general (I) ;
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido ;
- con la excepción de los compuestos :
- 6-cloro-N-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ;
- 25 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ;
- 6-cloro-N-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ; y
- N-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

- Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto un segundo grupo
- 30 de compuestos de fórmula (I), para los que :
- X representa un grupo tiazol, isotiazol, tiofeno, pirazol, tiadiazol, isozaxol, tetrazol, piridina, piracina, estando estos grupos opcionalmente parcialmente saturados u oxidados y sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C₁-C₆) pudiendo estar dicho grupo alquilo
- 35 sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, un ciano, un grupo COOR₈ en el que R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;

5+

siendo R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tales como se han definido en la fórmula general (I) ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido ;

con la excepción de los compuestos :

6-cloro-N-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ; y

5 6-cloro-N-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto un tercer grupo de compuestos de fórmula (I), para los que :

R_1 , R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno ;

10 R_2 representa uno de los grupos siguientes :

. un átomo de halógeno,

. un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) él mismo sustituido con un hidroxí,

. un grupo alquilo(C_1-C_6),

15 . un grupo $NR_{11}R_{12}$ en el que R_{11} y R_{12} representan un grupo alquilo(C_1-C_6),

siendo X tal como se ha definido en la fórmula general (I) ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido ;

con la excepción de los compuestos :

6-cloro-N-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ;

20 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ;

6-cloro-N-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ; y

N-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

25 Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto un cuarto grupo de compuestos de fórmula (I), para los que :

X representa un grupo tiazol, isotiazol, tiofeno, pirazol, tiadiazol, isozaxol, tetrazol, piridina, piracina, estando estos grupos opcionalmente parcialmente saturados u oxidados y sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C_1-C_6) pudiendo estar dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, un ciano, un grupo $COOR_8$ en el que R_8 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) ;

30

R_1 , R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno ;

R_2 representa uno de los grupos siguientes :

. un átomo de halógeno,

35 . un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6) él mismo sustituido con un hidroxí,

- . un grupo alquilo(C₁-C₆),
 - . un grupo NR₁₁R₁₂ en el que R₁₁ y R₁₂ representan un grupo alquilo(C₁-C₆),
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido ;
- con la excepción de los compuestos :
- 5 6-cloro-N-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ; y
- 6-cloro-N-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto un quinto grupo de compuestos de fórmula (I), para los que :

- 10 X representa un grupo tiazol, isotiazol, tiofeno, pirazol, tiadiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, piracina, estando estos grupos opcionalmente parcialmente saturados u oxidados y sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos ciano, metilo, halógeno, CO₂Me o CF₃;
- R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;
- R₂ representa un halógeno o un fenilo sustituido con un grupo hidroximetilo o un grupo metilo o
- 15 un grupo N-dimetilo ;
- con la excepción de los compuestos para los que R₂ es un átomo de cloro y X es un radical tiazol-2-ilo ó 5-metilpiridin-2-ilo ;
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

- 20 Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto un sexto grupo de compuestos de fórmula (I), para los que :

- X representa un grupo tiazol, imidazol, piridina, piracina, benzotiazol, benzodioxol, pirazol, isoxazol, tiofeno, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, estando estos grupos opcionalmente parcialmente saturados u oxidados y sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos ciano, metilo,
- 25 halógeno, CO₂Me o CF₃;
- R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;
- R₂ representa un átomo de halógeno o un grupo fenilo sustituido con un grupo hidroximetilo o un grupo metilo o un grupo N-dimetilo,
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido,

- 30 con la excepción de los compuestos :

6-cloro-N-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ;

N-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ;

6-cloro-N-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ; y

N-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

- 35 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente

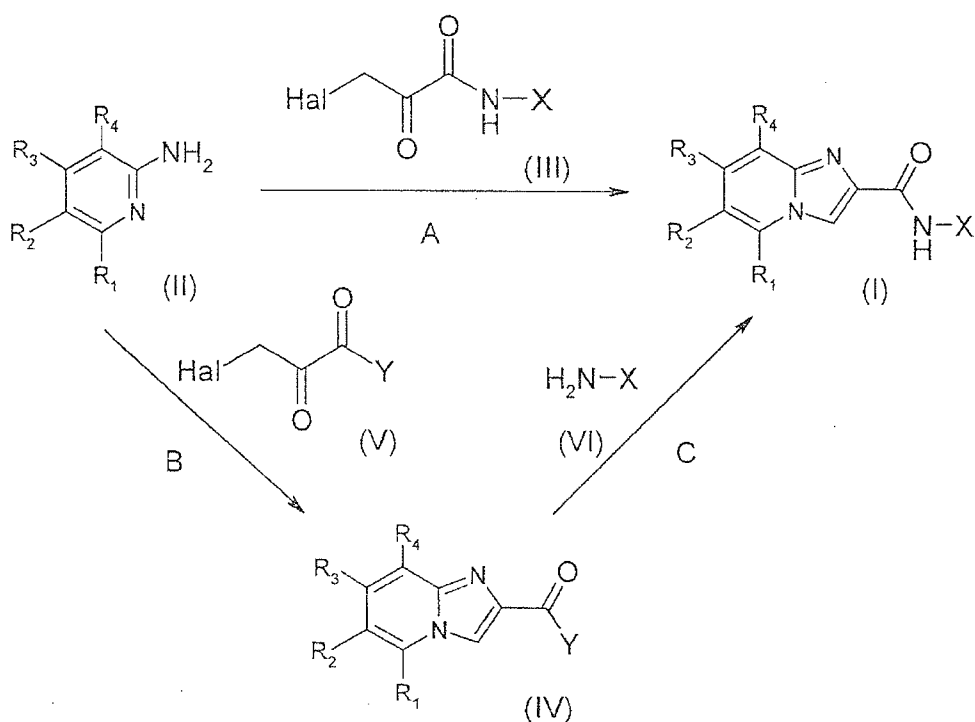
los compuestos siguientes :

- 6-Bromo-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Cloro-*N*-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Cloro-*N*-(piracin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Cloro-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Bromo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreto (1:1)
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Metil-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(4-cianopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4-cloropiridin-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(hidroximetil)fenil]-*N*-(6-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-fluoropiridin-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4-cloropiridin-2-il)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(4-metil-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(tien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(6-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 2-({[6-(Dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]carbonil}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(4-metil-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(tien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4,5-dihidro-tiazol-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(1-óxidopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(3-metilisotiazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4-cianopiridin-2-il)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(3-metilisoxazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(3-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(4,6-dimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(1-óxidopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 2-({[6-(Dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]carbonil} amino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(3-metilisotiazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Yodo-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

y sus sales de adición a un ácido.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento descrito en el esquema 1.



Esquema 1

La vía A consiste en preparar las 2-amino-piridinas de fórmula (II) según los métodos conocidos por el experto en la técnica y en formar el ciclo imidazo [1,2-*a*]piridina por condensación sobre un derivado de 2-oxo-*N*-aril-propionamida (III) en el que Hal representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo y X se define como anteriormente, por analogía con los métodos descritos por J.-J. Bourguignon et al. en Aust. J. Chem., 50, 719 (1997) y por J.G. Lombardino en J. Org. Chem., 30, 2403 (1965) por ejemplo. Los derivados halogenados de 2-oxo-*N*-aril-propionamida (III) pueden obtenerse según el método descrito por R. Kluger et al. en J. Am. Chem. Soc., 106, 4017 (1984).

La segunda vía de síntesis B, C consiste en acoplar un ácido imidazopiridina-2-carboxílico o uno de sus derivados de fórmula (IV) en la que Y representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆) con una heteroarilamina X-NH₂ (VI), en la que X se define como anteriormente, según los métodos conocidos por el experto en la técnica. Así, el ácido puede convertirse previamente en uno de sus derivados reactivos tal como halogenuro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto o éster activado y hacerlo reaccionar con la amina (VI) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina o piridina, en un disolvente inerte tal como THF, DMF o diclorometano. El acoplamiento puede realizarse igualmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como CDI, EDCI, HATU o HBTU en las mismas condiciones sin aislar el intermedio reactivo. Alternativamente, se puede hacer reaccionar la amina (VI) con un éster del ácido de fórmula (IV) en presencia de un catalizador tal como trimetilaluminio según el método de Weinreb, S. et al (Tet. Lett., 18, 4171 (1977)) o terbutilato de

circonio. Los ácidos imidazopiridina-2-carboxílicos y sus derivados de fórmula (IV) pueden obtenerse condensando las 2-aminopiridinas apropiadas sobre un éster del ácido 3-halógeno-2-oxo-propiónico según el método descrito por J.G. Lombardino en J. Org. Chem., 30(7), 2403 (1965), desprotegiendo el éster en ácido y convirtiendo, llegado el caso, el ácido en uno de sus

5 derivados.

Los productos de fórmula (I), y sus precursores de fórmula (II) o (IV), pueden someterse, si se desea y si es necesario, para obtener los productos de fórmula (I) o transformarse en otros productos de fórmula (I), a una o varias de las reacciones de transformaciones siguientes, en cualquier orden :

- 10 a) una reacción de esterificación o de amidificación de la función ácido,
- b) una reacción de hidrólisis de la función éster en función ácido,
- c) una reacción de amidificación de la función amina,
- d) una reacción de transformación de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído o cetona,
- 15 f) una reacción de transformación de las funciones aldehído o cetona en función alcohol por reducción o acción de un organometálico tal como un organomagnesiano,
- g) una reacción de conversión de las funciones aldehído o cetona en derivado oxima,
- h) una reacción de transformación del radical nitrilo en función aldehído,
- i) una reacción de transformación del radical nitrilo en función cetona,
- 20 j) una reacción de oxidación del grupo alquenilo en función aldehído o cetona,
- k) una reacción de olefinación de la función aldehído o cetona en grupo alquenilo,
- l) una reacción de deshidratación del grupo hidroxialquilo en grupo alquenilo,
- m) una reacción de hidrogenación total o parcial del grupo alquenilo o alquinilo en grupo alquenilo o alquilo,
- 25 n) una reacción de acoplamiento catalítico de un derivado organometálico tal como un derivado de boro, de estaño o de silicio con un derivado halogenado para introducir un sustituyente alquilo, alquenilo, alquinilos o arilo,
- o) una reacción de reducción de un grupo nitro en grupo amino primario,
- p) una reacción de conversión de un grupo amino primario o secundario en un grupo amino
- 30 secundario o terciario por aminación reductora o alquilación,
- q) una reacción de conversión de un grupo amino primario en un grupo amidina,
- r) una reacción de protección de las funciones reactivas,
- s) una reacción de eliminación de los grupos protectores que puedan llevar las funciones reactivas protegidas,
- 35 t) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,

u) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en enantiómeros, estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos, llegado el caso, en todas las formas de isómeros posibles racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, tautómeros.

En el esquema 1, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Ejemplo 1 : 6-Bromo-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Nº1 de la tabla)

A una disolución de 100 mg de ácido 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en 1 mL de *N,N* dimetilformamida se añaden 51 mg de 2-tiazolilamina, 211 mg de hexafluorofosfato de 1-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 75 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y 237 µl de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 16 horas, se diluye con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se tritura con metanol para proporcionar 106 mg de 6-bromo-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 2 : 6-Cloro-*N*-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Nº2 de la tabla)

Operando como en el ejemplo 1 reemplazando la 2-tiazolilamina por la 3-piridilamina, se obtienen 73 mg de 6-cloro-*N*-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 3 : 6-Cloro-*N*-(piracin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Nº3 de la tabla)

A una disolución de 120 mg de 6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo y 61 mg de piracin-2-ilamina en 1,2 mL de tolueno enfriada a 0°C, se añaden gota a gota 400 µL de una disolución 2M de trimetilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante

16 horas. Después de evaporar el tolueno, el resto se recoge con ácido clorhídrico 0,1 N y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución salina concentrada, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El resto se tritura con éter etílico para proporcionar 115 mg de 6-cloro-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 4 : 6-Cloro-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Nº4 de la tabla)

Operando como en el ejemplo 1 reemplazando la 2-tiazolilamina por la 2-piridilamina y el ácido 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico por el ácido 6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico, se obtienen 70 mg de 6-cloro-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 5: 6-Yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Nº5 de la tabla)

Una suspensión de 1 g de 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo, 330 mg de 2-piridilamina, 92 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y 787 mg de tercbutilato de circonio en 12 mL de tolueno se agita 16 horas a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, el medio se diluye en acetato de etilo y se filtra. Por una parte, el sólido se recoge con diclorometano y una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Por otra parte, el filtrado se concentra a sequedad, se recoge con agua y diclorometano, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra a sequedad. Los sólidos obtenidos por ambas partes se reúnen y se trituran con diclorometano para proporcionar 1,42 g de 6-yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 6 : 6-Bromo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Nº6 de la tabla)

Operando como en el ejemplo 1 reemplazando la 2-tiazolilamina por la 2-piridilamina y el ácido 6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico por el ácido 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico, se obtienen 153 mg de 6-bromo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido crudo.

Ejemplo 7 : 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1) (Nº7 de la tabla)

En un tubo de microondas, se cargan 180 mg de 6-bromo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 164 mg de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico, 25 mg de

tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 2 mL de disolución acuosa 2M de carbonato de sodio, 5 mL de acetonitrilo y 5 mL de tolueno. La mezcla se calienta 20 minutos en el aparato microondas ajustado a 150°C, se enfría y se filtra. El insoluble se lava con una mezcla de diclorometano y metanol y los filtrados reunidos se concentran a sequedad. El resto se tritura en agua, el sólido se
5 filtra con succión y se lava con metanol para proporcionar 6-[3-(hidroximetil)fenil]-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida que se redissuelve en dioxano al que se añade un poco de metanol. Se añaden 92 µL de disolución 4M de ácido clorhídrico en dioxano y se agita 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra con succión y se seca para proporcionar 102 mg de
10 hidrocloreto (1:1) de 6-[3-(hidroximetil)fenil]-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido gris claro.

Ejemplo 8 : 6-(Dimetilamino)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Nº8 de la tabla)

Una mezcla de 160 mg de 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo, 71 mg de 2-piridilamina, 17 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y 148 µl de tercbutilato de circonio
15 en 3 mL de tolueno se agita 16 horas a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida y se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 20 mg de 6-(dimetilamino)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-
20 carboxamida en la forma de un sólido gris verde.

Ejemplo 9 : 6-Metil-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Nº9 de la tabla)

Operando como en el ejemplo 1 reemplazando la 2-tiazolilamina por la 2-piridilamina y el ácido 6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico por el ácido 6-metil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-
25 carboxílico, se obtienen 38 mg de 6-metil-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido crudo.

Los intermedios descritos a continuación son útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención.

30 6-Dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

A una disolución de 19,05 g de 5-dimetilaminopiridina-2-amina (J. Chem. Soc. Perkin 1, 68 (1973)) en 380 mL de DME se añaden 26,2 mL de bromopiruvato de etilo. La mezcla de reacción se agita a 20 °C durante 6 horas, se añaden 380 mL de etanol durante 20 horas a reflujo y, finalmente, después de enfriar, se concentra bajo presión reducida. El sólido se recoge
35 dos veces en 350 mL de éter etílico a reflujo y se filtra en caliente y dos veces en 350 mL de

acetato de etilo a reflujo y se filtra en caliente para proporcionar 39,66 g de hidrobromuro de 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo bruto. Esta sal se recoge en 800 mL de agua y se trata agitando vigorosamente con carbonato de sodio sólido hasta alcanzar pH 8-9. La fase acuosa se extrae tres veces con 500 mL de diclorometano, las fases orgánicas
5 juntas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El resto se purifica por cromatografía flash en una columna de sílice eluyendo con mezclas de hexano y de acetato de etilo (de 5/1 a 1/1) para proporcionar 16,7 g de 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en la forma de un aceite verde.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,35 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,2, 1H), 7,45 (d, J = 10, 1H),
10 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).

Ácido 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

A una suspensión de 16,7 g de 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en una mezcla de 220 mL de tetrahidrofurano y 9,5 mL de metanol, se añaden a 0 °C 107 mL de una disolución acuosa 2N de litina. La mezcla de reacción se vuelve a calentar a
15 20 °C y se agita durante 4 horas. Se añade ácido clorhídrico 2N gota a gota a la mezcla de reacción enfriada a 0 °C hasta alcanzar un pH de 4-5. El precipitado se filtra y se lava dos veces con 50 mL de éter etílico para proporcionar 14,8 g de ácido 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,67 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 10,
20 1H), 7,75 (d, J = 10, 1H), 2,96 (s, 6H), (1 H ácido poco visible).

6-(3-Hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de 25 g de 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo, 13 g de ácido 3-hidroximetil-fenilborónico, 5 g de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 1,6 g de acetato de paladio y 19 g de fosfato de potasio bajo atmósfera de argón se añaden
25 475 mL de una mezcla de tolueno y de agua (5/1) previamente desgaseada. La mezcla de reacción se agita 16 h a 80 °C, se enfría y se diluye con agua. Después de extraer 2 veces con 200 mL de diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad. El resto se purifica por cromatografía flash en una columna de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo y de metanol (de 100/0 a 96/4) para proporcionar
30 16,1 g de 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en la forma de un sólido amarillo claro.

Espectro 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).

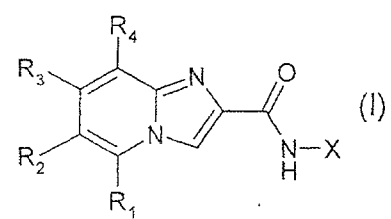
35 Ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

A una suspensión de 17,9 g de 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en una mezcla de 180 mL de tetrahidrofurano y 9 mL de metanol, se añaden 90 mL de una disolución acuosa 2N de litina. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 20 °C. Se añade ácido clorhídrico 2N gota a gota a la mezcla de reacción enfriada a 0 °C hasta alcanzar un pH de 4-5. El precipitado se filtra y se lava dos veces con 50 mL de éter etílico para proporcionar 15,3 g de ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Espectro 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 ancho, 1H), 4,60 (s, 2H), (1 H ácido poco visible).

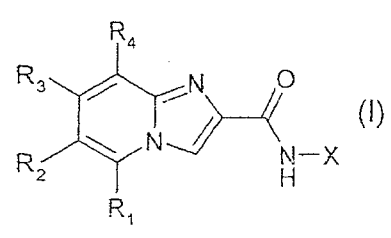
Las tablas siguientes ilustran las estructuras químicas de fórmula general (I) (tabla 1) y las características espectroscópicas (tabla 2) de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

Tabla 1



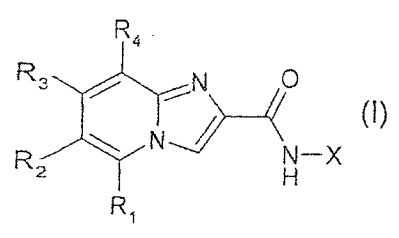
Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
1	H	Br	H	H		
2	H	Cl	H	H		
3	H	Cl	H	H		
4	H	Cl	H	H		
5	H	I	H	H		
6	H	Br	H	H		
7	H		H	H		HCl

Tabla 1



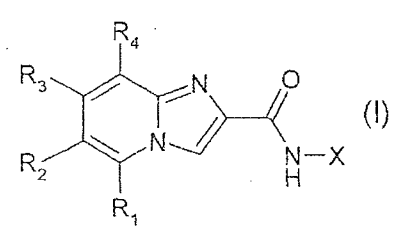
Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
8	H	NMe ₂	H	H		
9	H	Me	H	H		
10	H		H	H		
11	H		H	H		
12	H		H	H		
13	H		H	H		
14	H		H	H		
15	H		H	H		
16	H	~NMe ₂	H	H		
17	H		H	H		
18	H		H	H		
19	H		H	H		
20	H	~NMe ₂	H	H		
21	H	~NMe ₂	H	H		

Tabla 1



Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
22	H	~NMe ₂	H	H		
23	H	~NMe ₂	H	H		
24	H	~NMe ₂	H	H		
25	H	~NMe ₂	H	H		
26	H		H	H		
27	H		H	H		
28	H		H	H		
29	H		H	H		
30	H		H	H		
31	H		H	H		
32	H		H	H		
33	H		H	H		
34	H	~NMe ₂	H	H		

Tabla 1



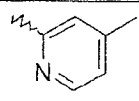
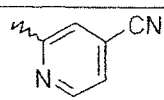
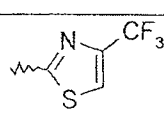
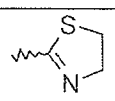
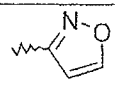
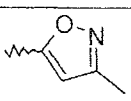
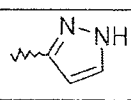
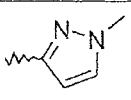
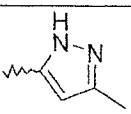
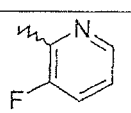
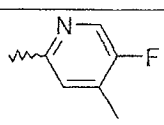
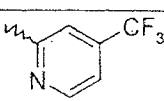
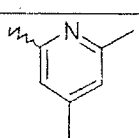
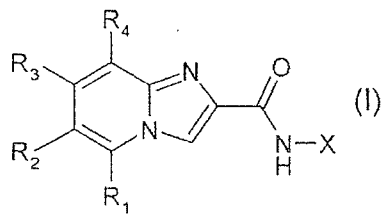
Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
35	H	~NMe ₂	H	H		
36	H	~NMe ₂	H	H		
37	H	~NMe ₂	H	H		
38	H	~NMe ₂	H	H		
39	H	~NMe ₂	H	H		
40	H	~NMe ₂	H	H		
41	H	~NMe ₂	H	H		
42	H	~NMe ₂	H	H		
43	H	~NMe ₂	H	H		
44	H	~NMe ₂	H	H		
45	H	~NMe ₂	H	H		
46	H	~NMe ₂	H	H		
47	H	~NMe ₂	H	H		

Tabla I



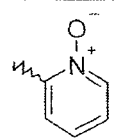
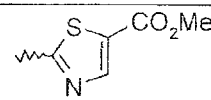
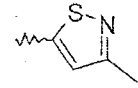
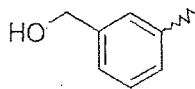
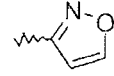
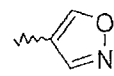
Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
48	H	~NMe ₂	H	H		
49	H	~NMe ₂	H	H		
50	H	~NMe ₂	H	H		
51	H		H	H		
52	H	I	H	H		

Tabla 2

Ej	Caracterizaciones
1	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; de 7,49 a 7,55 (m, 2H); 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,61 (s, 1H); 9,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 11,95 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (presencia de 1 Br)
2	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,39 (dd, J = 5,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,47 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; de 8,25 a 8,34 (m, 2H); 8,51 (s, 1H); 8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,65 (s ancho, 1H). Espectro de masas (IC) : m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$, presencia de 1 Cl
3	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,49 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,49 (dd, J = 1,5 y 2,5 Hz, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,92 (d ancho, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,15 (s ancho, 1H). Espectro de masas (IC) : m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$, presencia de 1 Cl
4	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,19 (m, 1H); 7,48 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (m, 1H); 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,39 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,57 (s, 1H); 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,81 (s ancho, 1H). Espectro de masas (IC) : m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$, presencia de 1 Cl
5	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,60 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,89 (dt, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,38 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,51 (s, 1H); 9,01 (s ancho, 1H); 9,79 (s, 1H). Espectro de masas (IC) : m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$
6	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,19 (d ancho, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H) ; 7,54 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (dt, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,39 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,81 (s, 1H). Espectro de masas (IC) : m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$, presencia de 1 Br
7	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,61 (s, 2H); 7,22 (dd ancho, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,70 (s, 1H); 7,82 (m, 2H) ; 7,93 (dt, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,40 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); 8,69 (s, 1H); 9,03 (s ancho, 1H) ; 10,1 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345, $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,88 (s, 6H); 7,17 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,39 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,87 (m, 2H) ; 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,37 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H) ; 8,41 (s, 1H); 9,71 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 282, $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,31 (s, 3H); 7,19 (m, 1H); 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 9,79 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 275 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
10	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,64 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 7,69 (s ancho, 1H) ; 7,79 (m, 2H); 8,52 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 8,65 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,2 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
11	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,39 (s, 3H); 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,02 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,39 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s ancho, 1H) ; 7,71 (m, 2H); 8,10 (s ancho, 1H) ; 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H); 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,75 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ej	Caracterizaciones
12	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,33 (dd, J = 2,0 y 5,5 Hz, 1H); 7,39 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s ancho, 1H) ; 7,79 (m, 2H); 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,65 (s, 1H); 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,0 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$, presencia de 1 Cl
13	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,44 (s, 3H); 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,05 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,39 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s ancho, 1H) ; de 7,71 a 7,83 (m, 3H); 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,60 (s, 1H); 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,72 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s ancho, 1H) ; 7,75 (s, 2H); 7,82 (ddd, J = 1,5 - 8,0 y 9,5 Hz, 1H) ; 8,32 (td, J = 1,5 y 4,5 Hz, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 10,4 (s 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,33 (d, J = 2,0 Hz, 3H) ; 4,60 (s, 2H); 5,29 (m extendido, 1H); 7,39 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,69 (s ancho, 1H) ; 7,79 (m, 2H); 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H) ; 8,61 (s, 1H); 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H) ; 9,84 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,87 (s, 6H); 7,31 (dd, J = 2,0 y 5,5 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,44 (s, 1H); 9,90 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,42 (d, J=0,9 Hz, 3 H) 4,60 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 5,33 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 6,72 (q, J=0,9 Hz, 1 H) 7,39 (dt, J=7,6, 1,4 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,59 (dt, J=7,6, 1,4 Hz, 1H) 7,68 (t, J=1,4 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=1,4 Hz, 2 H) 8,61 (s, 1 H) 9,00 (t, J=1,4 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,79 (s, 3 H) 4,60 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 5,32 (d, J=5,7 Hz, 1 H) 6,58 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 7,38 (dt, J=7,6, 1,4 Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,58 - 7,62 (dt, J=7,6, 1,4 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 7,68 (t, J=1,4 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=1,6 Hz, 2 H) 8,53 (s, 1 H) 8,99 (t, J=1,6 Hz, 1 H) 9,97 (s, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,24 (s, 3 H) 4,60 (d ancho, J=4,8 Hz, 2 H) 5,35 (t ancho, J=4,8 Hz, 1 H) 6,39 (s ancho, 1 H) 7,38 (dt, J=7,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,60 (dt, J=7,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,68 (t, J=1,4 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=1,5 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 9,00 (t, J=1,5 Hz, 1 H) 9,88 (m extendido, 1 H) 12,16 (m extendido, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 346 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,29 (d, J=1,1 Hz, 3 H) 2,87 (s, 6 H) 6,82 (q, J=1,1 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1 H) 7,53 (dt, J=10,0, 1,1 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=2,4, 1,1 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=1,1 Hz, 1 H) 11,57 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
21	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,86 (s, 6 H) 7,35 (dd, J=9,9, 2,4 Hz, 1 H) 7,45 (dd, J=5,1, 3,1 Hz, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 2 H) 7,76 (dd, J=3,1, 1,4 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=0,9 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
22	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,43 (s, 3 H) 2,87 (s, 6 H) 7,03 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1 H) 7,55 (dt, J=10,0, 0,9 Hz, 1 H) 7,75 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=0,9 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

73

Ej	Caracterizaciones
23	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,92 (s, 6 H) 3,84 (s, 3 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 8,04 (t, $J=1,6$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 12,88 (m extendido, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 344 $[\text{M-H}]^-$, m/z 346 $[\text{M+H}]^+$.
24	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,41 (d, $J=0,9$ Hz, 3 H) 2,86 (s, 6 H) 6,70 (q, $J=0,9$ Hz, 1 H) 7,38 (dd, $J=10,0$, 2,3 Hz, 1 H) 7,51 (dt, $J=10,0$, 0,9 Hz, 1 H) 7,87 (dd, $J=2,4$, 0,9 Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=0,9$ Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 286 $[\text{M+H}]^+$.
25	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,87 (s, 6 H) 4,35 (s, 3 H) 7,38 (dd, $J=10,0$, 2,4 Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J=9,9$, 0,8 Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=2,4$, 0,9 Hz, 1 H) 8,39 (d, $J=0,9$ Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 287 $[\text{M+H}]^+$.
26	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,61 (d, $J=5,4$ Hz, 2 H) 5,34 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H) 7,39 (dt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H) 7,49 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,62 (dd, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H) 7,70 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=1,6$ Hz, 2 H) 8,76 (s, 1 H) 9,04 (t, $J=1,6$ Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H) 12,75 (m extendido, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 350 $[\text{M-H}]^-$, m/z 352 $[\text{M+H}]^+$.
27	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,31 (d, $J=1,1$ Hz, 3 H) 4,60 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H) 5,33 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H) 6,85 (q, $J=1,1$ Hz, 1 H) 7,37 (dt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H) 7,49 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,62 (dt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H) 7,69 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H) 8,69 (s, 1 H) 9,02 (t, $J=1,5$ Hz, 1 H) 11,88 (s ancho, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 363 $[\text{M-H}]^-$, m/z 365 $[\text{M+H}]^+$.
28	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,60 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H) 5,33 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H) 7,39 (dt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 3 H) 7,60 (dd, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H) 7,68 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=1,5$ Hz, 2 H) 7,81 (dd, $J=3,3$, 1,4 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,01 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 350 $[\text{M+H}]^+$.
29	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,25 (t, $J=7,9$ Hz, 2 H) 3,69 (t, $J=7,9$ Hz, 2 H) 4,59 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H) 5,32 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H) 7,37 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1 H) 7,47 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,59 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 8,97 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 9,71 (m extendido, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 353 $[\text{M+H}]^+$.
30	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,60 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H) 5,31 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H) 6,63 (m ancho, 1 H) 7,38 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1 H) 7,47 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,80 (m extendido, 1 H) 7,61 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1 H) 7,68 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=1,6$ Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 9,00 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 9,93 (m ancho, 1 H), 12,49 (m ancho, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 332 $[\text{M-H}]^-$, m/z 334 $[\text{M+H}]^+$.
31	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,33 (t, $J=0,6$ Hz, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 4,60 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H) 5,33 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H) 6,90 (dq, $J=1,4$, 0,6 Hz, 1 H) 7,37 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1 H) 7,49 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,61 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1 H) 7,68 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=1,6$ Hz, 2 H) 7,91 (dq, $J=1,4$, 0,6 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,99 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 373 $[\text{M+H}]^+$.
32	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,60 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H) 5,33 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H) 7,21 (ddd, $J=8,0$, 6,7, 2,2 Hz, 1 H) 7,39 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,62 (dt, $J=7,6$, 1,4 Hz, 1 H) 7,69 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 7,80 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H) 8,46 - 8,52 (m, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 9,00 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 11,55 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 361 $[\text{M+H}]^+$.
33	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,34 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 4,84 - 5,44 (m muy entendido, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,39 (dt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H) 7,49 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,61 (dt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H) 7,69 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 7,73 - 7,82 (m, 2 H) 8,64 (s, 1 H) 9,03 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H) 12,57 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 363 $[\text{M-H}]^-$, m/z 365 $[\text{M+H}]^+$.

Ej	Caracterizaciones
34	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,88 (s, 6 H) 7,41 (dd, $J=9,9$, 2,5 Hz, 1 H) 7,55 (dt, $J=10,1$, 0,8 Hz, 1 H) 7,90 (dd, $J=2,5$, 0,8 Hz, 1 H) 8,55 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 12,44 (m extendido, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 287 $[\text{M-H}]^-$, m/z 289 $[\text{M+H}]^+$.
35	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,37 (t, $J=0,8$ Hz, 3 H) 2,87 (s, 6 H) 7,01 (ddq, $J=5,1$, 1,6, 0,8 Hz, 1 H) 7,40 (dd, $J=10,0$, 2,4 Hz, 1 H) 7,56 (dt, $J=10,0$, 0,8 Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=2,4$, 0,8 Hz, 1 H) 8,09 (dquin, $J=1,6$, 0,8 Hz, 1 H) 8,22 (dd, $J=5,1$, 0,8 Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H) 9,66 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 $[\text{M+H}]^+$.
36	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,88 (s, 6 H) 7,35 (dd, $J=10,0$, 2,4 Hz, 1 H) 7,52 (d ancho, $J=10,0$ Hz, 1 H) 7,55 (dd ancho, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1 H) 7,85 (d ancho, $J=2,4$ Hz, 1 H) 8,42 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H) 8,48 (t, $J=0,8$ Hz, 1 H) 8,59 (dd, $J=5,1$, 0,8 Hz, 1 H) 9,95 (m extendido, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 307 $[\text{M+H}]^+$.
37	Espectro de masas (IC) : m/z 355 $[\text{M}]^+$.
38	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,85 (s 6 H) 3,25 (t, $J=8,1$ Hz, 2 H) 3,78 (t, $J=8,1$ Hz, 2 H) 7,27 (dd, $J=10,0$, 2,4 Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=10,0$ Hz, 1 H) 7,80 (d ancho, $J=2,4$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 9,60 (m extendido, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 290 $[\text{M+H}]^+$.
39	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,86 (s, 6 H) 7,00 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H) 7,38 (dd, $J=9,9$, 2,3 Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J=9,9$ Hz, 1 H) 7,89 (d ancho, $J=2,5$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 272 $[\text{M+H}]^+$.
40	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,21 (s, 3 H) 2,86 (s, 6 H) 6,27 (s, 1 H) 7,38 (dd, $J=10,0$, 2,4 Hz, 1 H) 7,52 (dt, $J=9,9$, 0,9 Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=2,5$, 0,9 Hz, 1 H) 8,42 (d, $J=0,9$ Hz, 1 H) 11,71 (m ancho, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 286 $[\text{M+H}]^+$.
41	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,86 (s, 6 H) 6,60 (m extendido, 1 H) 7,37 (dd, $J=10,0$, 2,4 Hz, 1 H), 7,52 (d ancho, $J=10,0$ Hz, 1 H) 7,66 (m extendido, 1 H) 7,89 (dd, $J=2,5$, 0,9 Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=0,9$ Hz, 1 H) 9,75 (m extendido, 1 H) 12,32 - 12,59 (m, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 271 $[\text{M+H}]^+$.
42	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,86 (s, 6 H) 3,77 (s, 3 H) 6,55 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 7,36 (dd, $J=10,1$, 2,4 Hz, 1 H) 7,51 (dt, $J=10,1$, 1,0 Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=2,4$, 1,0 Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H) 9,76 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 285 $[\text{M+H}]^+$.
43	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,22 (s, 3 H) 2,86 (s, 6 H) 6,34 (s ancho, 1 H) 7,30 (dd, $J=9,9$, 2,2 Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H) 7,83 (d ancho, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 9,55 (m extendido, 1 H) 12,4 (m extendido, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 285 $[\text{M+H}]^+$.
44	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,87 (s, 6 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,53 (dt, $J=9,9$, 1,0 Hz, 1 H), 7,82 (ddd, $J=10,0$, 8,4, 1,5 Hz, 1 H) 7,89 (dd, $J=2,4$, 1,0 Hz, 1 H) 8,30 (dt, $J=4,7$, 1,5 Hz, 1 H) 8,36 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 300 $[\text{M+H}]^+$.
45	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,34 (d ancho, $J=2,0$ Hz, 3 H) 2,86 (s, 6 H) 7,40 (dd, $J=9,9$, 2,4 Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=9,9$ Hz, 1 H) 7,88 (d ancho, $J=2,4$ Hz, 1 H) 8,19 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,74 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 314 $[\text{M+H}]^+$.

Ej	Caracterizaciones
46	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6 H) 7,41 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,89 (dd, J=2,4, 0,8 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=0,8 Hz, 1 H) 8,54 (dq, J=1,7, 0,8 Hz, 1 H) 8,66 (dt, J=5,1 0,9 Hz, 1 H) 10,08 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 350 [M+H] ⁺ .
47	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,32 (t, J=0,7 Hz,3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,86 (s, 6 H) 6,87 (s ancho, 1 H) 7,40 (dd, J=9,9, 2,3 Hz, 1 H) 7,54 (dt, J=9,9 0,8 Hz, 1 H) 7,88 (m, 2 H) 8,39 (d, J=0,8 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 310 [M+H] ⁺ .
48	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6 H) 7,18 (m, 1 H) 7,41 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1 H) 7,49 (m, 1 H) 7,61 (dt, J=9,9 Hz, 1,0, 1 H) 7,88 (dd, J=2,4, 1,0 Hz, 1 H) 8,37 - 8,51 (m, 2 H) 11,45 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 298 [M+H] ⁺ .
49	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,88 (s, 6 H) 3,84 (s, 3 H) 7,35 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1 H) 7,52 (dt, J=10,0, 0,8 Hz, 1 H) 7,84 (d ancho, J=2,5 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,50 (d, J=0,8 Hz, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 344 [M-H] ⁻ , m/z 356 [M+H] ⁺ .
50	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,33 (s, 3 H) 2,87 (s, 6 H) 7,03 (s, 1 H) 7,38 (dd, J=10,1, 2,5 Hz, 1 H) 7,52 (dt, J=10,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J=2,4, 1,0 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=1,0 Hz, 1 H) 12,31 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 300 [M-H] ⁻ , m/z 302 [M+H] ⁺ .
51	Espectro de masas (IC) : m/z 334 [M] ⁺ .
52	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,49 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,02 (s ancho, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 10,92 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 353 [M-H] ⁻ , m/z 355 [M+H] ⁺ .

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto modulador sobre NOT.

Evaluación de la actividad *in vitro* sobre células N2A

La actividad de los compuestos según la invención se evaluó sobre una línea celular 5 (N2A) que expresa de manera endógena el receptor de ratón Nurr1 y que está transfectada de manera estable con el elemento de respuesta que une NOT (NBRE) acoplado con el gen informador luciferasa. Las CE₅₀ están comprendidas entre 0,01 y 1.000 nM. Los ensayos se realizaron según el modo de operación descrito más adelante.

La línea celular Neuro-2A proviene de una fuente comercial estándar (ATCC). El 10 clon Neuro-2A se obtuvo a partir de un tumor espontáneo que provenía de una cepa de ratón A albino por R.J Klebe et al. Esta línea Neuro-2A se transfecta a continuación de manera estable con 8NBRE-luciferasa. Las células N2A-8NBRE se cultivan hasta la confluencia en frascos de cultivo de 75 cm² que contienen DMEM suplementado con 10% de suero fetal de ternera, 4,5 g/L de glucosa y 0,4 mg/ml de Geneticina. Después de una semana de cultivo, las células se recuperan 15 mediante tripsina 0,25% durante 30 segundos, se vuelven a poner en suspensión en DMEM sin rojo de fenol que contiene 4,5g/L de glucosa, 10% de suero deslipidizado Hyclone y se depositan en placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente. Las células se depositan a razón de

76.

60.000 por pocillo en 75 μ L durante 24 horas antes de la adición de los productos. Los productos se aplican en 25 μ L y se incuban 24 horas adicionales. El día de la determinación, se añade a cada pocillo un volumen equivalente (100 μ L) de Steadylite y se espera 30 minutos para obtener una lisis completa de las células y la producción máxima de la señal. Las placas se miden en un
5 contador de luminiscencia para microplacas después de sellarlas con una película adhesiva. Los productos se preparan en forma de disolución madre a 10^{-2} M, y se diluyen en 100% de DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en medio de cultivo antes de la incubación con las células que contienen así 0,625% final de DMSO.

Por ejemplo, los compuestos n° 4, 7, 8 y 39 mostraron una CE_{50} respectivamente de
10 2,2 nM, 0,04 nM, 0,5 nM y 10,5 nM.

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen un efecto modulador de NOT.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos para su aplicación en terapéutica en el tratamiento o la prevención
15 de enfermedades que implican los receptores NOT.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido aceptable farmacéuticamente.

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un
20 compuesto elegido entre un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, así como 6-cloro-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-cloro-*N*-(5-metil-piridin-2-il)imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-cloro-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-cloro-*N*-(tiazol-2-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-cloro-*N*-(1H-
25 indol-6-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-(tiazol-2-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 5-({[imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-il]carbonil}amino)-3-metil-2-tiofeno carboxilato de etilo y las sales de adición de estos compuestos a un ácido aceptable farmacéuticamente.

Estos medicamentos encuentran su utilización en terapéutica, principalmente en el
30 tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, tauopatías (ej. la parálisis progresiva supranuclear, demencia fronto temporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick); traumatismos cerebrales como la isquemia y traumatismos craneales y la epilepsia ; enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e

hiperactividad ; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central como la esclerosis en placa, encefalitis, mielitis y encefalomiелitis y otras enfermedades inflamatorias como las patologías vasculares, aterosclerosis, inflamaciones de las articulaciones, artrosis, artritis reumatoide ; osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades inflamatorias
5 alérgicas tales como asma, enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, lupus, esclerodermias, Síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmuno mediadas; osteoporosis ; cánceres.

Así, la presente invención pretende un compuesto elegido entre los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, así como 6-cloro-*N*-(2,3-dihidro-1,4-
10 benzodioxin-6-il)imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-cloro-*N*-(5-metil-piridin-2-il)imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-cloro-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-cloro-*N*-(tiazol-2-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-cloro-*N*-(1H-indol-6-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-(tiazol-2-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-
15 imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 5-(([[imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-il]carbonil}amino)-3-metil-2-tiofeno carboxilato de etilo y las sales de adición de estos compuestos a un ácido aceptable farmacéuticamente para el tratamiento de una de las enfermedades, problemas o trastornos citados anteriormente.

20 Según otro de estos aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto elegido entre el grupo de compuestos tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de una de las enfermedades, problemas o trastornos citados anteriormente.

Estos compuestos también podrían utilizarse como tratamiento asociado a injertos y/o
25 trasplantes de células madre.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto tal como se ha definido anteriormente. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto elegido entre el grupo de compuestos tal como se ha definido anteriormente, así como
30 al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración
35 oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo elegido entre el grupo de compuestos tal como se ha

definido anteriormente, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades citadas anteriormente.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

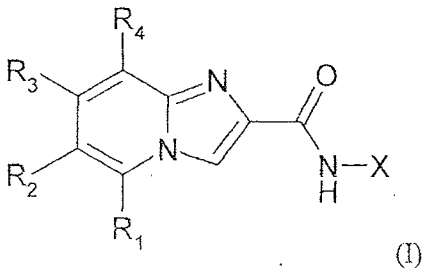
	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
15	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas ; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptable farmacéuticamente.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



en la que :

X representa un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), ciano, óxido, COOR₈, pudiendo estar los grupos alquilo y alcoxi sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno ;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo NRaRb; pudiendo estar los grupos alquilo y alcoxi sustituidos opcionalmente con uno o varios halógeno, hidroxí, amino o grupo alcoxi(C₁-C₆) ;

R₂ representa uno de los grupos siguientes :

- 10 . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre un hidroxí, un halógeno, un amino, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo fenilo
- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre un hidroxí, un halógeno, amino, grupo NRaRb,
- 15 . un grupo alqueno(C₂-C₆),
- . un grupo alquín(C₂-C₆),
- . un grupo -CO-R₅
- 20 . un grupo -CO-NR₆R₇
- . un grupo -CO-O-R₈
- . un grupo -NR₉-CO-R₁₀
- . un grupo -NR₁₁R₁₂,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,
- 25 . un átomo de halógeno,
- . un grupo ciano, nitro, hidroxiiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo
- . un grupo alquil(C₁-C₆)tio,
- . un grupo alquil(C₁-C₆)sulfinilo,
- . un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo,
- 30 . un grupo ((alquil(C₁-C₆))₃)sililetinilo,
- . un grupo -SO₂-NR₉R₁₀,
- . un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un grupo alquilo(C₁-C₆)
- 35 sustituido opcionalmente con uno o varios hidroxí o NRaRb ;

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un átomo

de halógeno ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un átomo de flúor ;

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;

- 5 R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S ;

R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;

R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;

- 10 R₁₁ y R₁₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre un hidroxilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo NRaRb o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 4 a 7 eslabones ;

- 15 Ra y Rb son independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones que comprende opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S, N ;

con la excepción de los compuestos :

N-(quinolin-7-il)-6-trifluorometilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

6-Cloro-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

- 20 6-Cloro-*N*-(5-metil-piridin-2-il)imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

N-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-Cloro-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

6-Cloro-*N*-(tiazol-2-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

N-(benzotiazol-2-il)-6-Cloro-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

6-Cloro-*N*-(1H-indol-6-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

- 25 *N*-(tiazol-2-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

N-(1,3-benzodioxol-5-il)-imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

5-({[imidazo-[1,2-*a*]piridina-2-il]carbonil} amino)-3-metil-2-tiofeno carboxilato de etilo ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

- 30 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para los que X, R₁ a R₄ son tales como se han definido en la reivindicación 1, entendiéndose que al menos uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ es diferente de un átomo de hidrógeno,

con la excepción de los compuestos para los que R₂ es un átomo de cloro y X se elige entre un radical tiazol-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-indolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 1,3-

- 35 benzodioxol-5-ilo y benzotiazol-2-ilo

en el estado de base o de sal de adición a un ácido,

con la excepción de *N*-(quinolin-7-il)-6-trifluorometilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida.

3. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque

- 5 X representa un grupo heterocíclico estando este grupo opcionalmente parcialmente saturado u oxidado y sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C₁-C₆) pudiendo estar dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, un ciano, un grupo COOR₈ en el que R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- 10 en el estado de base o de sal de adición a un ácido ;
- con la excepción de los compuestos :

6-cloro-*N*-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

N-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

6-cloro-*N*-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ; y

- 15 *N*-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida.

4. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque

- X representa un grupo tiazol, isotiazol, tiofeno, pirazol, tiadiazol, isozaxol, tetrazol, piridina,
- 20 piracina, estando estos grupos opcionalmente parcialmente saturados u oxidados y sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C₁-C₆) pudiendo estar dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, un ciano, un grupo COOR₈ en el que R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- 25 en el estado de base o de sal de adición a un ácido ;
- con la excepción de los compuestos :

6-cloro-*N*-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ; y

6-cloro-*N*-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida.

- 30 5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque:

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;

R₂ representa uno de los grupos siguientes :

- . un átomo de halógeno,
- 35 . un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆) él mismo sustituido con un hidroxí,

- . un grupo alquilo(C₁-C₆),
 - . un grupo NR₁₁R₁₂ en el que R₁₁ y R₁₂ representan un grupo alquilo(C₁-C₆),
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido ;
- con la excepción de los compuestos :
- 5 6-cloro-N-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ;
 N-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ;
 6-cloro-N-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ; y
 N-(benzotiazol-2-il)-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.
- 10 6. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque:
- X representa un grupo tiazol, isotiazol, tiofeno, pirazol, tiadiazol, isozaxol, tetrazol, piridina, piracina, estando estos grupos opcionalmente parcialmente saturados u oxidados y sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre
- 15 los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C₁-C₆) pudiendo estar dicho grupo alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, un ciano, un grupo COOR₈ en el que R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;
- R₂ representa uno de los grupos siguientes :
- 20 . un átomo de halógeno,
- . un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆) él mismo sustituido con un hidroxil,
- . un grupo alquilo(C₁-C₆),
- . un grupo NR₁₁R₁₂ en el que R₁₁ y R₁₂ representan un grupo alquilo(C₁-C₆),
- 25 en el estado de base o de sal de adición a un ácido ;
- con la excepción de los compuestos :
- 6-cloro-N-(5-metil-piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida ; y
- 6-cloro-N-(tiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.
- 30 7. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones caracterizados porque:
- X representa un grupo tiazol, isotiazol, tiofeno, pirazol, tiadiazol, isozaxol, tetrazol, piridina, piracina, estando estos grupos opcionalmente parcialmente saturados u oxidados y sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos ciano, metilo, halógeno, CO₂Me o CF₃;
- R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;
- 35 R₂ representa un halógeno o un fenilo sustituido con un grupo hidroximetilo o un grupo metilo o un grupo N-dimetilo ;

con la excepción de los compuestos para los que R₂ es un átomo de cloro y X es un radical tiazol-2-ilo ó 5-metilpiridin-2-ilo ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

5 8. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el compuesto se elige entre :

- 6-Bromo-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Cloro-*N*-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Cloro-*N*-(piracín-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Cloro-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Bromo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Metil-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(4-cianopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4-cloropiridin-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(hidroximetil)fenil]-*N*-(6-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-fluoropiridin-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4-cloropiridin-2-il)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(4-metil-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(tien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(6-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 2-([6-(Dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]carbonil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(4-metil-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(tien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4,5-dihidro-tiazol-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- N*-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(1-óxidopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(3-metilisotiazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4-cianopiridin-2-il)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(3-metilisoxazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(3-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(4,6-dimetilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(1-óxidopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 2-([6-(Dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]carbonil)amino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo
- 6-(Dimetilamino)-*N*-(3-metilisotiazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[3-(Hidroximetil)fenil]-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-Yodo-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

y sus sales de adición a un ácido.

9. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto elegido entre los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 6-cloro-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-Cloro-*N*-(5-metil-2-piridinil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-1,3-benzodioxol-5-il-6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-Cloro-*N*-2-tiazolil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-2-benzotiazolil-6-Cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 6-Cloro-*N*-1*H*-indol-6-il-

85

imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-2-tiazolil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, *N*-1,3-benzodioxol-5-il-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y 5-({[imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]carbonil}amino)-2-tiofeno carboxilato de etilo y las sales de adición de estos compuestos a un ácido aceptable farmacéuticamente.

5

10. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente.

10 11. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

12. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las
15 reivindicaciones 9 ó 10,
para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades neurodegenerativas.

13. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las
20 reivindicaciones 9 ó 10,
para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los traumatismos cerebrales y de la epilepsia.

14. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las
25 reivindicaciones 9 ó 10,
para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades psiquiátricas.

15. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las
30 reivindicaciones 9 ó 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades inflamatorias.

16. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las
reivindicaciones 9 ó 10,
35 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la osteoporosis y los cánceres.

17. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10,
para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la
5 enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, de las tauopatías, de la esclerosis en placa.

18. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10,
para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la
10 esquizofrenia, depresión, dependencia a una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad.

19. Compuestos :

Ácido 6-dimetilamino-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico

15 6-(3-Hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo

Ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico.

20. Utilización de los compuestos según la reivindicación 19 para la síntesis de productos de fórmula general (I) tal como se ha definido en la reivindicación 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/001834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00
A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 260 303 A (BECKER DANIEL P. [US] ET AL) 9 November 1993 (1993-11-09) colonne 2, ligne 9 à ligne 34; colonne 3, ligne 10 à 14; colonne 4, ligne 6 à 7; exemples E, 17, 18; revendications 6, 7, 13, 14, 15, 20 et 21	1, 10-15, 17-18
X	US 2005/165049 A1 (HULME CHRISTOPHER [US] ET AL) 28 July 2005 (2005-07-28) abstract; claims 1, 10; example 38	1, 10-11, 15
X	DATABASE REGISTRY [Online] 16 August 2005 (2005-08-16), XP002494187 retrieved from STN Database accession no. 860457-82-5 (RN) abstract	1-2

-/-



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2010

Date of mailing of the international search report

08/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/001834

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] 27 May 2005 (2005-05-27), XP002561826 retrieved from STN Database accession no. 851274-92-5 (RN) abstract	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 30 October 2007 (2007-10-30), XP002561827 retrieved from STN Database accession no. 951991-12-1 (RN) abstract	1-2,4-7
X	DATABASE REGISTRY [Online] 1 March 2007 (2007-03-01), XP002561828 retrieved from STN Database accession no. 924173-55-7 (RN) abstract	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 30 June 2005 (2005-06-30), XP002561829 retrieved from STN Database accession no. 853340-65-5 (RN) abstract	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 9 October 2007 (2007-10-09), XP002561830 retrieved from STN Database accession no. 949659-76-1 (RN) abstract	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 12 December 2005 (2005-12-12), XP002561831 retrieved from STN Database accession no. 869716-59-6 (RN) abstract	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 7 March 2007 (2007-03-07), XP002561832 retrieved from STN Database accession no. 925403-92-5 (RN) abstract	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 30 October 2007 (2007-10-30), XP002561833 retrieved from STN Database accession no. 951927-68-7 (RN) abstract	1-2,4-7
	----- -/--	

89

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001834

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2008/003856 A (SANOFI AVENTIS [FR]; EL-AHMAD YOUSSEF [FR]; OLIVIER ANNE [FR]; PEYRONE) 10 January 2008 (2008-01-10) claims 1-13	1,10-20
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 11 October 2002 (2002-10-11), XP002572450 retrieved from STN Database accession no. 460725-10-4 abstract	1-7
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 11 October 2002 (2002-10-11), XP002572451 retrieved from STN Database accession no. 460725-11-5 abstract	1-7
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 2 March 2007 (2007-03-02), XP002572452 retrieved from STN Database accession no. 924462-32-8 abstract	1-4
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 1 March 2007 (2007-03-01), XP002572453 retrieved from STN Database accession no. 924125-34-8 abstract	1-4
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 1 March 2007 (2007-03-01), XP002572454 retrieved from STN Database accession no. 924094-26-8 abstract	1-3,5
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 30 March 2006 (2006-03-30), XP002572455 retrieved from STN Database accession no. 878606-61-2 abstract	1-3
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 27 March 2006 (2006-03-27), XP002572456 retrieved from STN Database accession no. 878121-70-1 abstract	1-4
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001834

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] 25 July 2003 (2003-07-25), XP002572457 retrieved from STN Database accession no. 554403-94-0 abstract -----	1,3-4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 11 October 2002 (2002-10-11), XP002572458 retrieved from STN Database accession no. 460725-11-5. abstract -----	1-7
X	DATABASE REGISTRY [Online] 11 October 2002 (2002-10-11), XP002572459 retrieved from STN Database accession no. 460725-10-4 abstract -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR2008/001834

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

- 1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 4, 6, 8 (entirely); 1, 2, 5, 9 to 20 (partially)

Imidazo(1,2a)pyridine-2-carboxamide compounds according to the formula (I), where X is an aromatic heterocycle, useful for treating or preventing diseases involving the Nurr-1 nuclear receptors, also referred to as NR4A2, NOT TINUR, RNR-I and HZF3, such as neurodegenerative diseases, brain traumas, psychiatric diseases, inflammatory diseases, osteoporosis, cancers, etc..

2. Claims 3 (entirely); 1, 2, 5, 9 to 20 (partially)

Imidazo(1,2a)pyridine-2-carboxamide compounds according to the formula (I), where X is an unsaturated, partially unsaturated or saturated heterocycle, useful for treating or preventing diseases involving the Nurr-1 nuclear receptors, also referred to as NR4A2, NOT TINUR, RNR-I and HZF3, such as neurodegenerative diseases, brain traumas, psychiatric diseases, inflammatory diseases, osteoporosis, cancers, etc..

93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2008/001834

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5260303	A	09-11-1993	AU 1572892 A	06-10-1992
			CA 2082414 A1	08-09-1992
			EP 0530353 A1	10-03-1993
			IE 920750 A1	09-09-1992
			JP 6500124 T	06-01-1994
			WO 9215593 A1	17-09-1992
			US 5434161 A	18-07-1995
US 2005165049	A1	28-07-2005	NONE	
WO 2008003856	A	10-01-2008	AU 2007271008 A1	10-01-2008
			CA 2655713 A1	10-01-2008
			CN 101484453 A	15-07-2009
			EP 2041133 A1	01-04-2009
			FR 2903107 A1	04-01-2008
			JP 2009541471 T	26-11-2009
			KR 20090024776 A	09-03-2009
			US 2009149441 A1	11-06-2009

94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001834

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P19/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 260 303 A (BECKER DANIEL P [US] ET AL) 9 novembre 1993 (1993-11-09) colonne 2, ligne 9 à ligne 34; colonne 3, ligne 10 à 14; colonne 4, ligne 6 à 7; exemples E, 17, 18; revendications 6, 7, 13, 14, 15, 20 et 21	1, 10-15, 17-18
X	US 2005/165049 A1 (HULME CHRISTOPHER [US] ET AL) 28 juillet 2005 (2005-07-28) abrégé; revendications 1, 10; exemple 38	1, 10-11, 15
X	DATABASE REGISTRY [Online] 16 août 2005 (2005-08-16), XP002494187 extrait de STN Database accession no. 860457-82-5 (RN) abrégé	1-2
-/--		
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 29 mars 2010		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/04/2010
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Rufet, Jacques

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001834

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE REGISTRY [Online] 27 mai 2005 (2005-05-27), XP002561826 extrait de STN Database accession no. 851274-92-5 (RN) abrégé	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 30 octobre 2007 (2007-10-30), XP002561827 extrait de STN Database accession no. 951991-12-1 (RN) abrégé	1-2,4-7
X	DATABASE REGISTRY [Online] 1 mars 2007 (2007-03-01), XP002561828 extrait de STN Database accession no. 924173-55-7 (RN) abrégé	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 30 juin 2005 (2005-06-30), XP002561829 extrait de STN Database accession no. 853340-65-5 (RN) abrégé	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 9 octobre 2007 (2007-10-09), XP002561830 extrait de STN Database accession no. 949659-76-1 (RN) abrégé	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 12 décembre 2005 (2005-12-12), XP002561831 extrait de STN Database accession no. 869716-59-6 (RN) abrégé	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 7 mars 2007 (2007-03-07), XP002561832 extrait de STN Database accession no. 925403-92-5 (RN) abrégé	1,4
X	DATABASE REGISTRY [Online] 30 octobre 2007 (2007-10-30), XP002561833 extrait de STN Database accession no. 951927-68-7 (RN) abrégé	1-2,4-7
	-/--	

96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°

PCT/FR2008/001834

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A,P	WO 2008/003856 A (SANOFI AVENTIS [FR]; EL-AHMAD YOUSSEF [FR]; OLIVIER ANNE [FR]; PEYRONE) 10 janvier 2008 (2008-01-10) revendications 1-13	1,10-20
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 11 octobre 2002 (2002-10-11), XP002572450 extrait de STN Database accession no. 460725-10-4 abrégé	1-7
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 11 octobre 2002 (2002-10-11), XP002572451 extrait de STN Database accession no. 460725-11-5 abrégé	1-7
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 2 mars 2007 (2007-03-02), XP002572452 extrait de STN Database accession no. 924462-32-8 abrégé	1-4
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 1 mars 2007 (2007-03-01), XP002572453 extrait de STN Database accession no. 924125-34-8 abrégé	1-4
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 1 mars 2007 (2007-03-01), XP002572454 extrait de STN Database accession no. 924094-26-8 abrégé	1-3,5
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 30 mars 2006 (2006-03-30), XP002572455 extrait de STN Database accession no. 878606-61-2 abrégé	1-3
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 27 mars 2006 (2006-03-27), XP002572456 extrait de STN Database accession no. 878121-70-1 abrégé	1-4
	----- -/-	

97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001834

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE REGISTRY [Online] 25 juillet 2003 (2003-07-25), XP002572457 extrait de STN Database accession no. 554403-94-0 abrégé	1,3-4
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 11 octobre 2002 (2002-10-11), XP002572458 extrait de STN Database accession no. 460725-11-5 abrégé	1-7
X	----- DATABASE REGISTRY [Online] 11 octobre 2002 (2002-10-11), XP002572459 extrait de STN Database accession no. 460725-10-4 abrégé	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001834

Cadre n°. II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. ☐ Les revendications n°s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

2. ☐ Les revendications n°s parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :

3. ☐ Les revendications n°s parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n°. III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s;

4. ☐ Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s;

Remarque quant à la réserve ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.

☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 4, 6, 8(complètement); 1-2, 5, 9-20(en partie)

Composés d'imidazo(1,2a)pyridine-2- carboxamides selon la formule (I) dans laquelle X représente un groupe hétérocyclique aromatique utiles dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs nucléaires Nurr-1 aussi appelés NR4A2, NOT TINUR, RNR-1 et HZF3, telles que les maladies neurodégénératives, les traumatismes cérébraux, les maladies psychiatriques, les maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les cancers, etc..

2. revendications: 3(complètement); 1-2, 5, 9-20(en partie)

Composés d'imidazo(1,2a)pyridine-2- carboxamides selon la formule (I) dans laquelle X représente un groupe hétérocyclique insaturé, partiellement insaturé ou saturé utiles dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs nucléaires Nurr-1 aussi appelés NR4A2, NOT TINUR, RNR-1 et HZF3, telles que les maladies neurodégénératives, les traumatismes cérébraux, les maladies psychiatriques, les maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les cancers, etc..

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

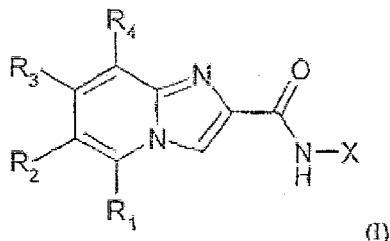
PCT/FR2008/001834

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5260303	A	09-11-1993	AU 1572892 A	06-10-1992
			CA 2082414 A1	08-09-1992
			EP 0530353 A1	10-03-1993
			IE 920750 A1	09-09-1992
			JP 6500124 T	06-01-1994
			WO 9215593 A1	17-09-1992
			US 5434161 A	18-07-1995
US 2005165049	A1	28-07-2005	AUCUN	
WO 2008003856	A	10-01-2008	AU 2007271008 A1	10-01-2008
			CA 2655713 A1	10-01-2008
			CN 101484453 A	15-07-2009
			EP 2041133 A1	01-04-2009
			FR 2903107 A1	04-01-2008
			JP 2009541471 T	26-11-2009
			KR 20090024776 A	09-03-2009
			US 2009149441 A1	11-06-2009

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl: C07D 471/004	
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		0800003		02/01/2008		FR
					(72) Inventor(es) JEAN-FRANÇOIS REYRONEL	
					(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/08/2010					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 03/09/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 31/12/2008					N° publicación: WO 2009/106749 A3	
No. de solicitud PCT/FR2008/001834						
(54) Título: DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2A]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA						

Reivindicación(es):

1. Compuestos de fórmula (I)



en la que:

X representa un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), ciano, óxido, COOR₈, pudiendo estar los grupos alquilo y alcoxi sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo NRaRb; pudiendo estar los grupos alquilo y alcoxi sustituidos opcionalmente con uno o varios halógeno, hidroxilo, amino o grupo alcoxi(C₁-C₆);

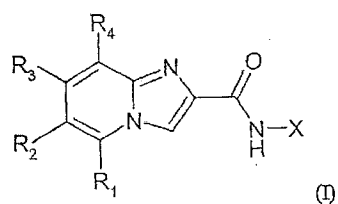
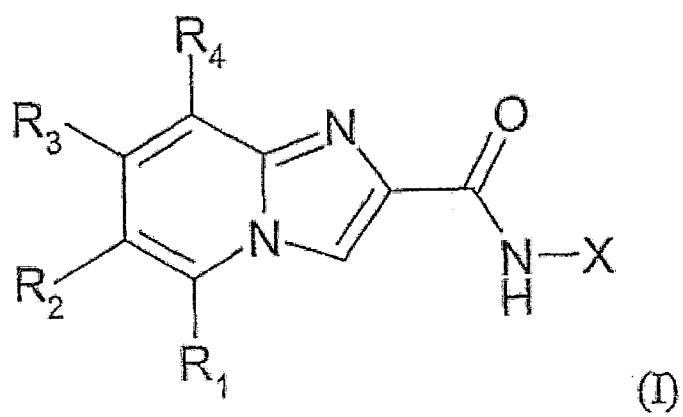
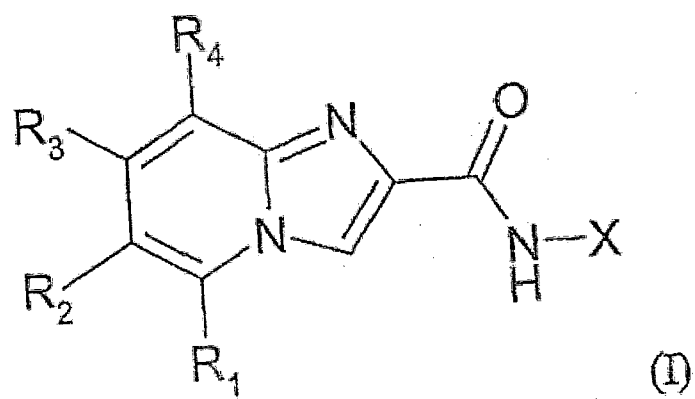
R₂ representa uno de los grupos siguientes:

un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre un hidroxilo, un halógeno, un amino, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo fenilo

un grupo alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre un hidroxilo, un halógeno, amino, grupo NRaRb,

un grupo alqueno(C₂-C₆),
un grupo alquino(C₂-C₆),
un grupo -CO-R₅

un grupo -CO-NR₆R₇
un grupo -CO-O-R₈
un grupo -NR₉-CO-R₁₀
un grupo -NR₁₁R₁₂,
un grupo -N=CH-NRaRb,
un átomo de halógeno,
un grupo ciano, nitro, hidroxilaminoalquilo, alcoxilaminoalquilo
un grupo alquilo(C₁-C₆)tio,
un grupo alquilo(C₁-C₆)sulfinilo,
un grupo alquilo(C₁-C₆)sulfonilo,
un grupo ((alquilo(C₁-C₆))₃)sililetinilo,
un grupo -SO₂-NR₉R₁₀,
un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈; un grupo alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios hidroxilo o NRaRb;
R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un átomo de halógeno;
R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un átomo de flúor;
R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C₁-C₆);
R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S;
R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆);
R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);
R₁₁ y R₁₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆)



22975
30 JUL. 2007

descuento quedaba por valor de (\$336.000.00), pero resalta que lo entregado no corresponde a lo ofrecido.

Comenta que se siente asaltado en su buena fe, pues le enviaron un diccionario de Colombia y un curso de ingles infantil, por lo anterior, manifiesta su deseo de reintegrar lo entregado y solicita a esta Entidad la devolución del dinero descontado.

Mediante comunicación radicada bajo el No. 07011208-07 del 17 de julio de 2007, el reclamante manifiesta que hasta la fecha no se le ha hecho devolución a su cuenta del producto descontado por su tarjeta de crédito.

2. VINCULACIÓN DE LAS INVESTIGADOS

La sociedad investigada se vinculó mediante solicitud de explicaciones radicada bajo el No. 07011208-04 del 14 de mayo de 2007, enviada a la Carrera 49 No. 91-07, en Bogotá.

En su respuesta de explicaciones, la representante legal de la denunciada aclaró que su empresa no se dedica a la comercialización de productos de alta tecnología, sino que comercializa productos como kits educativos, diccionarios, enciclopedias, por lo cual, aclara que no es cierto que se le haya ofrecido productos de alta tecnología, ya que a través de la funcionaria que atiende la venta se informan dichas condiciones a los clientes, así mismo, dice se le solicita indique la forma de pago a utilizar, en este caso mediante tarjeta de crédito, por lo que se procede a pedir el número, por lo que se considera que el reclamante al aportar los datos suministrados estaba conforme con lo pedido. Resalta que en cualquier momento de la venta por telemercadeo la compra se puede desistir.

Expresa que si el petente hubiera manifestado su negativa de realizar la compra, en ese momento había podido detener dicho proceso. De la misma manera, indica que el quejoso sabía que le vendían y cual era el procedimiento comercial, ya que como titular de la tarjeta de crédito, asumía las consecuencias de su manejo y que adquiriría un producto que en el futuro recibiría.

Comunica a esta Entidad que solicitó el día 01 de junio de 2007 al Banco Davivienda, la anulación del proceso y el reintegro del dinero al reclamante y anexa fotocopia simple de la solicitud. En vista de lo anterior, solicita el archivo de la presente investigación.

3. MARCO JURÍDICO

Alcance de las garantías

De conformidad con lo establecido en el Decreto 3466 de 1982, Estatuto de Protección al Consumidor, es obligación de proveedores, expendedores y productores garantizar la idoneidad y la calidad de los bienes y servicios que comercializan o producen. En tal sentido, todo bien y servicio está amparado

103

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-080861- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:08:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,711
FECHA : JUNIO 21 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER APOSDADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354701734	21/06/2010	53,549,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CSO 14775-841-131-7

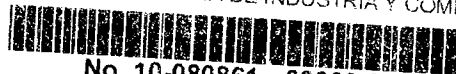
204

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 50,667
FECHA : JUNIO 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080861- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:08:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156798784	24/06/2010	34,160,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PRODC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	706,000.00
TOTAL :			\$ 706,000.00

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-841-131-7

LOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,124
FECHA : JUNIO 28 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080861- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:08:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR.
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542485	28/06/2010	62,897,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS D
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-841-131-7



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080861- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:08:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

ART 33 DECISION 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser éstos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 080861
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001834
	Fecha inicio fase nacional	02/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11196

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

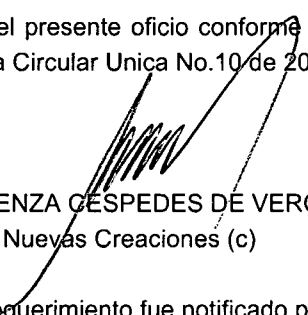
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 080861



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 SET. 2010
adpa11