



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA836141

Organización y
CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PU

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

10-80864

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS DE N-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PURIDIN-2CA

CARBOXAMIDAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN

TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-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. 10-080864- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:10:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: 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 <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
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. <u>PCT/FR2008/001839</u> Fecha: <u>31 de diciembre de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/115651 A3</u> Fecha: <u>24 de septiembre de 2009</u>			
6 Título (54) <u>COMPUESTOS DE N-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/004</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>FR</u>	<u>2 de enero de 2008</u>	<u>08/00008</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>10-49,713</u> Comprobante de pago No.: <u>10-50,666</u>		Fecha: <u>21 de junio de 2010</u> Fecha: <u>24 de junio de 2010</u>	

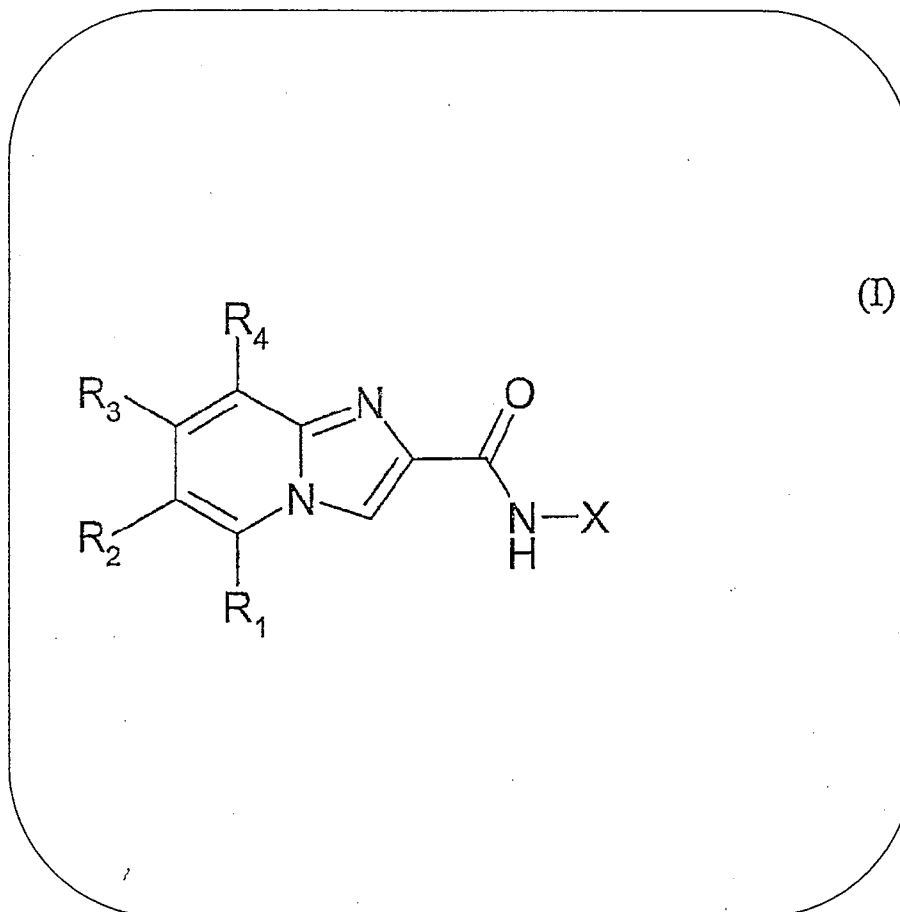
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$234.000.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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/115651 A3

Descripción:

Páginas 16 en el idioma original

Páginas 18 en español

Reivindicaciones: Número (s) 19

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

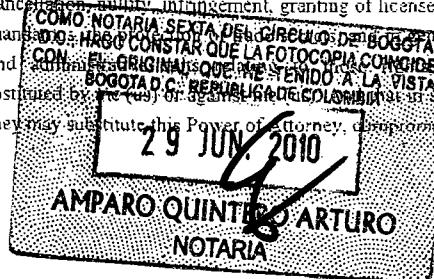
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus. **COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONGIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. ESPECIAL DE COLOMBIA** and suits instituted by me (us) or against me (us) in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit



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-dessus.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

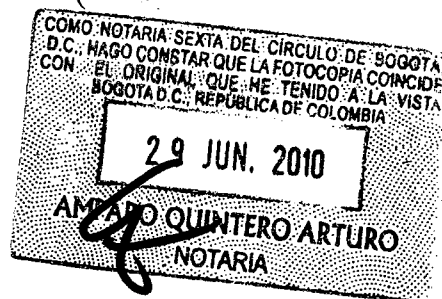
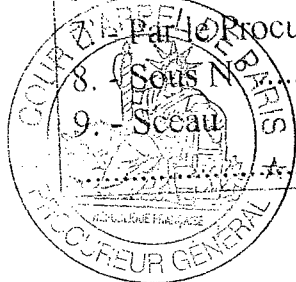
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau Le signature



K. L. ASSOCIÉS



Notaires

20, rue de la Paix

75002 PARIS

Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

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 :

2. Le présent acte public

3. a été signé par

4. agissant en qualité de

5. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

6. le

5. à

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. Signature :

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

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 FRANCÉS, 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)
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.

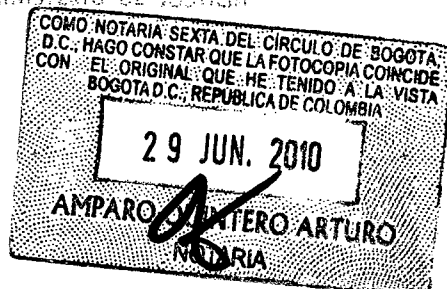
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 671 MJS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 671 MJS
5 DE SEPT. 2005
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 del
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 del
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

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

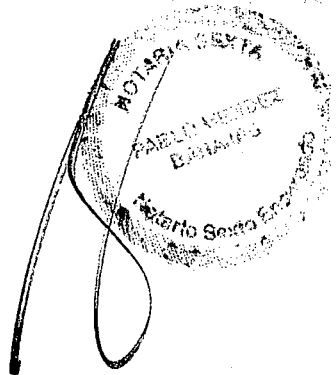
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO

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

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucos
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTIAGO DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243

Sam Samin
 COPIA FIRMA AFORGE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPLEA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
 D. 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

29

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

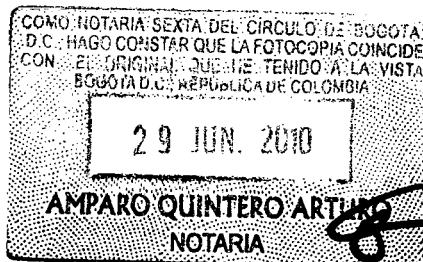
Acepto:



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
Sobres de Paz

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438019 TP 31929

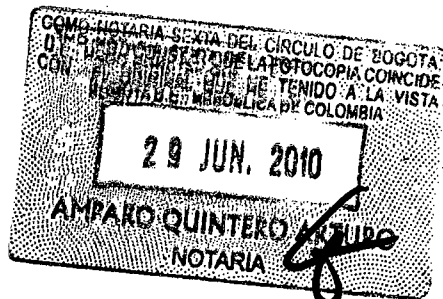
CC 35456344 TP 23555

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 Sobres



(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 2009/115651 A3

(43) Date de la publication internationale
24 septembre 2009 (24.09.2009)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001839

(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 :
08/00008 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR

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

(72) Inventeur; et

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

(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), 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).

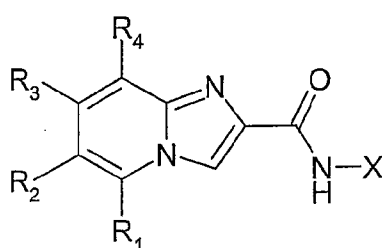
Publiée :

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : N-PHENYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE COMPOUNDS, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : COMPOSÉS DE N-PHENYL-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 an optionally substituted phenyl group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆)alkoxy group, a (C₁-C₆)alkyl group, amino, an NRcRd group; R₂ is a NRcRd group, a -N=CH-NraRb group, nitro, hydroxyiminoalkyl, alkoxyiminoalkyl, a (C₁-C₆)alkylthio group, a (C₁-C₆)alkylsulfinyl group, a (C₁-C₆)alkylsulfonyl group, a -SO₂-NR₅R₆ group, a ((C₁-C₆)alkyl)₃silylethynyl group; R₃ is a hydrogen atom, a (C₁-C₆)alkyl group, a (C₁-C₆)alkoxy group or a halogen atom; R₄ is a hydrogen atom, a (C₁-C₆)alkyl group, a (C₁-C₆)alkoxy group or a fluorine atom; wherein said compounds are in the state of a base or an addition salt to an acid. The invention also relates to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe phényle éventuellement substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un amino, un groupe NRcRd; R₂ représente

[Suite sur la page suivante]



WO 2009/115651 A3



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

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

25 février 2010

un groupe NRcRd, un groupe -N=CH-NRaRb, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkylthio, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyl, un groupe -SO₂-NR₃R₆, un groupe ((C₁-C₆)alkyl)₃silyléthynyle; R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-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.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
24 septembre 2009 (24.09.2009)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/115651 A2



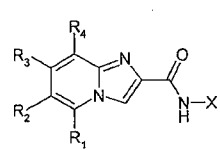
- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *C07D 213/74* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 213/70* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 213/71* (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) *C07D 233/64* (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001839
- (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 :
08/00008 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-
Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).
- (74) Mandataire : GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).

- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(54) Title : N-PHENYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE COMPOUNDS, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : COMPOSÉS DE N-PHENYL-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 an optionally substituted phenyl group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆)alkoxy group, a (C₁-C₆)alkyl group, amino, an NRcRd group; R₂ is a NRcRd group, a -N=CH-NraRb group, nitro, hydroxyiminoalkyl, alkoxyiminoalkyl, a (C₁-C₆)alkylthio group, a (C₁-C₆)alkylsulfinyl group, a (C₁-C₆)alkylsulfonyl group, a -SO₂-NR₅R₆ group, a ((C₁-C₆)alkyl)₃ silyl ethynyl group; R₃ is a hydrogen atom, a (C₁-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; wherein said compounds are in the state of a base or an addition salt to an acid. The invention also relates to the therapeutic use thereof.

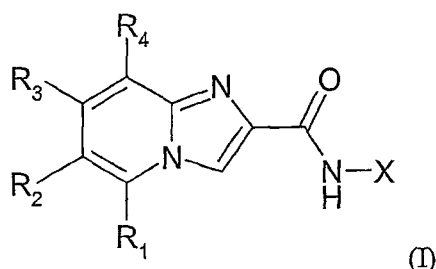
(57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe phényle éventuellement substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un amino, un groupe NRcRd; R₂ représente un groupe NRcRd, un groupe -N=CH-NRaRb, nitro, hydroxyiminoalkyle, alkoxyiminoalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkylthio, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyle, un groupe -SO₂-NR₅R₆, un groupe ((C₁-C₆)alkyl)₃ silyl éthynyle; R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-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.

WO 2009/115651 A2

COMPOSÉS DE N-PHENYL-IMDAZO[1,2-a]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés
5 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 phényle 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, NRaRb, 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 (C₁-C₆)alkyle, un amino, un groupe NRcRd; les groupes alkyle et alcoxy pouvant
éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogènes, un groupe hydroxy, amino,
ou groupe (C₁-C₆)alcoxy ;

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- 20 . un groupe NRcRd,
 . un groupe -N=CH-NRaRb,
 . nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,
 . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle,
 25 . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyle,
 . un groupe -SO₂-NR₅R₆,
 . un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle ;

R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe
(C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène,

30 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe
(C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor ;

R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons ;

- 5 Rc représente un atome d'hydrogène et Rd représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, ledit alkyle étant éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alcoxy ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

On connaît du document FR 2 638 161 les composés dérivés de benzoyl-2-
10 imidazo[1,2-a]pyridine, utiles en tant que médicaments.

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, font partie de l'invention.

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

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

- 20 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.

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

- 25 - 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 ;
30 - 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
35 ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthylniques.

Différents sous-ensembles de composés sont définis ci-après, faisant également partie

de l'invention.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels au moins l'un des groupements R_1 ou R_2 est différent d'un atome d'hydrogène ; les autres groupes
5 étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, un groupe (C_1-C_6) alcoxy ; les autres groupes étant tels que définis précédemment.

10 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un troisième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X représente un groupe phényle ; les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un quatrième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_3
15 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ; les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un cinquième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_2 représente l'un des groupes suivants :

- 20 . un groupe $NRcRd$,
 . un groupe $-N=CH-NRaRb$,
 . nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 . un groupe (C_1-C_6) alkylthio,
 . un groupe (C_1-C_6) alkylsulfinyle,
25 . un groupe (C_1-C_6) alkylsulfonyle,
 . un groupe $-SO_2-NR_5R_6$,
 . un groupe $((C_1-C_6)alkyl)_3$ silyléthynyle ;

R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;

30 Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;

Rc représente un atome d'hydrogène et Rd représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle, ledit alkyle étant éventuellement substitué par un groupe (C_1-C_6) alcoxy ;
les autres groupes étant définis tels que précédemment.

35 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention telle que définie précédemment, un sixième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_2

représente l'un des groupes suivants :

NH₂, CH=NOH, NHiPr, nitro, CH=NOMe, NHMe, N=CHNMe₂, NH₂Et, NHCH₂CH₂OMe, SMe, SOMe, SO₂Me, SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, C≡CSiMe₃ ;

et les autres groupes étant définis tels que précédemment.

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

X représente un groupe phényle;

R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe méthyle ou éthoxy ; R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

- 10 R₂ représente un groupe NH₂, CH=NOH, NHiPr, nitro, CH=NOMe, NHMe, N=CHNMe₂, NH₂Et, NHCH₂CH₂OMe, SMe, SOMe, SO₂Me, SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, C≡CSiMe₃;

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

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

- 15 composés suivants :

- 6-[(E)-(hydroxyimino)méthyl]-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Isopropylamino)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-Nitro-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-Amino-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-Amino-5-chloro-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-Amino-5-éthoxy-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-[[1E)-(diméthylamino)méthylène]amino]-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-[(E)-(méthoxyimino)méthyl]-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Méthylamino)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Éthylamino)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Méthoxyéthylamino)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 5-Méthyl-6-nitro-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-Amino-5-méthyl-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Méthylthio)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
- 6-[(RS)-méthylsulfinyl]-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
- 6-(Méthylsulfonyl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
- 6-(Aminosulfonyl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate

(1:1)

- 6-[(Méthylamino)sulfonyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
- 6-[(Diméthylamino)sulfonyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Triméthylsilyléthynyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)

Les sels d'addition à un acide de ces composés font également partie de la présente invention.

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

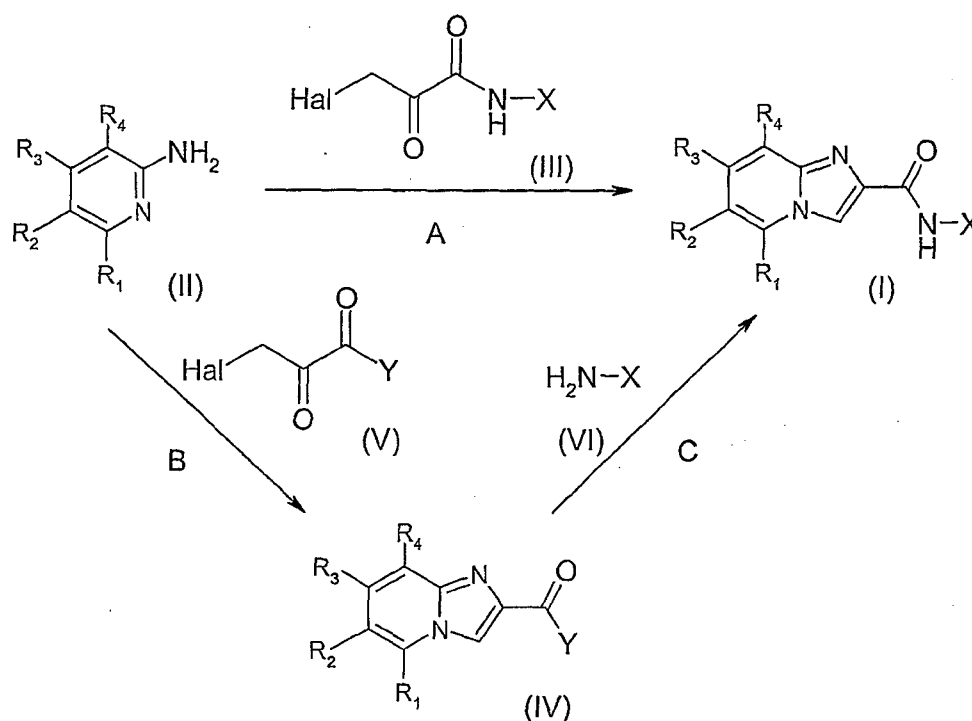


Schéma 1

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 est hydroxy, halogène ou (C₁-C₆)alcoxy avec une arylamine X-NH₂ de formule (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.

10 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 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.

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

- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
- 20 b) une réaction d'amidification de fonction amine,
- c) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
- 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 conversion des fonctions aldéhyde ou cétone en dérivé oxime,
- 25 g) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
- i) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
- j) une réaction de réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire,
- k) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un
- 30 groupe amino, secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation,
- l) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire en un groupe amidine,
- m) une réaction d'oxydation de fonction alkylthioéther en fonction alkylsulfoxyde ou alkylsulfone,
- n) une réaction d'oxydation de fonction alkylsulfoxyde en fonction alkylsulfone,
- 35 o) une réaction de protection des fonctions réactives,
- p) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les

19
fonctions réactives protégées,

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

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

5 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères 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
10 l'Homme du métier.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les 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-[(E)-(hydroxyimino)méthyl]-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide**

Une solution de 123 mg de 6-formyl-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et 48 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 6,5 mL de pyridine est agitée pendant 2 heures à 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite. Le solide est lavé à l'eau puis à l'éther
20 diéthylique et dissout dans un mélange de 75 mL de méthanol et 75 mL de dichlorométhane additionné de 2 mL de pyridine. La solution est évaporée en présence de 1,5 g de silice. Après chromatographie sur une colonne de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite. Le solide est trituré avec de l'acétate d'éthyle, filtré, lavé par de l'acétate d'éthyle puis de
25 l'éther diéthylique et séché pour donner 48 mg de 6-[(E)-(hydroxyimino)méthyl]-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 2 : 6-(Isopropylamino)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1).

30 **2.1 : 5-Isopropylaminopyridine-2-amine**

Après avoir ajouté lentement 1 g de chlorure stanneux à une suspension de 362 mg de 5-isopropylamino-6-nitro-pyridine (WO 2006040520) dans 10 mL d'éthanol, on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 30 minutes puis concentre à sec. Le résidu est repris dans du méthanol ammoniacal, le mélange est filtré et le filtrat concentré à sec. Le résidu est
35 chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un gradient de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (de 0/100 à 100/0) puis par un mélange de dichlorométhane et de méthanol

ammoniacal 7N 90/10. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec pour donner 143 mg de 5-isopropylaminopyridine-2-amine sous la forme d'une huile violette.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 3,38 (m, 1H), 4,58 (m étalé, 1H), 5,18 (m étalé, 2H), 6,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 3,0$ et 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2 : 6-(Isopropylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)

A une solution de 143 mg de 5-isopropylaminopyridine-2-amine dans 10 mL de 1,2-diméthoxyéthane et 1 mL d'éthanol on ajoute 172 mg de 3-bromo-2-oxo-*N*-phényl-propionamide. Le mélange réactionnel est agité 90 heures à 25°C puis porté au reflux pendant 2 heures et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu repris dans un mélange de dichlorométhane et d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (80/20). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec pour donner 136 mg de 6-(isopropylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide brun.

Ce produit est repris dans du dioxanne additionné d'un peu de méthanol et traité par 116 μL d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne. Après 1 heure d'agitation à 20°C le précipité est essoré, lavé par du dioxanne et séché pour donner 136 mg de chlorhydrate (1:1) de 6-(isopropylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide rose pâle.

Exemple 3 : 6-Nitro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 638 μL d'aniline dans 78 mL de toluène refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 4,68 mL d'une solution de triméthylaluminium 2M dans le toluène puis à 20°C, 800 mg de 6-nitro-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (Heterocycles 38(7), 1527 (1994)). Le mélange réactionnel est agité 2 heures à la température ambiante puis refroidi à 4°C puis traité lentement par 40 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et concentré sous pression réduite et redilué par 150 mL d'eau et 400 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur célite, évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est trituré avec du dichlorométhane, essoré et séché pour donner 247 mg de 6-nitro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide) sous la forme d'un solide gris vert.

Exemple 4 : 6-Amino-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une suspension de 190 mg de 6-nitro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-

carboxamide dans 3 mL d'éthanol on ajoute 562 mg de chlorure stanneux et l'on chauffe au reflux pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est concentré à sec, le résidu est repris dans une solution d'ammoniac dans le méthanol (7N). La suspension est filtrée et le filtrat évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un
5 mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 50/50. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 30 mg de 6-amino-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide vert

La chromatographie permet également d'isoler les produits des exemples 5 et 6.

Exemple 5 : 6-Amino-5-chloro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

10 10 mg de 6-amino-5-chloro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sont obtenus comme sous-produit de la préparation du composé de l'exemple 4. Le produit est isolé lors de la chromatographie sur silice sous la forme d'un solide vert.

Exemple 6 : 6-Amino-5-éthoxy-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

16 mg de 6-amino-5-éthoxy-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sont
15 obtenus comme sous-produit de la préparation du composé de l'exemple 4. Le produit est isolé lors de la chromatographie sur silice sous la forme d'un solide vert.

Exemple 7 : 6-{[(1*E*)-(diméthylamino)méthylène]amino}-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

7. 1 : 6-{[(1*E*)-(diméthylamino)méthylène]amino}-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-
20 2-carboxylate d'éthyle

On traite 200 mg de 6-amino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (Heterocycles 38(7), 1527 (1994)) par 2 mL de diméthylacétal de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis refroidi et dilué par du pentane. Le précipité est essoré, lavé et séché pour donner 180 mg de
25 6-{[(1*E*)-(diméthylamino)méthylène]amino}-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide ocre.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,31 (t, J = 3H), 2,91 (s large, 3H), 3,02 (s large, 3H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H).

30 Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 261 [M+H]⁺, m/z 233 [MH-C₂H₅]⁺

7.2 : 6-{[(1*E*)-(diméthylamino)méthylène]amino}-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

En opérant de manière analogue à l'exemple 2 (étape 2.2) on obtient à partir de
112 mg de 6-{[(1*E*)-(diméthylamino)méthylène]amino}-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-
35 carboxylate d'éthyle, 79 mg de 6-{[(1*E*)-(diméthylamino)méthylène]amino}-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

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

5-Ethylaminopyridine-2-amine

La 5-éthylaminopyridine-2-amine est préparée de la même manière que la 5-isopropylamino-pyridine-2-amine (exemple 2.1) à partir de la 5-éthylamino-6-nitro-pyridine (PCT Int. Appl. WO 2006040520).

5-(2-Méthoxyéthylamino)pyridine-2-amine

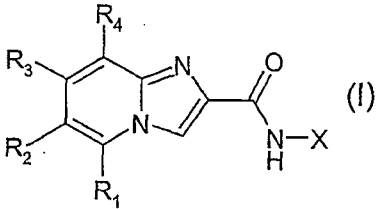
370 mg de 5-(2-méthoxyéthylamino)-2-nitropyridine (WO 2006040526) sont ajoutés lentement à une suspension de 597 mg d'étain dans 6 mL d'acide bromhydrique à 48 % refroidie à -5°C. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à -5°C. On ajoute lentement 6 mL d'ammoniaque à 25 % et extrait par du dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite pour donner la 5-(2-méthoxyéthylamino)pyridine-2-amine brute sous la forme d'une huile brune qui est utilisée tel quelle pour la suite de la synthèse.

15 Spectre de masse (LC/MS) : m/z 168 : $[M+H]^+$.

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

Dans ce tableaux, « HCl » signifie chlorhydrate ; « HBr » signifie bromhydrate ; « - » signifie que le composé se présente sous forme base ; « Me » signifie un groupe méthyle, 20 « Et » signifie un groupe éthyle, « iPr » signifie un groupe isopropyle, « OMe » signifie un groupe méthoxy.

Tableau 1



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
1	H	CH=NOH	H	H	Ph	-
2	H	NHiPr	H	H	Ph	HCl
3	H	NO ₂	H	H	Ph	-
4	H	NH ₂	H	H	Ph	-
5	Cl	NH ₂	H	H	Ph	-
6	OEt	NH ₂	H	H	Ph	-
7	H	N=CHNMe ₂	H	H	Ph	-
8	H	CH=NOMe	H	H	Ph	-
9	H	NHMe	H	H	Ph	-
10	H	NHEt	H	H	Ph	-
11	H	NHCH ₂ CH ₂ OMe	H	H	Ph	-
12	Me	NO ₂	H	H	Ph	-
13	Me	NH ₂	H	H	Ph	-
14	H	SMe	H	H	Ph	HBr
15	H	SOMe	H	H	Ph	HBr
16	H	SO ₂ Me	H	H	Ph	HBr
17	H	SO ₂ NH ₂	H	H	Ph	HBr
18	H	SO ₂ NHMe	H	H	Ph	HBr
19	H	SO ₂ NMe ₂	H	H	Ph	-
20	H	C≡CSiMe ₃	H	H	Ph	HBr

Tableau 2

Ex	Caractérisations
1	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), de 7,62 à 7,72 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,79 (s large, 1H), 10,2 (s, 1H), 11,45 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 3,47 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (m partiellement masqué, 1H), 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,92 (s large, 1H), 8,59 (s large, 1H), 10,6 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
3	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,08 (dd, $J = 2,0$ et 9,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,4 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 5,10 (s large, 2H), 6,99 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 10,05 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 252 $[\text{M}]^+$.
5	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 5,50 (s, 2H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 10,15 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$, présence de 1 Cl.
6	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,82 (s large, 2H), 7,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 10,1 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,93 (s large, 3H), 3,03 (s large, 3H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,11 (s large, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,1 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,92 (s, 3H), 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), de 7,62 à 7,72 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,83 (s large, 1H), 10,25 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,68 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 5,72 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (d large, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 10,0 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,98 (m, 2H), 5,62 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,07 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,0 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ex	Caractérisations
11	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,12 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30 (s masqué, 3H), 3,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 5,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 10,0 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 311 [M+H] ⁺ .
12	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,02 (s, 3H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,4 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 [M-H] ⁻ , m/z 297 [M+H] ⁺ .
13	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,41 (s, 3H), 4,93 (s large, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 10,1 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 267 [M+H] ⁺ , m/z = 192 [MH-Ph] ⁺ , m/z = 174 [MH-NHPh] ⁺ .
14	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,58 (s, 3H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,69 (s large, 1H), 10,5 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 283 [M] ⁺ .
15	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,90 (s, 3H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,69 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,04 (s large, 1H), 10,35 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 298 [M-H] ⁻ , m/z 300 [M+H] ⁺ .
16	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,36 (s, 3H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,78 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (m, 3H), 8,75 (s, 1H), 9,39 (s large, 1H), 10,4 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 314 [M-H] ⁻ , m/z 316 [M+H] ⁺ .
17	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,67 (s large, 2H), 7,69 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,26 (s large, 1H), 10,35 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 315 [M-H] ⁻ , m/z 317 [M+H] ⁺ .
18	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,50 (m masqué, 3H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,61 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 (q large, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (m, 3H), 8,71 (s, 1H), 9,27 (s large, 1H), 10,4 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 329 [M-H] ⁻ , m/z 331 [M+H] ⁺ .
19	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,74 (s, 6H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,30 (s large, 1H), 10,35 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 343 [M-H] ⁻ , m/z 345 [M+H] ⁺ .
20	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 0,27 (s, 9H), 7,12 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, J=9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,87 (d large, J=7,8 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 9,02 (s large, 1H), 10,41 (s, 1 H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 334 [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 5 (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et transfectée de manière

stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC₅₀ sont comprises entre 0,01 et 1000 nM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.

La lignée cellulaire Neuro-2A provient de source commerciale standard (ATCC). Le
5 clone Neuro-2A a été obtenu à partir d'une tumeur spontanée provenant d'une souche de souris A albino par R.J Klebe et col. Cette lignée Neuro-2A est ensuite stablement transfectée avec 8NBRE-luciférase. Les cellules N2A-8NBRE sont cultivées jusqu'à confluence dans des flacons de culture de 75 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
10 par de la trypsine 0,25% pendant 30 secondes puis remises en suspension dans du DMEM sans rouge de phénol contenant 4,5g/L de glucose, 10% de sérum délipidé Hyclone et déposées dans des plaques blanches 96 puits à fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000 par puits dans 75 µL pendant 24 heures avant l'addition des produits. Les produits sont appliqués dans 25µL et incubés 24 heures supplémentaires. Le jour de la mesure, on ajoute à
15 chaque puits un volume équivalent (100µL) de Steadylite, puis on attend 30 minutes pour obtenir une lyse complète des cellules et la production maximale du signal. Les plaques sont ensuite mesurées dans un compteur de luminescence pour microplaques après avoir été scellées par un film adhésif. Les produits sont préparés sous forme de solution stock à 10⁻² M, puis dilués dans 100% de DMSO. Chaque concentration de produit est préalablement diluée dans du milieu de
20 culture avant incubation avec les cellules contenant ainsi 0,625% final de DMSO.

Par exemple, les composés n° 2, 14 et 16 ont montré une CE₅₀ de respectivement 1,6 nM, 2 nM et 16 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
25 médicaments pour leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs NOT.

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

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 temporelle, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Pick); les traumatismes cérébraux comme l'ischémie et les traumatismes crâniens et l'épilepsie; les maladies
35 psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance, les troubles

2f

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) définis précédemment, pour le traitement et la prévention de l'une des maladies précitées.

10 Selon un mode de réalisation particulier, ces médicaments trouvent leur emploi dans le traitement et la prévention de l'une des maladies précitées, à l'exception des maladies inflammatoires.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé choisi parmi les composés de formule (I) tels que définis précédemment, pour la 15 préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de l'une des maladies mentionnées ci-dessous.

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 20 pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode 25 d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients 30 pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, 35 intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-

cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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

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

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

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

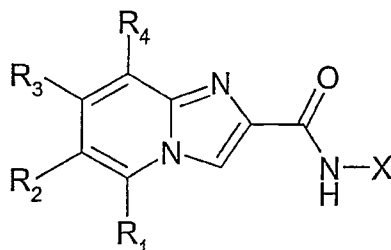
Il est entendu que l'ensemble des objets de l'invention définis ci-dessus, notamment médicament, composition pharmaceutique, méthode de traitement, portent également plus particulièrement sur les sous-ensembles de composés définis précédemment.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :

5

(I)



15

dans laquelle :

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

20

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

25 R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un groupe NRcRd,
- . un groupe -N=CH-NRaRb,
- . nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
- . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,
- . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle,
- . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyle,
- . un groupe -SO₂-NR₅R₆,
- . un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle ;

30

R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène ;

35

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor ;

R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

40 Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons ;

Rc représente un atome d'hydrogène et Rd représente un atome d'hydrogène ou un groupe

(C₁-C₆)alkyle, ledit alkyle étant éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alcoxy ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un des groupements
5 R₁ ou R₂ est différent d'un atome d'hydrogène.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R₁ représente un
atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy.

10 4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
ce que R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène.

5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
ce que R₂ représente l'un des groupes suivants :

- 15 . un groupe NR_cR_d,
 . un groupe -N=CH-NR_aR_b,
 . nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,
 . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle,
 20 . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyl,
 . un groupe -SO₂-NR₅R₆,
 . un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle ;

R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-

25 C₆)alkyle ;

Rc représente un atome d'hydrogène et Rd représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-
C₆)alkyle, ledit alkyle étant éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆) alcoxy.

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

X représente un groupe phényle;

R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe méthyle ou éthoxy ;

R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

R₂ représente un groupe NH₂, CH=NOH, NH_iPr, nitro, CH=NOMe, NHMe, N=CHNMe₂,

35 NHEt, NHCH₂CH₂OMe, SMe, SOMe, SO₂Me, SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, C≡CSiMe₃ ;

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

7. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- 6-[(E)-(hydroxyimino)méthyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 5 6-(Isopropylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
 - 6-Nitro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-Amino-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-Amino-5-chloro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-Amino-5-éthoxy-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 10 6-[[[(1E)-(diméthylamino)méthylène]amino]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-[(E)-(méthoxyimino)méthyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(Méthylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(Éthylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(2-Méthoxyéthylamino)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 15 5-Méthyl-6-nitro-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-Amino-5-méthyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(Méthylthio)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
 - 6-[(RS)-méthylsulfinyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
 - 6-(Méthylsulfonyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
 - 20 6-(Aminosulfonyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
 - 6-[(Méthylamino)sulfonyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
 - 6-[(Diméthylamino)sulfonyl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(Triméthylsilyléthynyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate
 - 25 (1:1)
- et un sel d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

35

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

32

neurodégénératives.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour
la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes
5 cérébraux et de l'épilepsie.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour
la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies
psychiatriques.
10

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

14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour
la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose.
15

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour
la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des cancers.
20

16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 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.

17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour
la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la schizophrénie, la
dépression, la dépendance à une substance les troubles du déficit de l'attention et de
l'hyperactivité.
25

18. Composés intermédiaires
5-Ethylaminopyridine-2-amine
5-(2-Méthoxyéthylamino)pyridine-2-amine.
30

19. Utilisation des composés selon la revendication 18 pour la préparation des composés tels que
définis dans les revendications 1 à 7.
35

33

(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
24 septiembre 2009 (03.09.2009)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2009/115651 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

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

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2008/001839

(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:

08/00008 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).

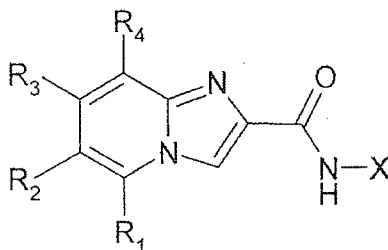
Publicada:

--- 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:

25 febrero 2010

(54) Título: COMPUESTOS DE N-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo fenilo eventualmente sustituido; R₁ representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆), un amino, un grupo NRcRd; R₂ representa: un grupo NRcRd, un grupo -N=CH-NRaRb, nitro, hidroxiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo, un grupo [alquil (C₁-C₆)]tio, un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfinilo, un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfonilo, un grupo -SO₂-NR₅R₆, un grupo (alquil (C₁-C₆))₃sililetinilo; R₃ representa: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-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 estado de base o sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica.

WO 2009/115651 A3

(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
24 septiembre 2009 (03.09.2009)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2009/115651 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 213/70 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 213/71 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) C07D 233/64 (2006.01)

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

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2008/001839

(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:
08/00008 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).

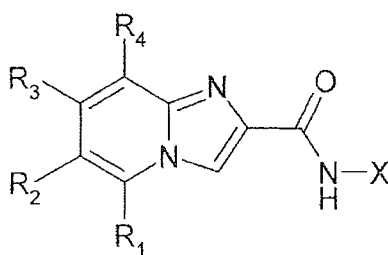
(81) Estados designados (a menos que se indique otra
cosa, para todo tipo de protección nacional disponible):
AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, 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:

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

(54) Título: COMPUESTOS DE N-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU
APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

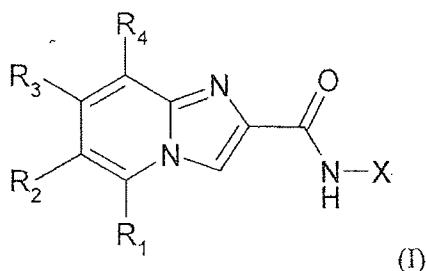
(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo fenilo eventualmente sustituido; R₁ representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆), un amino, un grupo NRcRd; R₂ representa: un grupo NRcRd, un grupo -N=CH-NRaRb, nitro, hidroxiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo, un grupo [alquil (C₁-C₆)]tio, un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfino, un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfonilo, un grupo -SO₂-NR₅R₆, un grupo (alquil (C₁-C₆))₃sililetinilo; R₃ representa: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-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 estado de base o sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica.

25

COMPUESTOS DE N-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

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

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



en la que:

X representa un grupo fenilo sustituido eventualmente por uno o varios grupos elegidos independientemente entre sí entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NRaRb, pudiendo estar sustituidos eventualmente los grupos alquilo y alcoxi por uno o varios átomos de halógeno;

R₁ representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆), un amino, un grupo NRcRd; pudiendo estar sustituidos eventualmente los grupos alquilo y alcoxi por uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, amino o grupo alcoxi (C₁-C₆);

R₂ representa uno de los grupos siguientes :

- . un grupo NRcRd,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,
- . nitro, hidroximiinoalquilo, alcoxiimiinoalquilo,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]tio,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfinilo,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfonilo,
- . un grupo -SO₂-NR₅R₆,
- . un grupo ((alquil (C₁-C₆))₃)sililetinilo;

R₃ representa: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-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 y R₆, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno que los soporta un ciclo de 4 a 7 eslabones;

Rc representa un átomo de hidrógeno y Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo eventualmente sustituido por un grupo alcoxi (C₁-C₆);

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

Se conocen a partir de la patente francesa FR 2 638 161 los compuestos derivados de benzoil-2-imidazo[1,2-a]piridina, útiles como medicamentos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden constar de uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir pues en forma de enantiómeros o 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 estado de bases o sales de adición de ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para 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 solvatos, es decir, en forma de asociaciones o combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

25 En el contexto de la presente invención, se entiende por:

- átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo.
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, sustituido eventualmente por un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. A título de ejemplo, 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 comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas;
- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente;

- un grupo alquinilo: un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilínicas.

Se definen más adelante diferentes subconjuntos de compuestos, que forman parte igualmente de la invención.

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención como se definió anteriormente, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que al menos uno de los grupos R_1 o R_2 es diferente de un átomo de hidrógeno; siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención como se definió anteriormente, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_1 representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6), un grupo alcoxi (C_1-C_6); siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

15 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención como se definió anteriormente, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X representa un grupo fenilo; siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención como se definió anteriormente, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_3 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno; siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

20 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención como se definió anteriormente, un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa uno de los grupos siguientes:

- . un grupo NR_cR_d ,
- . un grupo $-N=CH-NR_aR_b$,
- 25 . nitro, hidroxiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo,
- . 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 $-SO_2-NR_5R_6$,
- 30 . un grupo ((alquil (C_1-C_6)))₃sililetinilo;

R_5 y R_6 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6);

R_a y R_b representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6);

Rc representa un átomo de hidrógeno y Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo eventualmente sustituido por un grupo alcoxi (C₁-C₆);

definiéndose los otros grupos como anteriormente.

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención como se definió anteriormente, un sexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₂ representa uno de los grupos siguientes:

NH₂, CH=NOH, NHiPr, nitro, CH=NOMe, NHMe, N=CHNMe₂, NHEt, NHCH₂CH₂OMe, SMe, SOMe, SO₂Me, SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, C≡CSiMe₃

10 y definiéndose los otros grupos como anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un séptimo grupo de compuestos está constituido de los compuestos para los cuales:

X representa un grupo fenilo;

R₁ representa : un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo o etoxi; R₃ y

15 R₄ representan un átomo de hidrógeno;

R₂ representa un grupo: NH₂, CH=NOH, NHiPr, nitro, CH=NOMe, NHMe, N=CHNMe₂, NHEt, NHCH₂CH₂OMe, SMe, SOMe, SO₂Me, SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, C≡CSiMe₃;

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

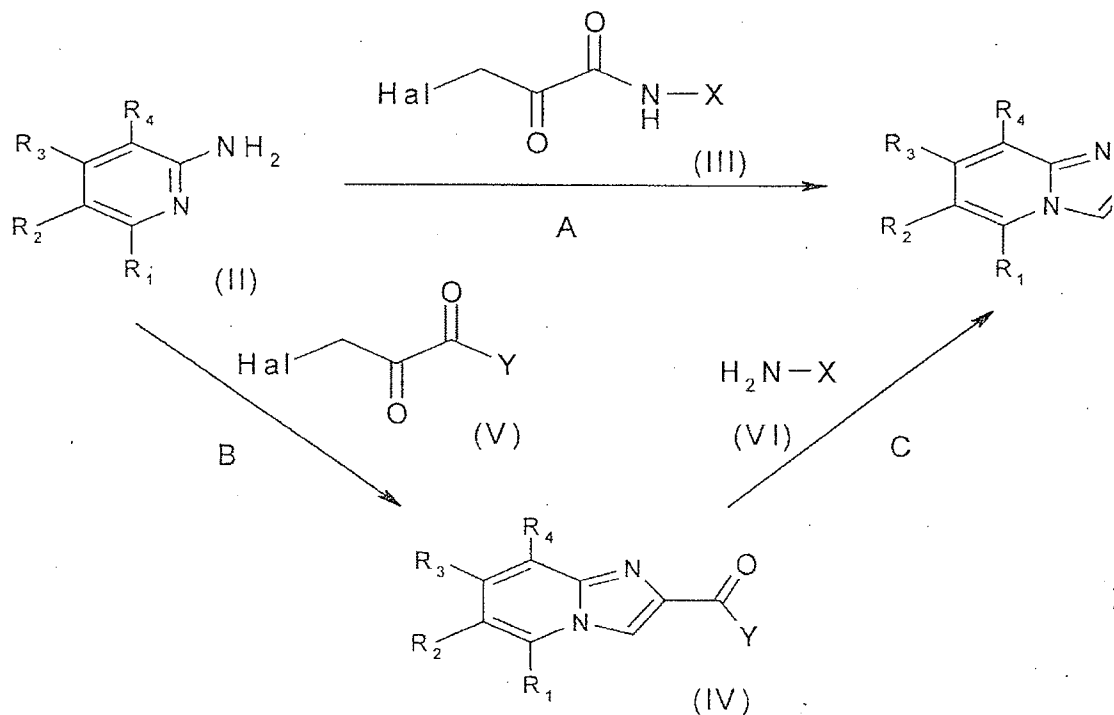
20 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar especialmente los compuestos siguientes :

- 6-[(E)-(hidroxiimino)metil]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-(Isopropilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrocioruro (1:1)
- 6-Nitro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-Amino-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-Amino-5-cloro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-Amino-5-etoxi-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-{{{(1E)-(dimetilamino)metilen}amino}-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-[(E)-(metoxiimino)metil]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-(Metilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-(Etilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-(2-Metoxietilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 5-Metil-6-nitro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

- 6-Amino-5-metil-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-(Metiltio)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
- 6-[(RS)-metilsulfinil]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
- 6-(Metilsulfonyl)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
- 6-(Aminosulfonyl)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
- 6-[(Metilamino)sulfonyl]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
- 6-[(Dimetilamino)sulfonyl]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 6-(Trimetilsililetinil)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)

Las sales de adición a un ácido de estos compuestos forman parte igualmente de la presente invención.

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



Esquema 1

La ruta A consiste en preparar las 2-amino-piridinas de fórmula (II) según los métodos conocidos por el experto en la materia 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, bromo o yodo y X se define como anteriormente, por analogía con los métodos descritos por J-J. Bourguignon et coll. en Aust. J. Chem., 50, 719 (1.997) y por J. G. Lombardino en J. Org. Chem., 30, 2.403 (1.965), por ejemplo. Los derivados halogenados de 2-oxo-N-aril-propionamida (III) pueden obtenerse según el método descrito por R. Kluger et coll. en J. Am. Chem. Soc., 106, 4.017 (1.984).

La segunda ruta de síntesis B, C consiste en acoplar un ácido imidazopiridin-2-carboxílico o uno de sus derivados de fórmula (IV), en la que Y es hidroxilo, halógeno o alcoxi (C_1-C_6) con una arilamina $X-NH_2$ de fórmula (VI), en la que X se define como anteriormente, según métodos conocidos por el experto en la materia. Así, se puede convertir el ácido previamente en uno de sus derivados reactivos tales como: halogenuro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto o éster activado, que se hace reaccionar después 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 coll. (Tet. Lett., 18, 4.171 (1.977)) o terbutilato de zirconio.

Los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos y sus derivados de fórmula (IV) pueden obtenerse condensando las 2-aminopiridinas apropiadas en un éster del ácido 3-halógeno-2-oxo-propiónico según el método descrito por J. G. Lombardino en J. Org. Chem., 30 (7); 2.403 (1.965), desprotegiendo pues el éster en ácido y convirtiendo, llegado el caso, el ácido en uno de sus 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 productos de fórmula (I) o transformarse en otros productos de fórmula (I), en una o varias de las reacciones de las transformaciones siguientes, en cualquier orden :

- a) una reacción de esterificación o de amidación de la función ácido,
- b) una reacción de amidación de la función amina,
- c) una reacción de hidrólisis de la función éster en función ácido,
- d) una reacción de transformación de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de oxidación de función alcohol en función aldehído o cetona,
- f) una reacción de conversión de las funciones aldehído o cetona en derivado oxima,

- g) una reacción de transformación de radical nitrilo en función aldehído,
- h) una reacción de transformación de radical nitrilo en función cetona,
- i) una reacción de oxidación de grupo alquenilo en función aldehído o cetona,
- j) una reacción de reducción de un grupo nitro en grupo amino primario,
- 5 k) una reacción de conversión de un grupo amino primario o secundario en un grupo amino secundario o terciario, por aminación reductora o alquilación,
- l) una reacción de conversión de un grupo amino primario en un grupo amidina,
- m) una reacción de oxidación de la función alquil tioéter en la función alquilsulfóxido o alquilsulfona,
- 10 n) una reacción de oxidación de la función alquilsulfóxido en la función alquilsulfona,
- o) una reacción de protección de las funciones reactivas,
- p) una reacción de eliminación de grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,
- 15 q) una reacción de salificación por un ácido mineral u orgánico o por una base para obtener la sal correspondiente,
- r) una reacción de desdoblamiento de formas racémicas en enantiómeros, estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos, llegado el caso, en todas las formas isómeras posibles, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, tautómeros.

20 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 materia.

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

25 **Ejemplo 1: 6-[(E)-(hidroxiimino)metil]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida**

Una disolución de 123 mg de 6-formil-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y 48 mg de hidrocloreto de hidroxilamina en 6,5 ml de piridina se agita durante 2 horas, a 20°C, después se concentra a sequedad a presión reducida. Se lava el sólido con agua, después con éter dietílico y se disuelve en una mezcla de 75 ml de metanol y 75 ml de diclorometano y

además de 2 ml de piridina. Se evapora la disolución en presencia de 1,5 g de sílice. Después se cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo por una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad a presión reducida. Se tritura el sólido con acetato de etilo, se filtra, se lava con acetato de etilo, después éter dietílico y se seca para dar 48 mg de 6-[(E)-(hidroxiimino)metil]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida en forma de sólido blanco.

Ejemplo 2: 6-(Isopropilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1).

2.1: 5-Isopropilaminopiridin-2-amina

Después de haber añadido lentamente 1 g de cloruro estannoso a una suspensión de 362 mg de 5-isopropilamino-6-nitro-piridina (patente internacional WO 2006040520), en 10 ml de etanol, se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 30 minutos, después se concentra a sequedad. Se vuelve a poner el residuo en metanol amoniacal, se filtra la mezcla y se concentra a sequedad el líquido filtrado. Se cromatografía el residuo en un cartucho de sílice eluyendo por un gradiente de diclorometano y acetato de etilo (de 0/100 a 100/0), después por una mezcla de diclorometano y metanol amoniacal 7 N 90/10. Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se concentra a sequedad para dar 143 mg de 5-isopropilaminopiridin-2-amina en forma de aceite violeta.

Espectro RMN de ^1H (DMSO d_6 , δ en ppm): 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H); 3,38 (m, 1H); 4,58 (m extendido, 1H); 5,18 (m extendido, 2H); 6,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,89 (dd, $J = 3,0$ y 8,5 Hz, 1H); 7,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2: 6-(Isopropilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)

A una disolución de 143 mg de 5-isopropilaminopiridin-2-amina en 10 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de etanol se añaden 172 mg de 3-bromo-2-oxo-N-fenil-propionamida. Se agita la mezcla de reacción 90 horas, a 25°C después se hace hervir a reflujo durante 2 horas y se concentra a sequedad a presión reducida. Se vuelve a poner el residuo en una mezcla de diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se cromatografía en un cartucho de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (80/20). Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad para dar 136 mg de 6-(isopropilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida en forma de sólido pardo.

43

Se vuelve a poner este producto en dioxano al que se adiciona un poco de metanol y se trata en 116 µl de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. Después de 1 hora de agitación, a 20°C, se centrifuga el precipitado, se lava con dioxano y se seca para dar 136 mg de hidrocloreto (1:1) de 6-(isopropilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida en forma de sólido rosa pálido.

Ejemplo 3: 6-Nitro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

A una disolución de 638 µl de anilina en 78 ml de tolueno, enfriada a 0°, se añaden gota a gota 4,68 ml de una disolución de trimetilaluminio 2 M en tolueno, después a 20°C, 800 mg de 6-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (Heterocycles 38(7), 1.527 (1.994)). Se agita la mezcla de reacción 2 horas, a temperatura ambiente, después se enfría a 4°C, después se trata lentamente con 40 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio y se concentra a presión reducida y se vuelve a diluir con 150 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre celite, se evapora a sequedad a presión reducida. Se tritura el residuo con diclorometano, se centrifuga y se seca para dar 247 mg de 6-nitro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida en forma de sólido verde grisáceo.

Ejemplo 4: 6-Amino-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

A una suspensión de 190 mg de 6-nitro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida en 3 ml de etanol se añaden 562 mg de cloruro estannoso y se calienta para hacerla hervir a reflujo, durante 30 minutos. Se concentra a sequedad el medio de reacción, se vuelve a poner el residuo en una disolución de amoníaco en metanol (7 N). Se filtra la suspensión y se evapora a sequedad el líquido filtrado a presión reducida. El residuo se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo por una mezcla de diclorometano y de acetato de etilo 50/50. Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se evapora a sequedad a presión reducida para dar 30 mg de 6-amino-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida en forma de sólido verde.

La cromatografía permite aislar igualmente los productos de los ejemplos 5 y 6.

Ejemplo 5: 6-Amino-5-cloro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Se obtienen 10 mg de 6-amino-5-cloro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida como subproducto de la preparación del compuesto del ejemplo 4. Se aísla el producto durante la cromatografía sobre sílice en forma de sólido verde.

Ejemplo 6: 6-Amino-5-etoxi-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Se obtienen 16 mg de 6-amino-5-etoxi-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida como subproducto de la preparación del compuesto del ejemplo 4. Se aísla el producto durante la cromatografía sobre sílice en forma de sólido verde.

Ejemplo 7: 6-{[(1E)-(dimetilamino)metilen]amino}-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

7.1: 6-{[(1E)-(dimetilamino)metilen]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

- 5 Se tratan 200 mg de 6-amino-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (Heterocycles 38 (7), 1.527 (1.994)) con 2 ml del dimetilacetal de la N, N-dimetilformamida. Se calienta la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo, durante 2 horas, después se enfría y se diluye con pentano. Se centrifuga el precipitado, se lava y se seca para dar 180 mg de 6-{[(1E)-(dimetilamino)metilen]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de sólido ocre.
- 10

Espectro RMN de ^1H (DMSO d_6 , δ en ppm): 1,31 (t, $J = 3\text{H}$); 2,91 (s ancho, 3H); 3,02 (s ancho, 3H); 4,29 (c, $J = 7,0\text{ Hz}$, 2H); 7,21 (dd, $J = 1,5$ y $9,5\text{ Hz}$, 1H); 7,47 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,05 (d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H); 8,35 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 233 $[\text{MH}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$

- 15 7.2: 6-{[(1E)-(dimetilamino)metilen]amino}-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Operando de manera análoga a como se hace en el ejemplo 2 (etapa 2.2) se obtiene a partir de 112 mg de 6-{[(1E)-(dimetilamino)metilen]amino}-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo, 79 mg de 6-{[(1E)-(dimetilamino)metilen]amino}-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida en forma de sólido beige.

20

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

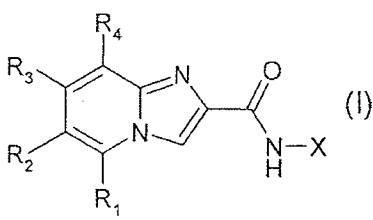
5-Etilaminopiridin-2-amina

- La 5-etilaminopiridin-2-amina se prepara de la misma manera que la 5-isopropilaminopiridin-2-amina (ejemplo 2.1) a partir de la 5-etilamino-6-nitro-piridina (Solicitud de Patente Internacional PCT Int. WO 2006040520).
- 25

5-(2-Metoxietilamino)piridin-2-amina

- Se añaden lentamente 370 mg de 5-(2-metoxietilamino)-2-nitropiridina (patente internacional WO 2006040526) a una suspensión de 597 mg de estaño en 6 ml de ácido bromhídrico al 48 %, enfriado a -5°C . Se agita la mezcla de reacción 2 horas, a -5°C . Se añaden lentamente 6 ml de amoníaco al 25% y se extrae en diclorometano. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a presión reducida para dar la 5-(2-metoxietilamino)piridin-2-amina bruta en forma de aceite pardo, que se utiliza como para la ruta de síntesis.
- 30.

Tabla 1



Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
1	H	CH=NOH	H	H	Ph	-
2	H	NHiPr	H	H	Ph	HCl
3	H	NO ₂	H	H	Ph	-
4	H	NH ₂	H	H	Ph	-
5	Cl	NH ₂	H	H	Ph	-
6	OEt	NH ₂	H	H	Ph	-
7	H	N=CHNMe ₂	H	H	Ph	-
8	H	CH=NOMe	H	H	Ph	-
9	H	NHMe	H	H	Ph	-
10	H	NHEt	H	H	Ph	-
11	H	NHCH ₂ CH ₂ OMe	H	H	Ph	-
12	Me	NO ₂	H	H	Ph	-
13	Me	NH ₂	H	H	Ph	-
14	H	SMe	H	H	Ph	HBr
15	H	SOMe	H	H	Ph	HBr
16	H	SO ₂ Me	H	H	Ph	HBr
17	H	SO ₂ NH ₂	H	H	Ph	HBr
18	H	SO ₂ NHMe	H	H	Ph	HBr
19	H	SO ₂ NMe ₂	H	H	Ph	-
20	H	C≡CSiMe ₃	H	H	Ph	HBr

47

Tabla 2

Ej	Caracterizaciones
1	Espectro de RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 7,09 (t J = 7,5 Hz, 1H); 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), de 7,62 a 7,72 (m, 2H); 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,20 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,79 (s ancho, 1H); 10,2 (s, 1H); 11,45 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 281 [M+H] ⁺ .
2	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 3,47 (m, 1H); 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,35 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,92 (s ancho, 1H); 8,59 (s ancho, 1H); 10,6 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 295 [M+H] ⁺ .
3	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,08 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H); 8,74 (s, 1H); 9,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 10,4 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 283 [M+H] ⁺ .
4	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 5,10 (s ancho, 2H); 6,99 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H); 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 10,05 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 252 [M] ⁺ .
5	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 5,50 (s, 2H); 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,19 (s, 1H); 10,15 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 287 [M+H] ⁺ , presencia de 1 Cl
6	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 4,82 (s ancho, 2H); 7,07 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,12 (s, 1H); 10,1 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 297 [M+H] ⁺ .
7	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 2,93 (s ancho, 3H); 3,03 (s ancho, 3H); 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,24 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H); 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,11 (s ancho, 1H); 8,34 (s, 1H); 10,1 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 308 [M+H] ⁺ .

Ej	Caracterizaciones
8	Espectro RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 3,92 (s, 3H); 7,10 (t $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); de 7,62 a 7,72 (m, 2H); 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 8,30 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,83 (s ancho, 1H); 10,25 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9	Espectro RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 2,68 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H); 5,72 (c, $J = 5,5$ Hz, 1H); 6,99 (dd, $J = 1,5$ y $9,5$ Hz, 1H); 7,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,87 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 10,0 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10	Espectro RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 2,98 (m, 2H); 5,62 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 7,00 (dd, $J = 1,5$ y $9,5$ Hz, 1H); 7,07 (t ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 8,27 (s, 1H); 10,0 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
11	Espectro RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 3,12 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,30 (s enmascarado, 3H); 3,58 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 5,70 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,07 (m, 2H); 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 8,25 (s, 1H); 10,0 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12	Espectro RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 3,02 (s, 3H); 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,73 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,97 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 8,81 (s, 1H); 10,4 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 295 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13	Espectro RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 2,41 (s, 3H); 4,93 (s ancho, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 8,13 (s, 1H); 10,1 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 192$ $[\text{MH}-\text{Ph}]^+$, $m/z = 174$ $[\text{MH}-\text{NHPh}]^+$.
14	Espectro RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 2,58 (s, 3H); 7,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,58 (d ancho, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,59 (s, 1H); 8,69 (s ancho, 1H); 10,5 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 283 $[\text{M}]^+$.

Ej	Caracterizaciones
15	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 2,90 (s, 3H); 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,69 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,70 (s, 1H); 9,04 (s ancho, 1H); 10,35 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 298 [M-H] ⁻ , m/z 300 [M+H] ⁺ .
16	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 3,36 (s, 3H); 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,78 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H); 7,89 (m, 3H); 8,75 (s, 1H); 9,39 (s ancho, 1H); 10,4 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 314 [M-H] ⁻ , m/z 316 [M+H] ⁺ .
17	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,67 (s ancho, 2H); 7,69 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,73 (s, 1H); 9,26 (s ancho, 1H); 10,35 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 315 [M-H] ⁻ , m/z 317 [M+H] ⁺ .
18	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 2,50 (m enmascarado, 3H); 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,61 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H); 7,80 (c ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,88 (m, 3H); 8,71 (s, 1H); 9,27 (s ancho, 1H); 10,4 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 329 [M-H] ⁻ , m/z 331 [M+H] ⁺ .
19	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 2,74 (s, 6H); 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,58 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,69 (s, 1H); 9,30 (s ancho, 1H); 10,35 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 343 [M-H] ⁻ , m/z 345 [M+H] ⁺ .
20	Espectro RMN de 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 0,27 (s, 9H); 7,12 (t, J=7,7 Hz, 1H); 7,36 (t, J=7,7 Hz, 2H); 7,47 (dd, J=9,3; 1,5 Hz, 1H); 7,68 (d, J=9,3 Hz, 1H); 7,87 (d ancho, J=7,8 Hz, 2H); 8,54 (s, 1H); 9,02 (s ancho, 1H); 10,41 (s, 1 H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 334 [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* en células N2A

Se ha evaluado la actividad de los compuestos según la invención en una línea celular (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 al gen indicador 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 un proveedor comercial habitual (ATCC). El

clon Neuro-2A se obtuvo a partir de un tumor espontáneo que provenía de una estirpe de ratón A albino por R. J Klebe et col. Esta línea Neuro-2A se transinfecta 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 enriquecido con 10% de suero fetal bovino, 4,5 g/l de glucosa y 0,4 mg/ml de Geneticina. Después de una semana de cultivo, las células se recuperan mediante tripsina al 0,25% durante 30 segundos, después se vuelven a poner en suspensión en DMEM sin rojo de fenol, conteniendo 4,5 g/l de glucosa, 10% de suero deslipidado Hyclone y se depositan en placas blancas de 96 pozos con fondo transparente. Las células se depositan a razón de 60.000 por pozo, en 75 µl, durante 24 horas antes de la adición de los productos. Los productos se aplican en 25 µl y se incuban 24 horas adicionales. El día de la determinación, se añade a cada pozo un volumen equivalente (100 µl) de Steadylite, después se espera 30 minutos para obtener una lisis completa de las células y la producción máxima de señal. Las placas se miden a continuación en un contador de luminiscencia para microplacas después de sellarlas con una película adhesiva. Los productos se preparan en forma de disolución patrón 10⁻²M, después se diluyen en 100% de DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en medio de cultivo antes de la incubación con las células, conteniendo así 0,625% final de DMSO.

Por ejemplo, los compuestos n° 2, 14 y 16 han mostrado una CE₅₀ de 1,6; 2 y 16 nM, respectivamente.

Parece pues que los compuestos según la invención tienen un efecto modulador de NOT.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse pues para la preparación de medicamentos para su aplicación en terapéutica en el tratamiento o la prevención de enfermedades que impliquen a 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 ácido farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Estos medicamentos encuentran empleo en terapéutica, especialmente en el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, tauopatías (ej. parálisis progresiva supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick); traumatismos cerebrales como isquemia y traumatismos craneales y epilepsia; enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, depresión, dependencia a una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central como la esclerosis en

placa, encefalitis, mielitis y encefalomielitis y otras enfermedades inflamatorias como las patologías vasculares, aterosclerosis, inflamaciones de las articulaciones, artrosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias alérgicas tales como el asma, enfermedades autoinmunitarias como la diabetes de tipo 1, lupus, 5 esclerodermias, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmunomediadas; osteoporosis; tumores malignos.

Así, la presente invención se refiere a un compuesto elegido entre los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente, para el tratamiento y la prevención de una de las enfermedades citadas previamente.

10 Según un modo de realización particular, estos medicamentos encuentran empleo en el tratamiento y la prevención de una de las enfermedades citadas previamente, a excepción de las enfermedades inflamatorias.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto elegido entre los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, 15 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones 20 farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración 25 deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la materia.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración: oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior o su sal, puede administrarse en 30 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 las enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden: las formas para 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 aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

5 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
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
10	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

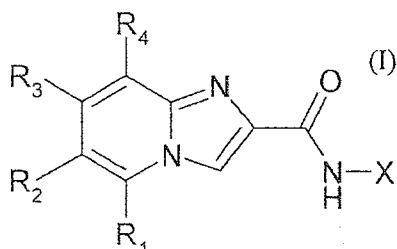
15 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores; tales dosis pertenecen igualmente a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

20 La presente invención, según otro de sus aspectos, también se refiere 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 farmacéuticamente aceptables.

25 Se entiende que el conjunto de objetos de la invención definidos anteriormente, especialmente medicamentos, composición farmacéutica, método de tratamiento, abarcan igualmente más en particular los subconjuntos de compuestos definidos anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



en la que:

X representa un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NRaRb, pudiendo estar sustituidos eventualmente los grupos alquilo y alcoxi por uno o varios átomos de halógeno ;

R₁ representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆), un amino, un grupo NRcRd; pudiendo estar sustituidos eventualmente los grupos alquilo y alcoxi por uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, amino o grupo alcoxi (C₁-C₆) ;

R₂ representa uno de los grupos siguientes :

- . un grupo NRcRd,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,
- . nitro, hidroxiliminoalquilo, alcoxiliminoalquilo,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]tio,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfinilo,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfonilo,
- . un grupo -SO₂-NR₅R₆,
- . un grupo ((alquil (C₁-C₆))₃)sililetinilo;

R₃ representa: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-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 y R₆, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un

SA

grupo alquilo (C_1-C_6) o forman con el átomo de nitrógeno que los soporta un ciclo de 4 a 7 eslabones;

Rc representa un átomo de hidrógeno y Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6), estando dicho alquilo eventualmente sustituido por un grupo alcoxi (C_1-C_6);

en estado de base o de sal de adición de ácido.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados por que uno de los grupos R_1 o R_2 es diferente de un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados por que R_1 representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C_1-C_6).

4. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados por que R_3 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados por que R_2 representa uno de los grupos siguientes:

- . un grupo NRcRd,
- . un grupo $-N=CH-NRaRb$,
- . nitro, hidroxiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo,
- . 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 $-SO_2-NR_5R_6$,
- . un grupo $((alquil (C_1-C_6))_3)sililetinilo$;

R_5 y R_6 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6);

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6);

Rc representa un átomo de hidrógeno y Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6), estando dicho alquilo eventualmente sustituido por un grupo alcoxi (C_1-C_6).

6. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados por que:

X representa un grupo fenilo;

R_1 representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo o etoxi; representando R_3 y R_4 un átomo de hidrógeno;

SS

R₂ representa un grupo: NH₂, CH=NOH, NHiPr, nitro, CH=NOMe, NHMe, N=CHNMe₂, NHEt, NHCH₂CH₂OMe, SMe, SMe, SO₂Me, SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂NMe₂, C≡CSiMe₃;

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

- 5 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se elige entre:
 - 6-[(E)-(hidroxiimino)metil]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-(Isopropilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrocloreto (1:1)
 - 6-Nitro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 10 6-Amino-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-Amino-5-cloro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-Amino-5-etoxi-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-[(1E)-(dimetilamino)metil]amino-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-[(E)-(metoxiimino)metil]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 15 6-(Metilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-(Etilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-(2-Metoxietilamino)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 5-Metil-6-nitro-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-Amino-5-metil-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 20 6-(Metiltio)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
 - 6-[(RS)-metilsulfinil]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
 - 6-(Metilsulfonyl)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
 - 6-(Aminosulfonyl)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
 - 25 6-[(Metilamino)sulfonyl]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
 - 6-[(Dimetilamino)sulfonyl]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
 - 6-(Trimetilsililetinil)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)
 - 30 y una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, de estos compuestos.
8. Medicamento caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.
9. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de

56

fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la
5 prevención de enfermedades neurodegenerativas.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de traumatismos cerebrales y epilepsia.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades psiquiátricas.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades inflamatorias.

14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de osteoporosis.

15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la
20 prevención de tumores malignos.

16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, tauopatías, esclerosis en placa.

17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la esquizofrenia, depresión, dependencia a una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad.

18. Compuestos intermedios

5-Etilaminopiridin-2-amina

30 5-(2-Metoxietilamino)piridin-2-amina.

19. Utilización de compuestos según la reivindicación 18, para la preparación de compuestos como los definidos en las reivindicaciones 1 a 7.

ST

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001839

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00 - A61P35/00 A61P19/10
A61P29/00

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 A61K A61P

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.
P,A	WO 2008/003856 A (SANOFI AVENTIS [FR]; EL-AHMAD YOUSSEF [FR]; OLIVIER ANNE [FR]; PEYRONE) 10 January 2008 (2008-01-10) the whole document	1-19
A	WO 2005/030705 A (METHYLGENE INC [CA]; MORADEI OSCAR [CA]; PAQUIN ISABELLE [CA]; LEIT SI) 7 April 2005 (2005-04-07) abstract; example 81	1,8,9,15
A	US 2005/165049 A1 (HULME CHRISTOPHER [US] ET AL HULME CHRISTOPHER [US] ET AL) 28 July 2005 (2005-07-28) claims 9,10; example 38	1,8,9,13
A	FR 2 638 161 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 27 April 1990 (1990-04-27) page 24 - page 28; claims 1,13,14	1,8,9,13
	-/--	

☒ 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

30 décembre 2009

Date of mailing of the international search report

13/01/2010

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

58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001839

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FISHER M H ET AL: "IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE ANTHELMINTIC AND ANTIFUNGAL AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 15, no. 9, 1 January 1972 (1972-01-01), pages 982-985, XP001105353 ISSN: 0022-2623 tableau IV, composé 50 -----	1,8
A	US 2005/239800 A1 (WANG XIAODONG [US] ET AL) 27 October 2005 (2005-10-27) example 5.2.p -----	18

59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001839

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
			KR 20090024776 A	09-03-2009
			US 2009149441 A1	11-06-2009
WO 2005030705	A	07-04-2005	AU 2004276337 A1	07-04-2005
			CA 2539117 A1	07-04-2005
			EP 1663953 A1	07-06-2006
			JP 2007506785 T	22-03-2007
			JP 2008094847 A	24-04-2008
			KR 20060065730 A	14-06-2006
			US 2008132459 A1	05-06-2008
			WO 2005030704 A1	07-04-2005
US 2005165049	A1	28-07-2005	NONE	
FR 2638161	A	27-04-1990	NONE	
US 2005239800	A1	27-10-2005	NONE	

60

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001839

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00 A61P35/00 A61P19/10
A61P29/00

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 A61K A61P

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
P, A	WO 2008/003856 A (SANOFI AVENTIS [FR]; EL-AHMAD YOUSSEF [FR]; OLIVIER ANNE [FR]; PEYRONE) 10 janvier 2008 (2008-01-10) le document en entier	1-19
A	WO 2005/030705 A (METHYLGENE INC [CA]; MORADEI OSCAR [CA]; PAQUIN ISABELLE [CA]; LEIT SI) 7 avril 2005 (2005-04-07) abrégé; exemple 81	1,8,9,15
A -	-US 2005/165049 A1 (HULME CHRISTOPHER [US] ET AL HULME CHRISTOPHER [US] ET AL) 28 juillet 2005 (2005-07-28) revendications 9,10; exemple 38	1,8,9,13
A	FR 2 638 161 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 27 avril 1990 (1990-04-27) page 24 - page 28; revendications 1,13,14.	1,8,9,13
	----- -/-	

☒ 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

30 décembre 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/01/2010

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

61

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001839

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	FISHER M H ET AL: "IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE ANTHELMINTIC AND ANTIFUNGAL AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 15, no. 9, 1 janvier 1972 (1972-01-01), pages 982-985, XP001105353 ISSN: 0022-2623 tableau IV, composé 50 -----	1,8
A	US 2005/239800 A1 (WANG XIAODONG [US] ET AL) 27 octobre 2005 (2005-10-27) exemple 5.2.p -----	18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

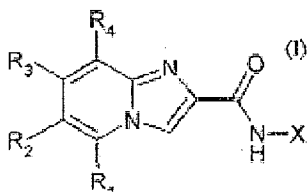
PCT/FR2008/001839

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
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
		KR 20090024776 A	09-03-2009
		US 2009149441 A1	11-06-2009
WO 2005030705 A	07-04-2005	AU 2004276337 A1	07-04-2005
		CA 2539117 A1	07-04-2005
		EP 1663953 A1	07-06-2006
		JP 2007506785 T	22-03-2007
		JP 2008094847 A	24-04-2008
		KR 20060065730 A	14-06-2006
		US 2008132459 A1	05-06-2008
		WO 2005030704 A1	07-04-2005
US 2005165049 A1	28-07-2005	AUCUN	
FR 2638161 A	27-04-1990	AUCUN	
US 2005239800 A1	27-10-2005	AUCUN	

(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	(72) Inventor(es) JEAN-FRANÇOIS REYRONEL		
	08/00008	02/01/2008	FR	(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: 24/09/2009	
	Fecha de presentación de la solicitud: 31/12/2008				N° publicación: WO 2009/115651 A3	
	No. de solicitud PCT/FR2008/001839					
(54) Título: COMPUESTOS DE N-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA						

Reivindicación(es):

1. Compuestos de fórmula (I):



en la que:

X representa un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NRaRb, pudiendo estar sustituidos eventualmente los grupos alquilo y alcoxi por uno o varios átomos de halógeno;

R₁ representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆), un amino, un grupo NRcRd; pudiendo estar sustituidos eventualmente los grupos alquilo y alcoxi por uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, amino o grupo alcoxi (C₁-C₆);

R₂ representa uno de los grupos siguientes:

- . un grupo NRcRd,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,
- . nitro, hidroxiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]tio,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfinito,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfonilo,
- . un grupo --SO₂-NR₅R₆,
- . un grupo ((alquil (C₁-C₆))₃)sililetinilo;

R₃ representa: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-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 y R₆, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno que los soporta un ciclo de 4 a 7 eslabones;

Rc representa un átomo de hidrógeno y Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), estando dicho alquilo eventualmente sustituido por un grupo alcoxi (C₁-C₆);

en estado de base o de sal de adición de ácido.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados por que uno de los grupos R₁ o R₂ es diferente de un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados por que R₁ representa: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆).

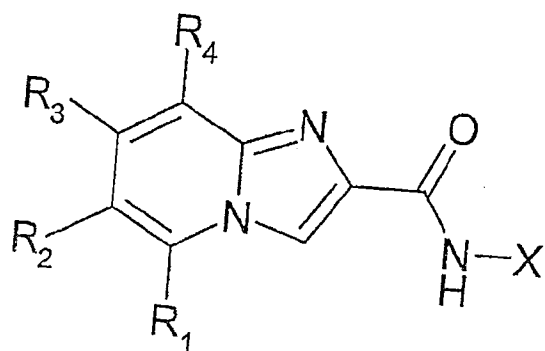
4. Compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados por que R₃ y R₄ representan cada uno un átomo de hidrógeno.

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados por que R₂ representa uno de los grupos siguientes:

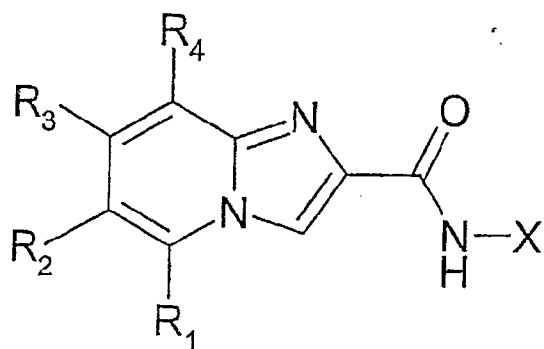
- . un grupo NRcRd,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,
- . nitro, hidroxiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]tio,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfinito,
- . un grupo [alquil (C₁-C₆)]sulfonilo,
- . un grupo SO₂-NR₅R₆,
- . un grupo ((alquil (C₁-C₆))₃)sililetinilo;

R₅ y R₆, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);

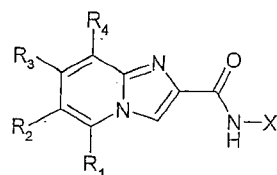
Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆);



(I)



(I)



(I)

Por la cual se ordena la efectividad de una garantía

EL SUPERINTENDENTE DELEGADO PARA LA PROTECCIÓN AL
CONSUMIDOR

En ejercicio de sus facultades jurisdiccionales, en especial las conferidas en los Decretos 2153 de 1992, 3466 de 1982 y en el artículo 145 de la Ley 446 de 1998 y considerando:

1. ANTECEDENTES

1.1. Partes

Reclamante:

Nombre

Identificación

Dirección

Ciudad

Investigado:

Sociedad

Identificación

Representante legal

Identificación

Dirección

Ciudad

1.2. Motivo de la queja

El Grupo de Instrucción e Investigación de la Delegatura de Protección al Consumidor de la Superintendencia de Industria y Comercio, abrió investigación en contra de la sociedad ORANGE PLUBISHERS LTDA, identificada con Nit. No. 900.026.338-1, por la presunta violación de las normas sobre calidad e idoneidad de los bienes y servicios establecidas en los artículos 1 literales e y f, 2, 11, 13 y 23, del decreto 3466 de 1982, Estatuto de Protección al Consumidor, y al Título II, Capítulo Primero de la Circular única No 10 de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Manifiesta el reclamante que en días pasados recibió una llamada para felicitarlo por el manejo de su tarjeta de crédito a través de la sociedad investigada y premiarle por su buen manejo, reconocimiento que consistía en un equipo de alta tecnología por un costo de (\$1.800.000.00) y con su

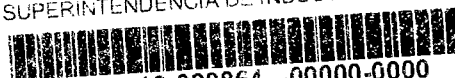
65

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,713
FECHA : JUNIO 21 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080864-00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:10:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	354701734	21/06/2010	53,369,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	PERIODO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	33,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS D	33,000.00
		TOTAL :	33,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Boleto 14775-841-129-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 50,666
FECHA : JUNIO 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080864-00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:10:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
SAVELIER 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 LEHAS	706,000.00
		TOTAL :	\$ 706,000.00

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdb (4775-841-129-1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080864- -00000-0000

Fecna: 2010-07-02 17:10:40 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACIÓN Folios: 66

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL ☐

☐ 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 estos 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

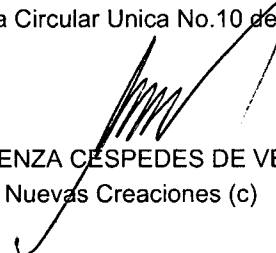
REFERENCIA	Radicación No.	10 080864
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001839
	Fecha inicio fase nacional	02/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	111197

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. 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.

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


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

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