



Organización y
Digitalización CSA Ltda

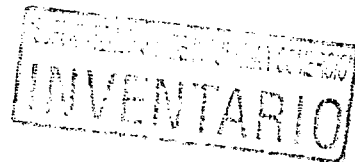
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA836136

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

10-80869

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE N-HETEROCICLICO-6-HETEROCICLICO-IMIDAZO-

[1,2-a]PIRIDINA-2-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. 10-080869- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:12:59

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 134

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

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

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección:

Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono:

347 36 11

Fax:

211 86 50

E-mail:

clientes@cavelier.com

Domicilio:

Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Jean-François PEYRONEL

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

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001838Fecha: 31 de diciembre de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/106751 A3Fecha: 3 de septiembre de 2009

6

Título (54)**DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-6-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-
2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/004

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐FR2 de enero de 200808/00006

9

Comprobante de pago No.: 09-86.116Fecha: 17 de noviembre de 2009Comprobante de pago No.: 09-86.117Fecha: 17 de noviembre de 2009Comprobante de pago No.: 10- 269Fecha: 5 de enero de 2010Comprobante de pago No.: 10-22.312Fecha: 23 de marzo de 2010Comprobante de pago No.: 10-48.307Fecha: 15 de junio de 2010

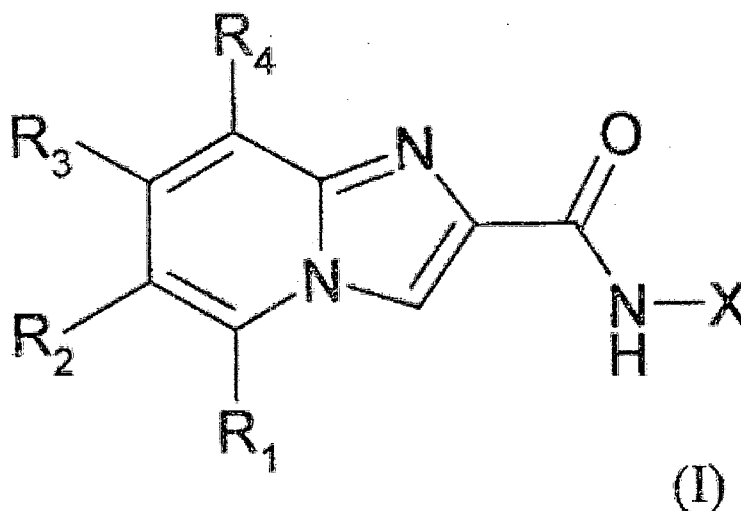
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$208.000.00.
- ☒ 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 2009/106751 A3

Descripción:

Páginas 45 en el idioma original

Páginas 47 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

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

14175
7804

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

E-75013 Paris, 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 (conferimos) 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 or 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 designs of registration of trademarks, collective, defensive, of service, trade emblems, commercial names, trade emblems, domain names, trade emblems 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, observations, administrative and judicial cancellation, nullity, precautionary measures, concession of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

5

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

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

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

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

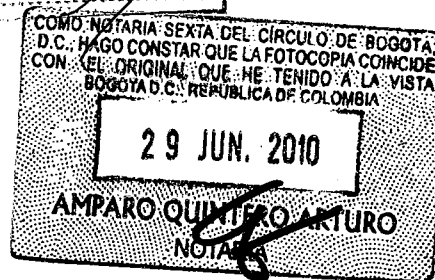
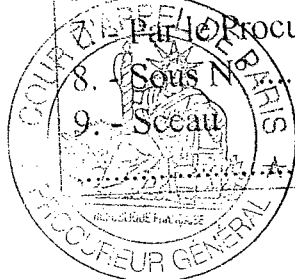
ATTESTE

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

7. à

8. par

9. N°

10. Sceau/cachet :

Signature :

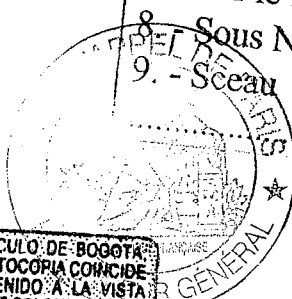


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^e Koenig*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Act. E.T.U.D.R.*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81.903*
9. - Sceau
Le. *[Signature]* signature



COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ 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 FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

(Firma Ilegible)
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:

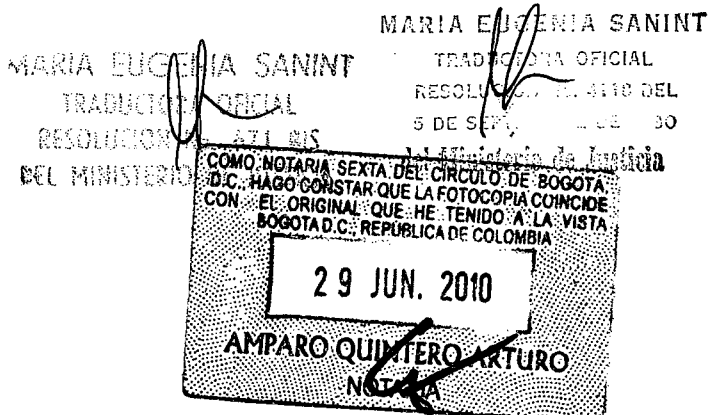
Marcus Jacobi

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)



(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.

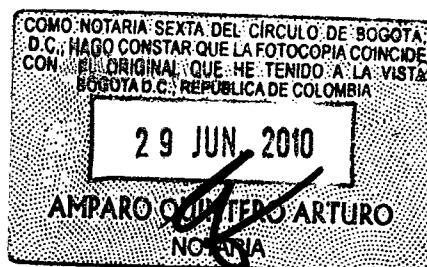
10- Firma: (Ilegible)

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

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 del
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

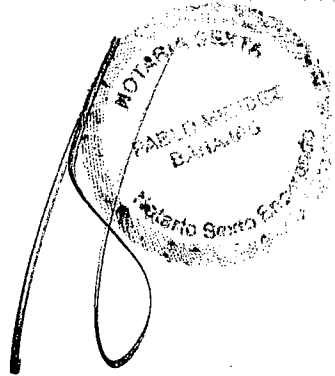


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JES DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
(A.S) PUESTA(S) POR Maria Eugenia Sanin
IDENTIFICADOS CON C.C. No. (s)
ES UNA AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Sanin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

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

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

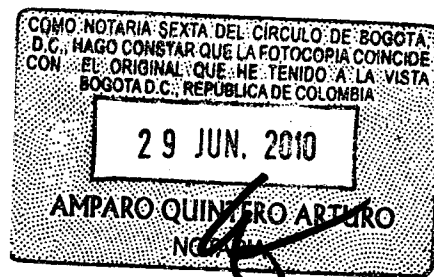
Acepto:



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 Tenorio
Williamson y los Clemente
Sobres de Pérez*

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438019 TP 31929

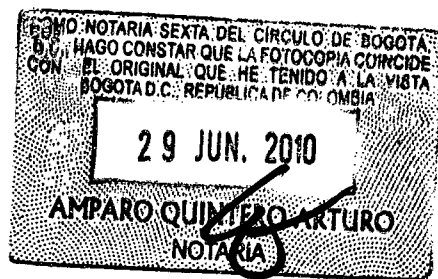
CC 35456344 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se vece(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 Tenorio
Los Clemente 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 2009/106751 A3

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

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07F 5/04 (2006.01)
A61P 25/00 (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/FR2008/001838

(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 :
08/00006 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-75073 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).

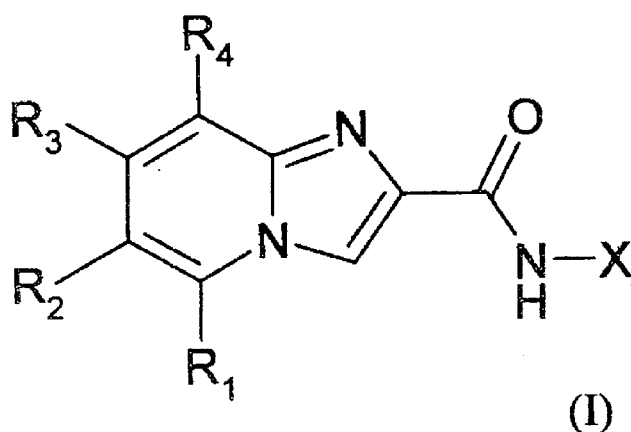
Publiée :

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF N-HETEROCYCLIC-6-HETEROCYCLIC-IMIDAZO[L,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE N-HETEROCYCLIQUE-6-HETEROCYCLIQUE-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 heterocyclic group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₁-C₆) alkyl group, amino or NRaRb; R₂ is an optionally substituted heterocyclic or heteroaromatic 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 can be used in therapeutics.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

22

WO 2009/106751 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

Composés de formule (I); dans laquelle : X représente un groupe hétérocyclique éventuellement substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, amino ou NRaRb; R₂ représente un groupe hétérocyclique ou un groupe hétéroaromatique, éventuellement substitués; 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 TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2009/106751 A2

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

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) C07D 233/70 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 233/72 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 213/61 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 213/24 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07F 7/22 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)

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.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001838

(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 :

08/00006 2 janvier 2008 (02.01.2008)

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75073 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

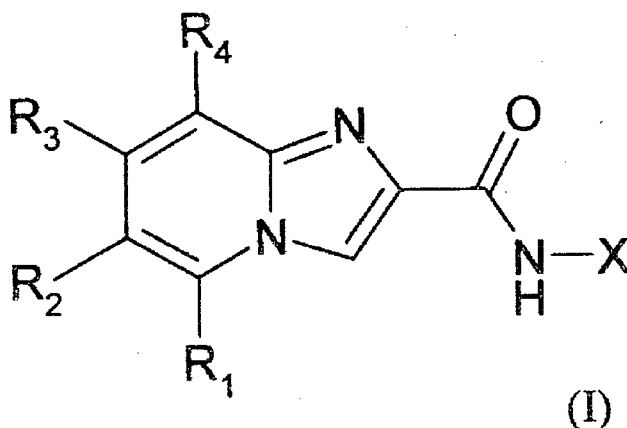
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-

(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).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF N-HETEROCYCLIC-6-HETEROCYCLIC-IMIDAZO[L,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE N-HETEROCYCLIQUE-6-HETEROCYCLIQUE-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 heterocyclic group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₁-C₆) alkyl group, amino or NRaRb; R₂ is an optionally substituted heterocyclic or heteroaromatic 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 can be used in therapeutics.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

25

WO 2009/106751 A2



Publiée :

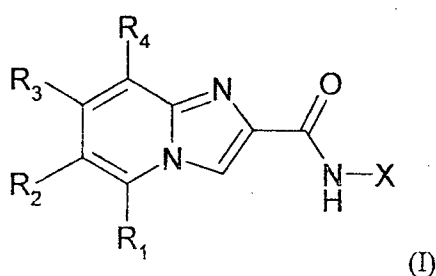
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

Composés de formule (I); dans laquelle : X représente un groupe hétérocyclique éventuellement substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, amino ou NRaRb; R₂ représente un groupe hétérocyclique ou un groupe hétéroaromatique, éventuellement substitués; 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.

DÉRIVÉS DE *N*-HÉTÉROCYCLIQUE-6-HÉTÉROCYCLIQUE-IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

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

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



10 dans laquelle :

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

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

20 R₂ représente un groupe hétérocyclique, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, halogène, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, les groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy, NRaRb, oxido ;

25 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 ;

R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

30 R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant

éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;

R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

- 5 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, incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;

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

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

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

- 15 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.

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

- 20 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 :

- 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
- 25 d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyl etc ;
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 30 - un groupe hétérocyclique : un groupe mono ou bicyclique comportant de 5 à 10 atomes dont de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, ce groupe cyclique est aromatique, insaturé ou partiellement insaturé ou oxydé et est relié par un atome de carbone. A titre d'exemples de groupes hétérocycliques, on peut citer : pyrrole, furane, thiophene, pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole,
- 35 pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine, pyrrolopyrrole, pyrroloimidazole, pyrrolopyrazole, pyrrolotriazole, imidazoimidazole, imidazopyrazole, imidazotriazole, indole,

isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, benzo[c]thiophen, pyrrolopyridine,, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tetrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, triazolopyrimidine, tetrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, triazolopyrazine, tetrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, tetrazolopyridazine, pyrrolotriazine, imidazotriazine, pyrazolotriazine, triazolotriazine, tetrazolotriazine, furopyridine, fuopyrimidine, fuopyrazine, fuopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, oxazolotriazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, isoxazolotriazine, oxadiazolopyridine, oxadiazolopyrimidine, oxadiazolopyrazine, oxadiazolopyridazine, oxadiazolotriazine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thienopyridine, thienopyrimidine, thienopyrazine, thienopyridazine, thienotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, thiazolotriazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, isothiazolotriazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine, thiadiazolopyrazine, thiadiazolopyridazine, thiadiazolotriazine, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, naphthyridine, benzotriazine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, pyridotriazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine, pyrimidopyridazine, pyrimidotriazine, pyrazinopyrazine, pyrazinopyridazine, pyrazinotriazine, pyridazinopyridazine, pyridazinotriazine.

Le groupe hétérocyclique mis en œuvre dans les composés selon la présente invention est par exemple un groupe hétérocyclique monocycle.

Différents sous-ensembles de composés sont définis ci-après faisant également partie de l'invention.

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

X représente un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

X représente un groupe pyridine, isoxazole, thiazole, thiadiazole, pyrazole, thiophène, ou oxazole, ces groupes étant éventuellement substitués par un atome d'halogène;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un troisième groupe de

composés est constitué des composés pour lesquels :

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

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

R₂ représente un groupe hétérocyclique, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : (C₁-C₆)alkyle, NRaRb, le ou les groupes (C₁-C₆)alkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy,

10 Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

15 R₂ représente un groupe pyridine, thiophène, imidazole, pyrrole, furane, oxazole, triazole, ou pyrazole, ces groupes étant éventuellement substitués par un groupe NH₂ ou hydroxyméthyle ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

X représente un groupe pyridine, isoxazole, thiazole, thiadiazole, pyrazole, thiophène, ou oxazole, ces groupes étant éventuellement substitués par un atome de fluor,

R₂ représente un groupe pyridine, thiophène, imidazole, pyrrole, furane, oxazole, triazole, ou pyrazole, ces groupes étant éventuellement substitués par un groupe NH₂ ou
25 hydroxyméthyle,

R₁, R₃, R₄ représentent un atome d'hydrogène.

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 pyridine, isoxazole, thiazole, thiadiazole, pyrazole, thiophène, ces
30 groupes étant éventuellement substitués par un atome de fluor ;

R₂ représente un groupe pyridine, thiophène, imidazole, pyrrole, furane, oxazole, triazole, ces groupes étant éventuellement substitués par un groupe NH₂ ou hydroxyméthyle ;

R₁, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*,6-Di(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Pyridin-2-yl)-6-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-4-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Fluoropyridin-2-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Pyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-3-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Pyridin-2-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Pyridin-2-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-3-yl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-4-yl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Fluoropyridin-2-yl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

19

- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Fluoropyridin-2-yl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Fluoropyridin-2-yl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Thiophén-3-yl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(6-fluoropyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- *N*-(Pyridin-2-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- *N*-(Isoxazol-3-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Oxazol-2-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-4-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- 6-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- *N*-(Isoxazol-3-yl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- *N*,6-Di(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(1,3-oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
 - 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(Furan-3-yl)-*N*-(1,3-oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
 - 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(1,3-thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(Pyridin-2-yl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(Thiophén-3-yl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- et leurs sels d'addition à un acide.

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

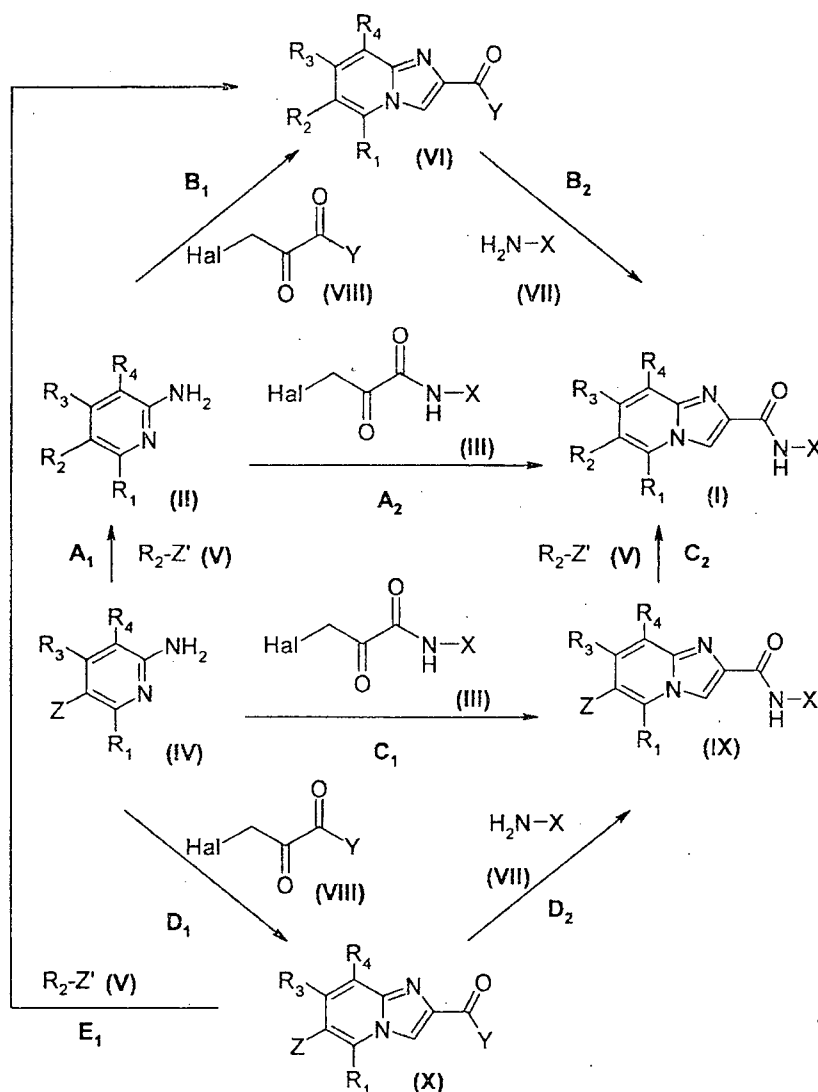


Schéma 1

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

Les 2-amino-pyridines de formule (II) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment peuvent être préparées par exemple par la transformation A₁, c'est à dire :

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

10

- La seconde voie de synthèse (transformation B_2) consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés de formule (VI), dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, Y représente un hydroxy, halogène ou (C_1-C_6) alcoxy avec une hétéroarylamine $X-NH_2$ de formule (VII), dans laquelle X est défini comme précédemment,
- 15 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 (VII) en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou la pyridine, dans un solvant inerte tel que le THF, le DMF ou le dichlorométhane. Le couplage peut également être réalisé en présence d'un agent de
- 20 couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU dans les mêmes conditions sans isoler d'intermédiaire réactif. Alternativement, on peut faire réagir l'amine (VII) avec un ester de l'acide de formule (VI) en présence d'un catalyseur tel que le triméthylaluminium, selon la méthode de Weinreb, S. et coll (Tet. Lett. (1977), 18, 4171) ou le terbutylate de zirconium.

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

- La troisième voie de synthèse (transformation C_2) consiste à coupler un dérivé de formule générale (IX), dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et X sont définis comme précédemment et Z
- 35 représente un atome d'halogène tel que brome ou iode, un groupe sulfonyloxy ou un groupe réactif tel que boryle, stannyle ou silyle sur un dérivé de formule R_2 -Z' (V) dans laquelle R_2 est défini

comme précédemment et

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

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

- par condensation d'une 2-amino-pyridine de formule (IV), dans laquelle R₁, R₃, R₄ et Z sont définis comme précédemment, sur un dérivé de 2-oxo-N-hétéroaryl-propionamide (III),
- 10 dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X est défini comme précédemment (transformation C₁), selon des méthodes citées pour la conversion d'un composé de formule (II) en composé de formule (I) ou
- par amidification d'un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés de formule (X) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, Y représente un
- 15 hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy avec une hétéroarylamine X-NH₂ de formule (VII), dans laquelle X est défini comme précédemment (transformation D₂) selon des méthodes citées pour la conversion d'un composé de formule (VI) en composé de formule (I).

Les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (X), dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, Y est (C₁-C₆)alcoxy, OH ou halogène et

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

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

Les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (VI), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, Y est (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ou halogène peuvent également être préparés (transformation E₁) par couplage d'un dérivé de formule générale (X), dans laquelle R₁, R₃, et R₄ sont définis comme précédemment, Y représente un

30 groupe (C₁-C₆)alcoxy et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode, un groupe sulfonyloxy ou un groupe réactif tel que boryle, stannyle ou silyle, sur un dérivé de formule R₂-Z' (V) dans laquelle R₂ est défini comme précédemment et

35

- Z' représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un

atome d'hydrogène lorsque Z représente un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy, ou

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

5 réactif (transformation E₁).

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

10 suivantes et références citées :

- pour les réactions de type Suzuki : N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95, 2457, (1995),

- pour les réactions de type Stille : V. Farina et coll., Org. React., 50, 1 (1997),

- pour les réactions de type Hiyama : T. Hiyama et coll., Top. Curr. Chem., 2002,

15 219, 61 (2002),

- pour les réactions de type Negishi : E. Negishi et coll., Chem. Rev., 103, 1979 (2003),

- pour les réactions de type Bellina : M. Miura et coll., Chem. Lett., 200 (2007).

Il est également possible pour effectuer le couplage de former intermédiairement,

20 mais sans les isoler, des dérivés organométalliques tels que des dérivés zinciques.

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

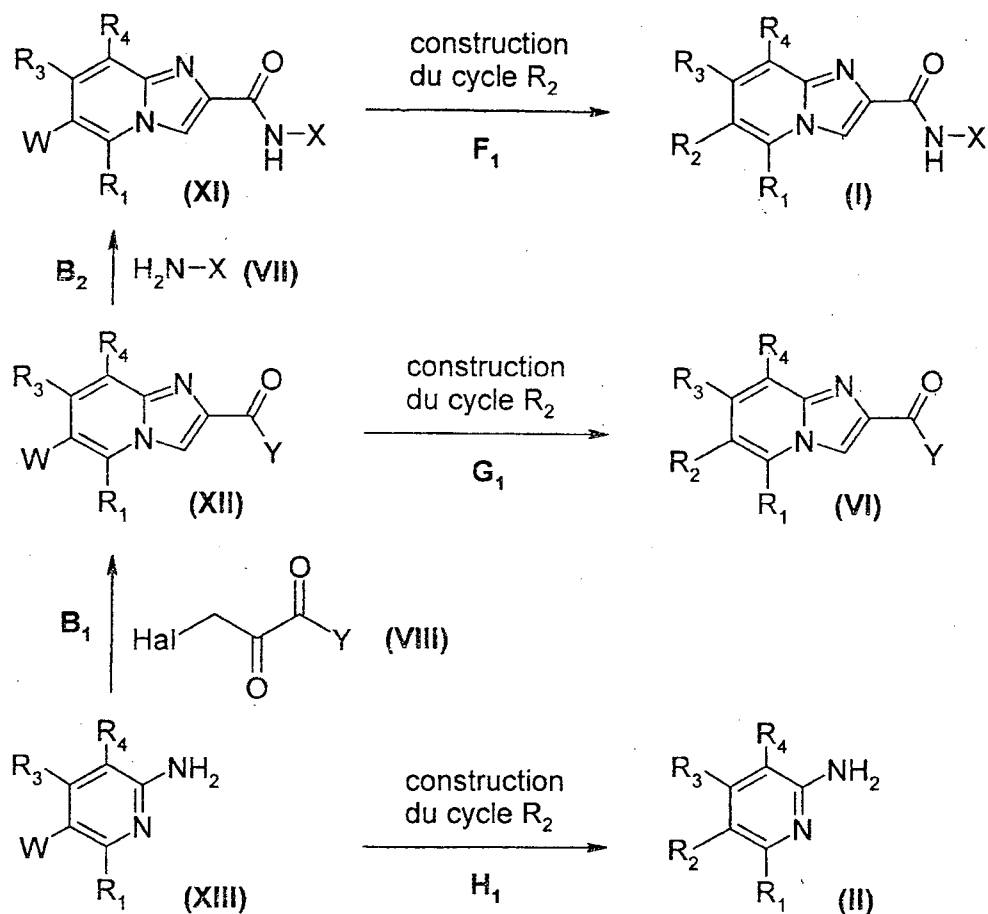


Schéma 2

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

A titre d'exemple W peut représenter :

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

Les composés de formule générale (XI) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (XII) dans les conditions décrites pour la préparation des composés (I) à partir des

dérivés d'acide imidazopyridine-2-carboxyliques de formule (VI) par les transformations B₂.

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

Les produits de formule (I) et leurs précurseurs de formule (II), (IV), (VI), (IX) ou (X), 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
10 transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
 - 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,
 - 15 e) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
 - f) une réaction de réduction des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool, par réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
 - g) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
 - h) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
 - 20 i) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
 - j) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé organométallique tel qu'un dérivé du bore, de l'étain ou du silicium avec un dérivé halogéné pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyles ou aryle,
 - k) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un groupe amino
25 secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation,
 - l) une réaction de protection des fonctions réactives,
 - m) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 - n) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le
30 sel correspondant,
 - o) une réaction de dédoublement des formes racémiques en énantiomères,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères possibles : racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

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

l'Homme du métier.

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

Exemple 1 : 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)

Dans un tube à microondes on charge 276 mg de 6-triméthylstannyl-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (intermédiaire 18), 476 mg de 6-bromo-2-aminopyridine, 111 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 4 mL de N,N-diméthylformamide. Le mélange est chauffé 45 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 150°C, puis refroidi et versé dans 100 mL de dichlorométhane. L'insoluble est filtré puis repris jusqu'à dissolution dans un grand volume de mélange de méthanol, dichlorométhane et acétate d'éthyle. La solution est évaporée en présence de silice et le produit brut ainsi déposé sur silice est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange 90/10 de dichlorométhane et de méthanol ammoniacal. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est trituré avec du pentane, puis filtré pour donner 108 mg de 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide écru.

Ce produit est solubilisé dans du dioxanne bouillant et on ajoute à la solution chaude 150 µL d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne. Le précipité est essoré et rincé par du pentane puis séché pour donner 130 mg de chlorhydrate (2:1) de 6-(6-aminopyridin-2-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide écru.

Exemple 2 : 6-(1H-imidazol-4-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

2.1 : 6-(1-Benzyl-imidazol-4-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 405 mg de (1-benzyl-imidazol-4-yl)tributylstannane dans 25 mL de toluène, on ajoute 300 mg de 6-iodo-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (intermédiaire 17) et 48 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0). Le mélange réactionnel est chauffé 3,5 heures au reflux puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et lavé deux fois par une solution aqueuse saturée de fluorure de potassium. La phase organique est séchée et évaporée à sec sous pression réduite et le résidu concrété avec du

dichlorométhane pour donner 220 mg de 6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 5,26 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 7,68 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,91 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,38 (ddd, J=4,9, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,99 (s large, 1H), 9,78 (s, 1H).
Spectre de masse (IE) : m/z= 395 [M]⁺.

2.2 : 6-(1H-imidazol-4-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

Un mélange de 10 mL d'éthanol, 5 mL de dichlorométhane, 220 mg de 6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, 50 mg de palladium à 10 % sur charbon et 6,8 mL de cyclohexène est chauffé 10 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 150°C et de nouveau 2 fois 10 minutes à 150°C après ajout de 20 mg de palladium sur charbon et 2 mL de cyclohexène. Le mélange réactionnel est filtré, l'insoluble est lavé à l'éthanol et les filtrats réunis sont concentrés à sec en présence de silice. Le produit brut ainsi déposé sur silice est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par des mélanges de dichlorométhane et de méthanol (95/5 puis 90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 13 mg de 6-(1H-imidazol-4-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc cassé.

20

Exemple 3 : N,6-di(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

A un mélange de 280 mg d'acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique (intermédiaire 2), 239 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt), 667 mg d'hexafluorophosphate de 1-oxyde de 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium (HATU) et 600 µl de diisopropyléthylamine dans 2 mL de N,N diméthylformamide, on ajoute 165 mg de 2-pyridylamine. Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 16 heures puis filtré. L'insoluble est lavé à l'eau puis repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est trituré avec du méthanol pour donner 70 mg de N,6-di(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 4 : N-(pyridin-2-yl)-6-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes, on charge 0,55 mL d'une solution aqueuse 2M de carbonate de potassium et 3 mL de diméthoxy-1,2-éthane, puis après dégazage à l'argon 200 mg

de 6-iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (intermédiaire 17), 84 mg d'acide 3-thiophène-boronique et 39 mg de dichloro bis(triphenylphosphine)palladium(II). Le mélange réactionnel est chauffé 20 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 120°C, puis dilué dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau et concentré. Le résidu est repris par un mélange d'éther éthylique et d'eau. Le solide est lavé successivement par de l'eau (2 fois), de l'éther (2 fois), par un mélange de 2 mL de méthanol et 5 mL d'éther, puis par de l'isopropanol (2 fois) et enfin par du méthanol. Le produit brut ainsi obtenu étant contaminé par environ 7% de 6-iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide inchangé, il est recyclé dans des conditions similaires pour achever la conversion (mélange de 0,22 mL de carbonate de potassium 2M, 3 mL de diméthoxy-1,2-éthane, 28 mg d'acide 3-thiophène-boronique et 30 mg de dichloro bis(triphenylphosphine)palladium(II) chauffé 10 minutes sous microondes à 100°C). Le solide obtenu après évaporation du mélange réactionnel est lavé successivement par de l'eau (2 fois), du méthanol (2 fois), de l'éther et enfin par du pentane et séché pour donner 103 mg de *N*-(pyridin-2-yl)-6-(thiophèn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide gris clair.

15

Exemple 5 : *N*-(isoxazol-4-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une suspension de 65 mg d'acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique (intermédiaire 2) et 104 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 2 mL de pyridine anhydre, placée sous argon, on ajoute 68 mg d'isoxazol-4-yl-amine. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à 50 °C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par du dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 49 mg de *N*-(isoxazol-4-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

25

Exemples 6 à 23 : Couplage des acides 6-(hétérocyclyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxyliques avec les amines hétéroaromatiques

Les composés des exemples 6 à 23 sont obtenus par couplage des acides 6-(hétérocyclyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxyliques (intermédiaires 1 à 14) avec les amines hétéroaromatiques appropriées selon le mode opératoire de l'exemple 5. Si cela est nécessaire, le produit obtenu peut être repurifié par chromatographie sur colonne de silice.

Exemple 24 : 6-(1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

35

24.1 : 6-(1-Triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Ce composé est obtenu par couplage de l'acide 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique avec l'isoxazol-3-ylamine selon le mode opératoire de l'exemple 5.

24.2 : 6-(1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 5 A une solution de 137 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 3 mL d'éthanol, on ajoute 3 mL d'une solution aqueuse 4N d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité à 25°C pendant 16 heures puis traité par une solution aqueuse 2N de carbonate de sodium jusqu'à atteindre un pH de 8-9. Le résidu obtenu après évaporation sous pression réduite est chromatographié sur silice en éluant par
- 10 des mélanges de dichlorométhane et de méthanol (de 96/4 à 90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 13 mg de 6-(1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

15 **Exemples 25 : 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

25.1 : 6-(6-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino})pyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- Ce composé est obtenu par couplage de l'acide 6-(6-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino})pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique avec la thiazol-2-ylamine selon le
- 20 mode opératoire de l'exemple 5.

25.2 : 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- A une solution de 124 mg de 6-(6-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino})pyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 0,5 mL de dioxanne refroidie à 0 °C,
- 25 on ajoute 1,5 mL d'une solution aqueuse 4N d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 3 heures puis concentré à sec. Le solide est lavé par 5 mL d'éther éthylique, repris par 20 mL de dichlorométhane que l'on évapore sous pression réduite (3 fois) puis lavé à nouveau avec par 5 mL d'éther éthylique et séché pour donner 114 mg de 6-(6-aminopyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

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

Intermédiaire 1 : Acide 6-(6-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino})pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

- 35 1.1 : 6-(6-Aminopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

350 mg de 2-amino-6-bromopyridine, 750 mg d'acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique et 57 mg de [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocène]dichloropalladium sont dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans 20 mL de dioxanne dégazé. Après ajout de 2 mL de solution aqueuse 2N de carbonate de sodium, le mélange est dégazé sous vide
5 puis placé sous argon et chauffé 5 heures à 90°C, puis refroidi, dilué et agité dans un mélange de 50 mL de solution saturée de bicarbonate de sodium et 50 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour
10 donner 446 mg de 6-(6-aminopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,13 (dd, J = 1,0, 1,6 1H), 8,61 (d, J = 0,7, 1H), 7,94 (dd, J = 1,8, 9,6, 1H), 7,65 (d, J = 9,6, 1H), 7,50 (t, J = 8,1, 1H), 7,07 (d, J = 7,0, 1H), 6,48 (dd, J = 0,3, 8,1, 1H), 6,08 (s large, 2H), 4,33 (q, J = 7,1, 2H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z = 283 [M+H]⁺.

15 1.2 : 6-(6-((1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl)amino)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 6-(6-{bis[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 700 mg de 6-(6-aminopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 25 mg de 4-diméthylaminopyridine dans 5 mL d'acétonitrile, on ajoute
20 1,14 mL de di-tert-butylédicarbonate. Le mélange est agité pendant 16 heures à 25 °C puis concentré. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un gradient d'acétate d'éthyle et d'hexane (de 50/50 à 100/0) pour donner 370 mg de 6-(6-{bis[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,23 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06, 7,98 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,7, 1H), 7,76 (d, J = 9,6, 1H), 7,43 (d, J = 7,8, 1H), 4,33 (q, J = 7,0, 2H), 1,43 (s, 18H), 1,34 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z = 483 [M+H]⁺.

et 163 mg de 6-(6-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)amino)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

30 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,8, 1H), 7,70 (d, J = 9,6, 1H), 7,38 (d, J = 7,9, 1H), 4,31 (q, J = 7,0, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z = 383 [M+H]⁺.

1.3 : Acide 6-(6-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)amino)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
35

0,9 mL d'une solution aqueuse 2 M de lithine sont ajoutés à une solution de 292 mg de 6-(6-{bis[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 4,73 mL de mélange 50:1 de tétrahydrofuranne et de méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 7 heures à 25 °C, puis traité goutte à goutte à 0 °C par de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à atteindre un pH de 3. Le précipité formé après 20 minutes est essoré et lavé par de l'eau (20 mL) et de l'éther diéthylique (20 mL) puis séché sous pression réduite pour donner 195 mg d'acide 6-(6-{[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide beige.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 13,5-12,0 (br, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 1,5, 9,6 1H), 7,88 (app, t, J = 8,0, 7,8, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,73 (d, J = 9,6, 1H), 7,62 (d, J = 7,5, 1H), 1,50 (s, 9H)

Intermédiaire 2 : Acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

2.1 : 6-(Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 3,18 g de carbonate de césium, 25 mL de dioxanne, 9,3 mL d'eau, 500 mg de 2-iodopyridine, 89 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium et 848 mg de bromhydrate (1:1) de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle est chauffé 2 heures à 110 °C, puis partiellement concentré et dilué avec du dichlorométhane et filtré. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (80/20). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 317 mg de 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une huile brune.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,34 (t, J=7,0 Hz, 3H), 4,33 (q, J=7,0 Hz, 2H), 7,42 (ddd, J=7,5, 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,85 - 8,02 (m, 2H), 8,07 (dd, J=9,3, 2,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,70 (d large, J=5,5 Hz, 1H), 9,36 (s large, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 268 [M+H]⁺.

2.2 : Acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

317 mg de 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 280 mg d'acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide rosé pâteux.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,47 (m, 1H), 7,83 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,99 (dt, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,31 (d large, J=9,8 Hz, 1H), 8,73 (m, 2 H), 9,52 (s

large, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 240 $[M+H]^+$.

**Intermédiaire 3 : Acide 6-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-
5 a]pyridine-2-carboxylique**

3.1 : 6-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

873 mg de 4-iodo-1-triphénylméthyl-imidazole, 750 mg d'acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-boronique, 23 mg d'acétate de palladium et 70 mg de (2-biphényl)-
10 dicyclohexylphosphine sont dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans un mélange dégazé de 15 mL de toluène, 5 mL d'eau et 5 mL de *N*-méthylpyrrolidone. Après ajout de 950 mg de phosphate de potassium, le mélange est dégazé sous vide puis placé sous argon et chauffé 15 minutes à 100 °C sous microondes, puis refroidi, dilué et agité dans un mélange de
15 50 mL de solution saturée de bicarbonate de sodium et 50 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 508 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

20 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 9H), 7,20-7,17 (m, 6H), 4,31-4,27 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 3H).

Spectre de masse (APCI) : m/z = 499 $[M+H]^+$.

25 3.2 : Acide 6-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

500 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 346 mg d'acide 6-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique.

30 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,5, 1H), 7,59-7,56 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 9H), 7,20-7,17 (m, 6H). Un proton échangeable n'est pas observé

Spectre de masse (APCI) : m/z = 471 $[M+H]^+$.

Intermédiaire 4 : Acide 6-(2-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

4.1 : 6-(2-((1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl)amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

5 465 mg de 4-iodothiazol-2-ylcarbamate de tert-butyle, 434 mg d'acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-boronique et 104 mg de [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocène]dichloropalladium sont dégazés sous vide. Après ajout de 10 mL de tétrahydrofurane dégazé et 0,66 mL de solution aqueuse 2N de carbonate de sodium, le mélange réactionnel est
10 aqueuse demi-saturée de bicarbonate de. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane : méthanol (99:1 à 99:2). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est lavé par 5 mL d'éther diéthylique pour donner 125 mg de 6-(2-((1,1-
15 diméthyléthoxy)carbonyl)amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide blanc cassé.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 11,65 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 4,32 (q, J = 7,1, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z= 389 [M+H]⁺.

20 4.2 : Acide 6-(2-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

125 mg de 6-(2-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 90 mg d'acide 6-(2-((1,1-
25 diméthyléthoxy)carbonyl)amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide brun.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 11,66 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Spectre de masse (APCI): m/z= 361 [M+H]⁺.

30 **Intermédiaire 5 : Acide 6-(1H-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique**

5.1 6-[1-(Triisopropylsilyl)-1H-pyrrol-3-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

100 mg de 6-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 135 mg d'acide 1-
35 (triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique et 18 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) sont

22

dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans un mélange dégazé de 1,5 mL de 1,2-diméthoxyéthane, 1,5 mL d'éthanol et 316 µL de solution aqueuse 2N de carbonate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures, puis refroidi, dilué et agité avec un mélange de 5 mL de solution aqueuse demi-saturée de bicarbonate de sodium et 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50/50). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 121 mg de 6-[1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrrol-3-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

10 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,76 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 1,9, 9,7 1H), 7,59 (d, J = 9,7 1H), 7,37 (s large, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,33 (q, J = 6,9, 2H), 1,61-1,50 (m, 3H), 1,33 (t, J = 6,9, 3H), 1,10-1,03 (m, 18H).

Spectre de masse (APCI): m/z= 412 [M+H]⁺.

15 5.2 : Chlorhydrate (1,1) de l'acide 6-(1H-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

292 mg de 6-[1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrrol-3-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 140 mg de chlorhydrate (1:1) de l'acide 6-(1H-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

20 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 11,07 (s large, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 1,3, 9,5, 1H), 7,59 (d, J = 9,5, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,46 (s, 1H).

Spectre de masse (APCI): m/z= 228 [M+H]⁺.

Intermédiaire 6 : Acide 6-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

25 6.1 : 6-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 5 (étape 5.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-pyrrazole-3-boronique.

30 Spectre RMN ¹H (MeOD-d₄, δ en ppm) : 8,89 (t, J = 1,2 et 2,4, 1H), 8,45 (d, J = 0,6, 1H), 7,89 (d, J = 9,0, 1H), 7,76 (s large, 1H), 7,67 (d, J = 9,5, 1H), 6,77 (d, J = 2,4, 1H), 4,42 (q, J = 7,1, 2H), 1,43 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z= 257 [M+H]⁺.

6.2 : Acide 6-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

128 mg de 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 113 mg d'acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 13,50-12,50 (s large, 1H), 9,03 (s, 1H),
5 8,40 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,63 (d, J = 9,4, 1H), 6,74 (s, 1H).

Intermédiaire 7 : Acide 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

7.1 : 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la
10 préparation de l'intermédiaire 5 (étape 5.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-pyrrazole-4-boronique et en chauffant à 90°C sous microondes pendant 37 minutes.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 13,10 (s large, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,43 (s,
1H), 8,25 (s large, 1H), 7,94 (s large, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,1, 2H), 1,32 (t, J = 7,1,
15 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z = 257 [M+H]⁺.

7.2 : Acide 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

128 mg de 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour
20 donner 60 mg d'acide 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 14,0-12,0 (s large, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,64 (s, 2H).

Intermédiaire 8 : Acide 6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

8.1 : 6-Furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la
25 préparation de l'intermédiaire 5 (étape 5.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-furanne-2-boronique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,78 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 1,8,
9,6, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 6,89 (d, J = 3,4, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,4, 1H), 4,42 (q, J = 7,1, 2H),
30 1,42 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z = 257 [M+H]⁺.

8.2 : Acide 6-furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

34

384 mg de 6-furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 256 mg d'acide 6-furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 1,7, 9,5, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 6,90 (d, J = 3,4, 1H), 6,60 (dd, J = 1,8, 3,4, 1H).

Intermédiaire 9 : Acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

9.1 : 6-Furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 5 (étape 5.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-furanne-3-boronique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,86 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,31 (q, J = 7,1, 2H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z = 257 [M+H]⁺.

9.2 : Acide 6-furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

384 mg de 6-furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 287 mg d'acide 6-furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).

Spectre de masse (APCI): m/z = 229 [M+H]⁺.

Intermédiaire 10 : Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

10.1 : 6-(5-Formylfuran-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

2 g de 6-iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 1,42 g d'acide 5-formyl-furanne-2-boronique et 231 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium sont dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans un mélange dégazé de 30 mL de dioxanne et 9,4 mL d'une solution aqueuse 2N de carbonate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé 5 heures à 90 °C, puis agité 16 heures à 20 °C et concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (90/10), par de l'acétate d'éthyle puis par un mélange (99/1) d'acétate d'éthyle et de méthanol. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 884 mg de 6-(5-formylfuran-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,64 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,72 (d, J = 3,8, 1H), 7,37 (d, J = 3,8, 1H), 4,33 (q, J = 7,0, 2H), 1,33 (t, J =

7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): $m/z = 285$ $[M+H]^+$.

10.2 : 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 770 mg de 6-(5-formylfuran-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 15 mL d'éthanol, on ajoute 123 mg de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité à 25 °C pendant 90 minutes puis dilué et agité avec 10 mL de dichlorométhane et 3 mL d'une solution aqueuse demi-saturée de carbonate de sodium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans 5 mL de dichlorométhane, filtré et séché pour donner 403 mg de 6-(5-formylfuran-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 3,3$, 1H), 6,45 (d, $J = 3,3$, 1H), 5,30 (t, $J = 5,3$, 1H), 4,47 (d, $J = 5,6$, 2H), 4,32 (q; $J = 7,1$, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$, 3H).

Spectre de masse (APCI): $m/z = 287$ $[M+H]^+$.

10.3 : Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
400 mg de 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 346 mg d'acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,06 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,5$, 1H), 7,82 (d, $J = 9,5$, 1H), 7,09 (d, $J = 3,3$, 1H), 6,49 (d, $J = 3,2$, 1H), 4,49 (s, 2H).

25 Spectre de masse (APCI): $m/z = 259$ $[M+H]^+$.

Intermédiaire 11 : Acide 6-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

11.1 : 6-(Thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

30 Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 5 (étape 5.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-thiophène-3-boronique (catalyseur : dichloro-bis(triphénylphosphine)-palladium.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,34 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz,

2H), 7,56 (dd, J=5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=3,0, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,98 (s large, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 273 [M+H]⁺.

11.2 : Acide 6-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

5 310 mg de 6-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 250 mg d'acide 6-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,57 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=5,4, 2,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=9,8, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d large, J=2,0 Hz, 1H), 8,41
10 (s, 1H), 8,99 (s large, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 245 [M+H]⁺.

Intermédiaire 12 : Acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

12.1 : 6-(Oxazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

15 1 g de 6-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 350 mg de tétrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) et 360 mg de chlorure de lithium sont dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans 15 mL de dioxanne dégazé. Après ajout de 5 g de 2-(tri-n-butylstannyl)oxazole, le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 3,5 heures, puis refroidi, dilué et agité avec un mélange de 100 mL de solution aqueuse 1M de fluorure de potassium et 200
20 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 200 mL d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées par de la saumure et séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un gradient d'acétate d'éthyle et d'hexane (de 80/20 à 100/0). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 530 mg de 6-(oxazol-
25 2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,30 (d, J = 0,8, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 1,7, 9,5, 1H), 7,79 (d, J = 9,5, 1H), 7,44 (d, J = 0,6, 1H), 4,33 (q, J = 7,0, 2H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z= 258 [M+H]⁺.

30 12.2 : Acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

512 mg de 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 365 mg d'acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,41 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 1,5, 9,5$, 1H), 7,86 (d, $J = 9,5$, 1H), 7,48 (s, 1H).

Intermédiaire 13 : Acide 6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

5 13.1 : 6-[éthoxy(imino)méthyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

470 mg d'éthanethiolate de sodium sont ajoutés à une solution de 1 g de 6-cyanoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (J. Med. Chem. (1998), 41(22), 4317) dans un mélange de 15 mL d'éthanol et de 10 mL de dichlorométhane refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité 5 heures à 25°C, filtré et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est
10 chromatographié sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2) pour donner 625 mg de 6-[éthoxy(imino)méthyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide jaune pâle.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 4,33 (q, $J = 7,1$, 4H), 1,34 (t = 7,2, 6H).

15 Spectre de masse (APCI): $m/z = 262$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

13.2 : 6-[Hydrazino(imino)méthyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 625 mg de 6-[éthoxy(imino)méthyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 12 mL d'éthanol, on ajoute goutte à goutte à 0-5°C 0,2 mL d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité 2 heures puis on ajoute 73 μL d'hydrate d'hydrazine et on agite
20 encore 2 heures en laissant remonter la température à 25°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et le résidu séché pour donner 600 mg de 6-[hydrazino(imino)méthyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle qui est utilisé sans autre purification dans la suite de la synthèse.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,77 (s large, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,70 (m, 25 1H), 7,53 (d, $J = 9,6$, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,15 (s large, 2H), 4,33 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,32 (t = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): $m/z = 248$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

13.3 : 6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Une suspension de 580 mg de 6-[hydrazino(imino)méthyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 6 mL d'acide formique est chauffée 20 heures à 85°C. Le mélange
30 réactionnel est concentré à moins de 20 % de son volume initial et dilué par 20 mL d'eau. On ajoute à 0-5°C du carbonate de sodium solide jusqu'à atteindre pH 8-9. Le précipité est essoré puis purifié par chromatographie sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2) pour donner 320 mg de : 6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 14,5-14,0 (s large, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s large, 1H), 7,94 (dd, J = 9,5, 1,5, 1H), 7,73 (d, J = 9,5, 1H), 4,33 (q, J = 7,0, 2H), 1,33 (t = 7,0, 3H)

Spectre de masse (APCI): m/z= 258 [M+H]⁺.

5 13.4 : Acide 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
320 mg de 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 238 mg d'acide 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc cassé.

10 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 14,5-14,2 (s large, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 2H), 7,91 (d, J = 9,1, 1H), 7,73 (d, J = 9,6, 1H).

Intermédiaire 14 : Acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

14.1 : 6-[(Triméthylsilyl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

15 Un mélange de 4 g de 6-iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 2,63 mL d'éthynyl-triméthylsilane, 888 mg de dichloro-bis(triphénylphosphine)palladium est dégazé sous vide. On ajoute 240 mg de *N,N*-diméthylformamide dégazé, 3,52 mL de triéthylamine. Le mélange réactionnel est dégazé sous argon puis agité à 50°C pendant 50 heures puis refroidi, dilué par 20 mL d'eau. Le précipité est essoré et lavé par 5 mL d'eau puis chromatographié sur silice en éluant
20 par des mélanges d'acétate d'éthyle et d'hexane (de 50/50 à 90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 3,6 g de 6-[(triméthylsilyl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide blanc cassé.

25 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,36 (d, J = 9,5, 1H), 7,07 (dd, J = 9,5, 1,7, 1H), 4,07 (q, J = 7,1, 2H), 1,08 (t, J = 7,1, 3H), 0,01 (s, 9H).

Spectre de masse (APCI): m/z= 287 [M+H]⁺.

14.2 : 6-Ethynylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 500 mg de 6-[(triméthylsilyl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre, refroidie à 0°C on ajoute goutte à
30 goutte 1,58 mL d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes puis on ajoute 5 mL d'eau et extrait 3 fois par 20 mL de dichlorométhane. Le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant par des mélanges d'acétate d'éthyle et d'hexane (de 1/3 à 1/1). Les fractions contenant le produit

attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 280 mg de 6-éthynylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide jaune.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,86 (d, J = 1,0, 1H), 8,50 (d, J = 0,6, 1H), 7,63 (d, J = 9,4, 1H), 7,37 (d, J = 1,7, 9,4, 1H), 4,32 (m, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

5 Spectre de masse (APCI): m/z= 215 [M+H]⁺.

14.3 : 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 220 mg de 6-éthynylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 0,21 mL d'azidotriméthylsilane dans 4 mL d'un mélange (9/1) de *N,N*-diméthylformamide et de méthanol on ajoute 9,8 mg d'iodure cuivreux. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à 100°C
10 puis refroidi et dilué par 4 mL de dichlorométhane puis filtré sur alumine et concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (97/3). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 125 mg de : 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide blanc cassé.

15 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 15,5-15,0 (s large, 1H), 9,14 (dd, J = 1,1, 1,5, 1H), 8,60 (d, J = 0,5, 1H), 8,40 (s large, 1H), 7,82 (dd, J = 1,7, 9,5, 1H), 7,75 (d, J = 9,5, 1H), 4,33 (q, J = 7,1, 2H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Spectre de masse (APCI): m/z= 258 [M+H]⁺.

14.4 : Acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

20 125 mg de 6-(1*H*-1,2,3-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 1 (étape 1.3) pour donner 72 mg d'acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 16,0-15,0 (s large, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,62
25 (s, 1H), 8,46 (s large, 1H), 7,96 (dd, J = 1,4, 9,5, 1H), 7,80 (d, J = 9,5, 1H).

Intermédiaire 15 : 6-iodo-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une suspension de 200 mg d'acide 6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique et 266 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 1 mL de
30 pyridine anhydre, on ajoute 175 mg d'isoxazol-4-yl-amine. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à 50 °C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 10 mL d'un mélange de chloroforme et d'eau (1/1). Le solide est trituré avec 3 mL d'eau, essoré et lavé 3 mL d'eau puis avec 3 mL d'éther éthylique et séché pour donner 280 mg de 6-iodo-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

35 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 10,93 (s large, 1H), 9,24 (s large, 1H), 9,02

(s large, 1H), 8,81 (s large, 1H), 8,43 (s large, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H).

Spectre de masse (APCI): $m/z = 258 [M+H]^+$.

Intermédiaire 16 : 6-iodo-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la
5 préparation de l'intermédiaire 15 en remplaçant l'isoxazol-4-yl-amine par la thiazol-2-ylamine.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 11,95 (brs, 1H), 9,04 (brs, 1H), 8,59 (brs, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 3,4$, 1H).

Spectre de masse (APCI): $m/z = 371 [M+H]^+$.

**Intermédiaire 17 : 6-Iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-
10 carboxamide**

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

20 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,19 (dd, $J = 5,0$ et $8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,0$ et $9,5$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 2,0$ et $8,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 2,0$ et $5,0$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,01 (s large, 1H), 9,79 (s, 1H).

Spectre de masse (IC) : $m/z = 365 [M+H]^+$.

Intermédiaire 18 : 6-Triméthylstannyl-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une suspension de 300 mg de 6-iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 16 mL de toluène on ajoute 423 µL d'hexaméthyl-distannane et 50 mg de tétrakis-(triphenylphosphine)palladium(0). Le mélange réactionnel est chauffé 2 heures au reflux puis agité 16 h à température ambiante et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par du un mélange (1/1) de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite et le résidu concrété avec un peu de dichlorométhane, de pentane et d'éther éthylique pour donner 276 mg de 6-triméthylstannanyl-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide écru.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,37 (m, 9H), 7,19 (dd large, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,39 (d large, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (m, 2H), 9,80 (s, 1H).

15 Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 403, [M+H]⁺

Intermédiaire 19 : Bromhydrate (1:1) de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 4 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine dans 40 mL de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 4,26 g de 3-bromo-2-oxo-propionate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité 40 heures à 20°C. Le précipité est essoré, lavé par un peu de 1,2-diméthoxyéthane et du pentane puis repris dans 50 mL d'éthanol et chauffé au reflux pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. L'huile obtenue est redissoute dans de l'éther éthylique et la solution concentrée sous pression réduite. Le solide est essoré et lavé par un peu d'éther éthylique pour donner 3,78 g de bromhydrate (1:1) de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,27 - 1,38 (m, 15H), 4,36 (q, J=7,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

30 Spectre de masse (IE) : m/z 316 [M]⁺, 244 [M- CO₂Et+H]⁺.

Intermédiaire 20 : Acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique

A une solution de 2,5 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine dans 50 mL de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 2,14 mL de 3-bromo-2-oxo-propionate

d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité 3,5 heures à 25°C puis on ajoute 50 mL d'éthanol et chauffe au reflux pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est refroidi et concentré à sec. Le résidu est mis en suspension dans 100 mL d'eau à 0°C et traité en agitant vigoureusement par du carbonate de sodium solide jusqu'à atteindre un pH de 8-9. Le précipité est essoré et lavé par 100 mL d'eau à 0 °C puis dissout dans 150 mL de méthanol. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée et séchée sous vide pour donner 2,36 g d'acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-boronique sous la forme d'un solide crème.

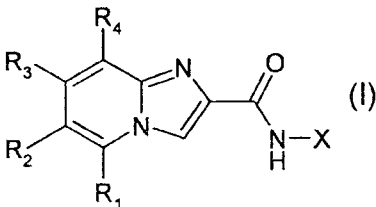
Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,82 (d, J = 0,9, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 2H) 7,61 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,32 (m, 3H)

10 Spectre de masse (APCI): m/z= 235 [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.

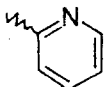
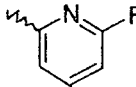
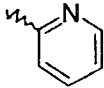
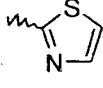
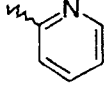
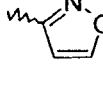
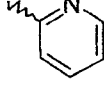
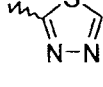
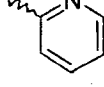
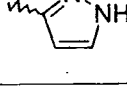
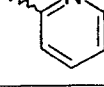
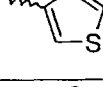
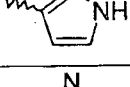
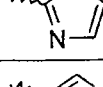
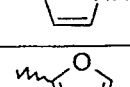
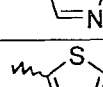
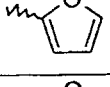
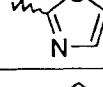
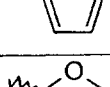
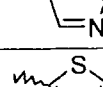
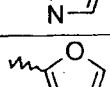
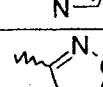
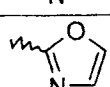
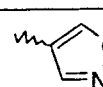
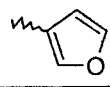
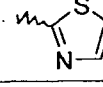
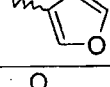
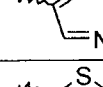
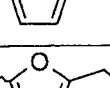
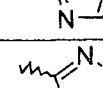
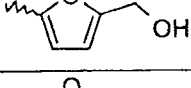
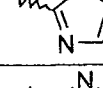
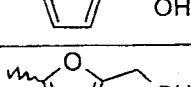
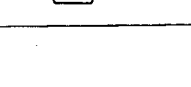
Dans ce tableaux,- « 2 HCl » signifie chlorhydrate (2:1); « TFA » signifie trifluoroacétate (1:1); « - » signifie que le composé se présente sous forme base.

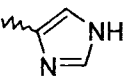
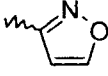
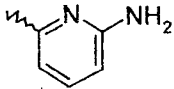
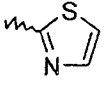
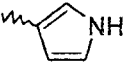
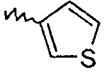
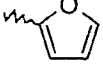
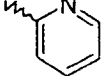
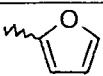
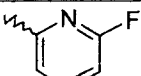
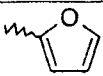
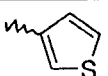
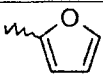
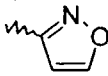
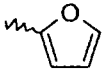
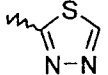
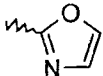
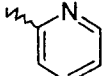
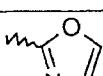
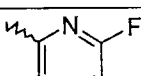
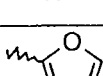
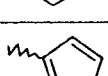
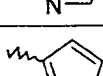
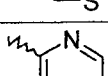
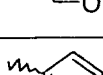
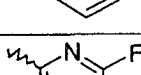
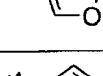
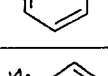
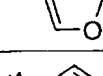
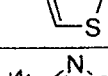
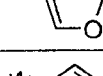
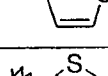
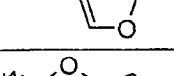
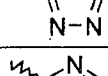
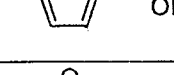
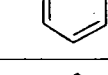
Tableau 1

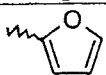
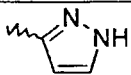
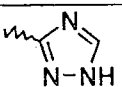
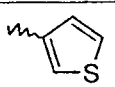
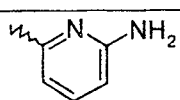
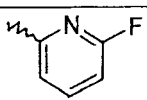
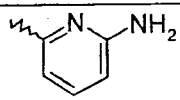
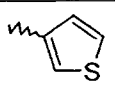
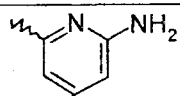
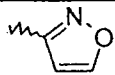
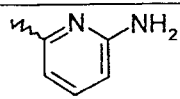
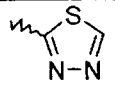
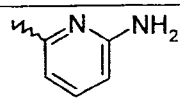
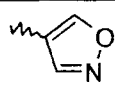
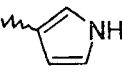
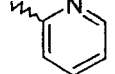
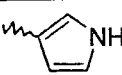
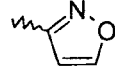
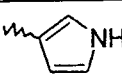
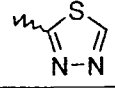
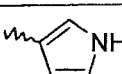
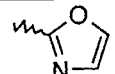
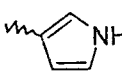
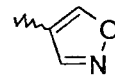
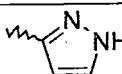
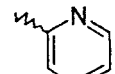
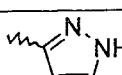
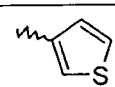
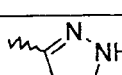
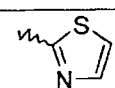
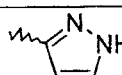
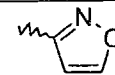
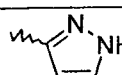
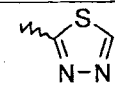
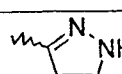
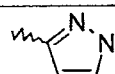


15

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
1	H		H	H		2 HCl
2	H		H	H		-
3	H		H	H		-
4	H		H	H		-
5	H		H	H		-

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
6	H		H	H		-
7	H		H	H		-
8	H		H	H		-
9	H		H	H		-
10	H		H	H		-
11	H		H	H		-
12	H		H	H		-
13	H		H	H		-
14	H		H	H		-
15	H		H	H		-
16	H		H	H		-
17	H		H	H		-
18	H		H	H		-
19	H		H	H		-
20	H		H	H		-
21	H		H	H		-
22	H		H	H		-
23	H		H	H		-

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
24	H		H	H		-
25	H		H	H		-
26	H		H	H		-
27	H		H	H		-
28	H		H	H		-
29	H		H	H		-
30	H		H	H		-
31	H		H	H		-
32	H		H	H		-
33	H		H	H		-
34	H		H	H		-
35	H		H	H		-
36	H		H	H		-
37	H		H	H		-
38	H		H	H		-
39	H		H	H		-
40	H		H	H		-
41	H		H	H		-

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
42	H		H	H		-
43	H		H	H		-
44	H		H	H		2 HCl
45	H		H	H		2 HCl
46	H		H	H		2 HCl
47	H		H	H		2 HCl
48	H		H	H		2 HCl
49	H		H	H		TFA
50	H		H	H		-
51	H		H	H		-
52	H		H	H		-
53	H		H	H		-
54	H		H	H		-
55	H		H	H		TFA
56	H		H	H		TFA
57	H		H	H		-
58	H		H	H		TFA
59	H		H	H		-

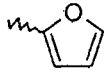
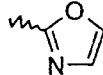
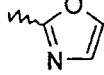
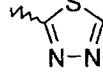
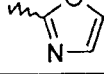
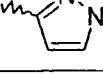
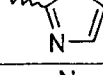
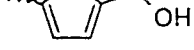
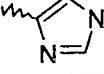
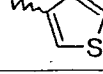
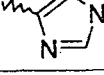
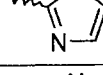
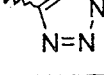
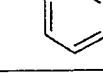
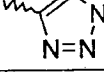
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel
60	H		H	H		TFA
61	H		H	H		-
62	H		H	H		-
63	H		H	H		TFA
64	H		H	H		-
65	H		H	H		-
66	H		H	H		-
67	H		H	H		-
68	H		H	H		-

Tableau 2

Ex	Caractérisations
1	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,90 (m large, 1H), de 7,30 à 7,39 (m, 2H), de 7,84 à 8,00 (m, 4H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d large, J = 5,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,28 (s large, 1H), 10,25 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 331 [M+H] ⁺
2	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,09 (m, 1H), de 7,64 à 7,95 (m, 5H), 8,26 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,3 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 [M+H] ⁺ , m/z 303 [M-H] ⁻
3	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,20 (ddd, J=7,3, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J=7,3, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dt, J=9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,02 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=9,6, 1,8 Hz, 1H), 8,26 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,39 (ddd, J=4,9, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,43 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 316 [M+H] ⁺
4	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,19 (dd large, J=7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 7,82 - 7,92 (m, 2H), 8,01 (d large, J=3,4 Hz, 1H), 8,25 (d large, J=8,5 Hz, 1H), 8,39 (d large, J=4,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,05 (s large, 1H), 9,82 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 321 [M+H] ⁺
5	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,43 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (dt, J=9,6, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (td, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dt, J=7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J=4,8, 1,9, 1,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,43 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 306 [M+H] ⁺ , m/z 350 [M+HCO ₂ H-H] ⁻
6	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,95 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,80 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,88 - 8,16 (m, 5H), 8,68 (s, 1H), 8,70 (d large, J=5,0 Hz, 1H), 9,35 (s large, 1H), 9,80 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 334 [M+H] ⁺ , m/z 378 [M+HCO ₂ H-H] ⁻
7	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,30 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,55 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,97 (td, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d large, J=7,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=9,8, 1,8 Hz, 1H), 8,72 (d large, J=4,9 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,44 (s large, 1H), 11,91 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺
8	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,01 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (dt, J=9,6, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (td, J=7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dt, J=7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,70 - 8,73 (m, 2H), 8,84 (d, J=1,7 Hz, 1H), 9,42 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 306 [M+H] ⁺
9	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,41 (m, 1H), 7,77 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,87 - 8,02 (m, 2H), 8,11 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,70 (d large, J=4,9 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,36 (s large, 1H), 11,90 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 [M+H] ⁺
10	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,64 (s large, 1H), 7,42 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s large, 1H), 7,77 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,96 (td, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (d large, J=7,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=9,5, 1,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,71 (d large, J=4,8 Hz, 1H), 9,42 (s large, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,46 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 [M+H] ⁺

Ex	Caractérisations
11	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (dd, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=3,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (td, $J=7,9$, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (d large, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,71 (d large, $J=5,1$ Hz, 1H), 9,42 (s large, 1H), 10,83 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 6,49 (q, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=2,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=2,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,62 (d large, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,77 (s large, 1H), 11,06 (s large, 1H), 11,75 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 308 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
13	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : (tous les signaux sont larges) 6,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,85 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,86 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
14	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=3,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,74 (d large, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=9,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 8,72 (s large, 1H), 9,00 (s large, 1H), 11,86 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : (tous les signaux sont larges) 6,62 (m, 1H), 6,96 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,59 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
16	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,31 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,83 (dt, $J=9,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 9,40 (dd, $J=1,7$, 0,9 Hz, 1H), 11,99 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,00 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,81 (dt, $J=9,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 9,38 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,45 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,79 (dt, $J=9,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 7,00 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 7,82 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,94 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 11,87 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 6,97 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 2H), 7,82 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,93 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
21	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 4,49 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,69 - 7,83 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,96 (s large, 1H), 11,84 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ex	Caractérisations
22	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,49 (d large, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,05 étalé (m, 1H), 6,43 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,99 (s large, 1H), 7,69 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 8,90 (s large, 1H), 10,49 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
23	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,48 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,30 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,68 (dt, $J=9,5$, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,59 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,96 (s large, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,89 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 323 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
24	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,01 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,66 (dt, $J=9,5$, 0,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=1,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (t, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,64 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,99 (dd, $J=1,7$, 0,9 Hz, 1H), 10,83 (s large, 1H), 12,29 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
25	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,01 (dd, $J=8,8$, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=7,4$, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J=9,5$, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, $J=8,8$, 7,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (m très étalé, 2H), 8,87 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 9,47 (dd, $J=2,0$, 1,0 Hz, 1H), 10,67 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 335 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
26	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (dd, $J=5,1$, 3,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=3,1$, 1,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 10,71 (s large, 1H), 11,04 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J=7,4$, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,73-7,92 (m, 4H), 8,25 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,38 (ddd, $J=4,9$, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,99 (s large, 1H), 9,79 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (ddd, $J=7,8$, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=3,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (q, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,14 (ddd, $J=8,1$, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,98 (s large, 1H), 9,89 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
29	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,65 (dd, $J=3,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, $J=3,5$, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=5,1$, 3,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=9,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=3,3$, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,99 (s large, 1H), 10,78 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
30	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,01 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=3,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,83 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,99 (s large, 1H), 10,90 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
31	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,08 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,69-7,86 (m, 3H), 8,77 (s, 1H), 9,01 (s large, 1H), 9,24 (s large, 1H), 12,47-12,80 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
32	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,17-7,23 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,82-7,96 (m, 3H), 8,24 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H), 8,37-8,41 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,37 (s large, 1H), 9,83 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ex	Caractérisations
33	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,95 (dd, J=7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,01-8,17 (m, 2H), 8,3-8,33 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,37 (s large, 1H), 9,95 (s, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 324 [M+H] ⁺
34	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,44-7,53 (m, 3H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,9 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,30-8,31 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,38 (s large, 1H), 10,85 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 311 [M+H] ⁺
35	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,98 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J=7,3, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 7,73-7,74 (m, 2H), 7,82 (t, J=1,9 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,25 (dt, J=8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,3 (s large, 1H), 8,39 (ddd, J=4,9, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H), 9,8 (s, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 305 [M+H] ⁺
36	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,94 (ddd, J=8,1, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,82 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,06 (q, J=8,1 Hz, 1H), 8,15 (ddd, J=8,1, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,3 (s large, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H), 9,91 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 323 [M+H] ⁺
37	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,98 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=5,3, 3,3 Hz, 1H), 7,5 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,78 (dd, J=3,3, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,29 (s large, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,93 (s large, 1H), 10,84 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 310 [M+H] ⁺
38	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,99 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,82 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,30 (s large, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,83 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,93 (s large, 1H), 10,9 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 295 [M+H] ⁺
39	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,00 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,82 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,31 (s large, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,95 (s large, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,58 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 310 [M+H] ⁺ , m/z 312 [M+H] ⁺
40	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,49 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,30 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,83-7,95 (m, 1H), 8,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,95 (s large, 1H), 9,79 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 335 [M+H] ⁺
41	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,48 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,30 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=5,6, 3,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=5,6, 1,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,78 (dd, J=3,2, 1,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,95 (s large, 1H), 10,78 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 [M+H] ⁺
42	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,61 (m étalé, 1H), 6,66 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d large, J=3,5 Hz, 1H), 7,66 (m étalé, 1H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,82 (d large, J=1,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,98 (s large, 1H), 9,89 (m étalé, 1H), 12,47 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 292 [M+H] ⁺ , m/z 294 [M+H] ⁺
43	Spectre RMN ^1H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,46 (dd, J=5,2, 3,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=9,5, 1,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,69 (m étalé, 1H), 9,31 (s large, 1H), 10,81 (s large, 1H), 14,27 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 309 [M+H] ⁺ , m/z 311 [M+H] ⁺

34

Ex	Caractérisations
44	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,82-6,89 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,50 (m étalé, 2H), 7,82-7,98 (m, 3H), 8,02-8,18 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,13 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 349 [M+H] ⁺
45	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,98 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,76 (m étalé, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H), 7,90-8,04 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,35 (s large, 1H), 11,01 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 336 [M+H] ⁺
46	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,98 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 8,14 (m étalé, 3 H), 8,77 (s, 1H), 8,86 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,38 (s large, 1H), 11,23 (s, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 321 [M+H] ⁺ , m/z = 365 [M+HCO ₂ H-H] ⁻
47	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,01 (d large, J=8,6 Hz, 1H), 7,28 (d large, J=7,6 Hz, 1H), 7,84-8,04 (m, 3H), 8,20 (m étalé, 3H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,44 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 336 [M+H] ⁻ , m/z 338 [M+H] ⁺
48	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,98 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,88-8,02 (m, 2H), 8,08 (m étalé, 3 H), 8,63 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 11,05 (s, 1H) (signaux larges) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 321 [M+H] ⁺ , m/z = 365 [M+HCO ₂ H-H] ⁻
49	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,51 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,23 (ddd, J=7,4, 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (ddd, J=8,4, 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dt, J=8,4, 1,1 Hz, 1H), 8,41 (ddd, J=5,0, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,87 (s large, 1H), 10,42 (m étalé, 1H), 11,12 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 302 [M+H] ⁻ , m/z 304 [M+H] ⁺
50	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,01 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,61 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 8,83 (d, J=1,6 Hz, 1H), 10,81 (s large, 1H), 11,05 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 292 [M+H] ⁻ , m/z 294 [M+H] ⁺
51	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,49 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,63 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,78 (s large, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,06 (m étalé, 1H), 12,49 (m très étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 309 [M+H] ⁻ , m/z 311 [M+H] ⁺
52	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,59 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=9,5, 1,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,95-11,16 (m, 2H) (signaux larges) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 292 [M+H] ⁻ , m/z 294 [M+H] ⁺
53	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,46 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,58 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=9,7, 1,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (s large, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,83 (s large, 1H), 11,04 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 292 [M+H] ⁻ , m/z 294 [M+H] ⁺
54	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,77 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,79-7,99 (m, 3H), 8,25 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,09 (s large, 1H), 9,81 (s large, 1H), 13,06 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 303 [M+H] ⁻ , m/z 305 [M+H] ⁺
55	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,77 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=5,2, 3,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=3,2, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,10 (s large, 1H), 10,81 (s, 1H), 13,03 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 308 [M+H] ⁻ , m/z 310 [M+H] ⁺

Ex	Caractérisations
56	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,81 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=9,6, 1,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,18 (s large, 1H), 11,55-12,61 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 309 [M+H] ⁺ , m/z 311 [M+H] ⁺
57	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,77 (s large, 1H), 7,01 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,86 (s large, 1H), 7,90 (d large, J=9,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,83 (d, J=1,7 Hz, 1H), 9,09 (s large, 1H), 10,89 (s, 1H), 13,05 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 293 [M+H] ⁺ , m/z 295 [M+H] ⁺
58	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,79 (d large, J=2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,85 (s large, 1H), 7,91 (d large, J=9,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,11 (s large, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,36-12,78 (m étalé, 1H), 12,97-13,16 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 310 [M+H] ⁺ , m/z 312 [M+H] ⁺
59	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,61 (s, 1H), 6,76 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80-7,94 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,79-10,01 (m étalé, 1H), 12,38-12,54 (m étalé, 1H), 13,04 (s, 1H), (signaux larges) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 292 [M+H] ⁺ , m/z 294 [M+H] ⁺
60	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,67 (dd, J=3,4, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=3,4, 0,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,79-7,87 (m, 2H), 7,95 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,01 (s large, 1H), 11,09 (m très étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 295 [M+H] ⁺
61	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,46 (m, 1H), 7,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,90-7,97 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,41 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 311 [M+H] ⁺ , m/z 313 [M+H] ⁺
62	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,49-6,68 (m étalé, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,58-7,74 (m étalé, 1H), 7,75-7,85 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,85-7,96 (dd, J= 9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,38 (s large, 1H), 9,79-10,11 (m étalé, 1H), 12,36-12,56 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 293 [M+H] ⁺ , m/z 295 [M+H] ⁺
63	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,02 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (s large, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,86 (t, J=1,9 Hz, 1H), 7,94 (s large, 1H), 8,00 (dd, J=9,5, 1,1 Hz, 1H), 8,37 (s large, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,09 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 295 [M+H] ⁺
64	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,48 (d, J=5,7 Hz, 2H), 5,29 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,58-6,66 (m étalé, 1H), 6,97 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,56-7,80 (m, 3H), 8,58 (s, 1H), 8,94 (s large, 1H), 9,77-9,95 (m étalé, 1H), 12,33-12,57 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 322 [M+H] ⁺ , m/z 324 [M+H] ⁺
65	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,41-7,53 (m, 2H), 7,63 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,70 (s large, 1H), 7,74-7,84 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 9,00 (s large, 1H), 10,74 (s large, 1H), 12,27 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 308 [M+H] ⁺ , m/z 310 [M+H] ⁺
66	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,62-6,72 (m, 1H), 7,22 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,27 (s large, 1H), 8,92 (s large, 1H), 12,27 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 309 [M+H] ⁺ , m/z 311 [M+H] ⁺
67	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,19 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H), 8,25 (dt, J=8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,39 (ddd, J=4,9, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,45 (m étalé, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,20 (s large, 1H), 9,82 (s large, 1H), 15,29 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 306 [M+H] ⁺

52

Ex	Caractérisations
68	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,46 (dd, J=5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,42 (m étalé, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,20 (s large, 1H), 10,80 (s large, 1H), 15,26 (m étalé, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 309 [M+H] ⁺ , m/z 311 [M+H] ²⁺

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

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

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

La lignée cellulaire Neuro-2A provient de source commerciale standard (ATCC). Le clone Neuro-2A a été obtenu à partir d'une tumeur spontanée provenant d'une souche de souris 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 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 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 culture avant incubation avec les cellules contenant ainsi 0,625% final de DMSO.

Par exemple, les composés n° 1, 2, 7, 10, 22, 36, 51, 56 et 58 ont montré une CE₅₀ de respectivement 16 nM, 1,5 nM, 0,8 nM, 21 nM, 2 nM, 0,4 nM, 1,5 nM, 1 nM et 5,3 nM.

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

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de

médicaments pour leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs NOT.

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

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire, la démence fronto temporale, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Pick); les traumatismes
10 cérébraux comme l'ischémie et les traumatismes crâniens et l'épilepsie; les maladies psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité; les maladies inflammatoires du système nerveux central comme la sclérose en plaque, encéphalite, myélite et encéphalomyélite et autres maladies inflammatoires comme les pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les
15 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, un objet de la présente invention vise un composé de formule (I) tel que défini
20 précédemment pour le traitement des maladies, troubles et désordres précités.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

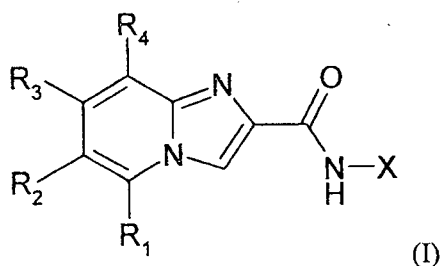
20 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse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

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une
25 méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement 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
30 particulièrement sur les sous-ensembles de composés définis précédemment.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I) :



5 dans laquelle :

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

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

15 R₂ représente un groupe hétérocyclique, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, halogène, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, les groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alkoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy, NRaRb, oxido ;

20 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 ;

R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

25 R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;

R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-

30 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, incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

X représente un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

R₁, R₃, R₄ représentent un atome d'hydrogène,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

R₂ représente un groupe hétérocyclique, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : (C₁-C₆)alkyle, NRaRb, le ou les groupes (C₁-C₆)alkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy,

20 Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

X représente un groupe pyridine, isoxazole, thiazole, thiadiazole, pyrazole, thiophène, ou oxazole, ces groupes étant éventuellement substitués par un atome de fluor,

R₂ représente un groupe pyridine, thiophène, imidazole, pyrrole, furanne, oxazole, triazole, ou pyrazole, ces groupes étant éventuellement substitués par un groupe NH₂ ou
30 hydroxyméthyle,

R₁, R₃, R₄ représentent un atome d'hydrogène
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en
35 ce qu'il est choisi parmi :

- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-N-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son

chlorhydrate (2:1)

- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*,6-Di(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Pyridin-2-yl)-6-(thiophèn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-4-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Fluoropyridin-2-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Pyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-3-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Pyridin-2-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Pyridin-2-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-4-yl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-3-yl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-4-yl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Fluoropyridin-2-yl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Fluoropyridin-2-yl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Fluoropyridin-2-yl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Thiophén-3-yl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(6-fluoropyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(isoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (2:1)
- *N*-(Pyridin-2-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- *N*-(Isoxazol-3-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Oxazol-2-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(Isoxazol-4-yl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- 6-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-*N*-(1,3-thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- *N*-(Isoxazol-3-yl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Pyrazol-3-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- *N*,6-Di(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Furan-2-yl)-*N*-(1,3-oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 6-(Furan-3-yl)-*N*-(1,3-oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
 - 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-(1,3-thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(Pyridin-2-yl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(Thiophén-3-yl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- et leurs sels d'addition à un acide.

7. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5

8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies neurodégénératives.

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

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies
20 psychiatriques.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.

25

13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose.

14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des cancers.

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 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.

16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la schizophrénie, la 10 dépression, la dépendance à une substance les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité.

17. Composés

- Acide 6-(6-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-
15 carboxylique
Acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(2-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-
carboxylique
20 Acide 6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
25 Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(thiophène-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
Acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
30 6-iodo-*N*-(isoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-iodo-*N*-(thiazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Iodo-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
6-Triméthylstannyl-*N*-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
Bromhydrate (1:1) de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-
35 carboxylate d'éthyle
Acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique.

18. Utilisation des composés selon la revendication 17, pour la synthèse de produits de formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1.

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de publicación internacional

WO 2009/106751 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07F 05/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

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

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2008/001838

(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:

08/00006 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).

(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).

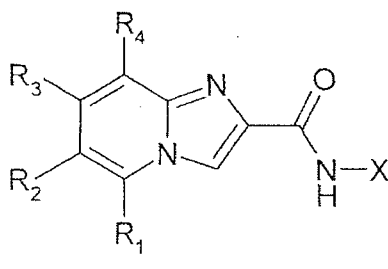
Publicada:

--- 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: DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-6-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₂-C₆), amino o NRaRb; R₂ representa un grupo heterocíclico o un grupo heteroaromático, opcionalmente sustituidos; 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 forma de base o de sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica.

6+

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de publicación internacional

WO 2009/106751 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)
C07D 233/70 (2006.01)
C07D 233/72 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/24 (2006.01)
C07F 05/02 (2006.01)
C07F 07/22 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

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

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

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2008/001838

(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:

08/00006 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

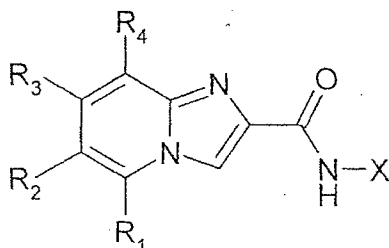
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(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: DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-6-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

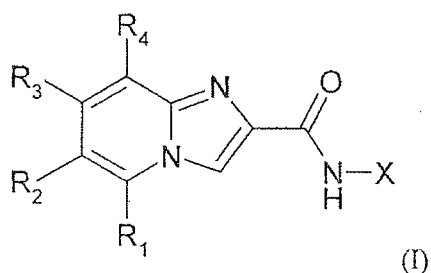
(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₂-C₆), amino o NRaRb; R₂ representa un grupo heterocíclico o un grupo heteroaromático, opcionalmente sustituidos; 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 forma de base o de sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica.

WO 2009/106751 A2

DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-6-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-
a]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN
TERAPÉUTICA

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

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



10 en la que:

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

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

20 R₂ representa un grupo heterocíclico, estando este opcionalmente sustituido con uno o varios
grupos seleccionados independientemente unos de los otros entre los átomos o
grupos siguientes: hidroxil, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halógeno, ciano, NRaRb, -
CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, estando los grupos alquilo(C₁-
C₆) y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de
25 halógeno o grupos hidroxil, NRaRb, óxido;

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

R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno que les lleva un ciclo de 4 a 7 eslabones incluyendo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre N, O o S;

5 R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆);

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

R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 4 a 7

10 eslabones, que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S;
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

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

15 las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

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

20

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

25

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

- un átomo de halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo;

- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, etc.;

30

- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

- grupo heterocíclico: un grupo mono o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos cuyos 1 a 4 heteroátomos se seleccionan entre N, O y S, este grupo cíclico es aromático, insaturado o parcialmente insaturado u oxidado y está unido por un átomo de carbono. A modo de ejemplo de grupos heterocíclicos se pueden citar: pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, pirrolopirrol, pirroloimidazol, pirrolopirazol, pirrolotriazol, imidazoimidazol, imidazopirazol, imidazotriazol, indol, isoindol, bencimidazol, indazol, indolicina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, pirrolopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, triazolopiridina, tetrazolopiridina, pirrolopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, tetrazolopirimidina, pirrolopiracina, imidazopiracina, pirazolopiracina, triazolopiracina, tetrazolopiracina, pirrolopiridacina, imidazopiridacina, pirazolopiridacina, triazolopiridacina, tetrazolopiridacina, pirrolotriacina, imidazotriacina, pirazolotriacina, triazolotriacina, tetrazolotriacina, furopiridina, fuopirimidina, fuopiracina, fuopiridacina, furotriacina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopiracina, oxazolopiridacina, oxazolotriacina, isoxazolopiridina, isoxazolopirimidina, isoxazolopiracina, isoxazolopiridacina, isoxazolotriacina, oxadiazolopiridina, oxadiazolopirimidina, oxadiazolopiracina, oxadiazolopiridacina, oxadiazolotriacina, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxadiazol, tienopiridina, tienopirimidina, tienopiracina, tienopiridacina, tienotriacina, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopiracina, tiazolopiridacina, tiazolotriacina, isotiazolopiridina, isotiazolopirimidina, isotiazolopiracina, isotiazolopiridacina, isotiazolotriacina, tiadiazolopiridina, tiadiazolopirimidina, tiadiazolopiracina, tiadiazolopiridacina, tiadiazolotriacina, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalacina, quinoxalina, quinazolina, naftiridina, benzotriacina, piridopirimidina, piridopiracina, piridopiridacina, piridotriacina, pirimidopirimidina, pirimidopiracina, pirimidopiridacina, pirimidotriacina, piracinopiracina, piracinopiridacina, piracinotriacina, piridacinopiridacina, piridacinotriacina.

El grupo heterocíclico aplicado en los compuestos según la presente invención es por ejemplo un grupo heterocíclico monocíclico.

Se definen a continuación diferentes subconjuntos de compuestos que forman parte igualmente de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer grupo de

compuestos está constituido de los compuestos para los cuales:

X representa un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno;

5 siendo los demás grupos tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

X representa un grupo piridina, isoxazol, tiazol, tiadiazol, pirazol, tiofeno u oxazol, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno;

10 siendo los demás grupos tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno;

siendo los demás grupos tales como se han definido anteriormente.

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

R₂ representa un grupo heterocíclico, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados independientemente unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: alquilo(C₁-C₆), NRaRb, estando el o los grupos alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxí,

20 R_a y R_b representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆);

siendo los demás grupos tales como se han definido anteriormente.

25 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

R₂ representa un grupo piridina, tiofeno, imidazol, pirrol, furano, oxazol, triazol o pirazol, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un grupo NH₂ o hidroximetilo;

siendo los demás grupos tales como se han definido anteriormente.

30 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un sexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

X representa un grupo piridina, isoxazol, tiazol, tiadiazol, pirazol, tiofeno u oxazol, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un átomo de flúor,

R₂ representa un grupo piridina, tiofeno, imidazol, pirrol, furano, oxazol, triazol

o pirazol, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un grupo NH_2 o hidroximetilo;

R_1 , R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno.

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

X representa un grupo piridina, isoxazol, tiazol, tiadiazol, pirazol, tiofeno, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un átomo de flúor;

R_2 representa un grupo piridina, tiofeno, imidazol, pirrol, furano, oxazol, triazol, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un grupo NH_2 o hidroximetilo;

10 R_1 , R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno, en forma de base o de sal de adición a un ácido.

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

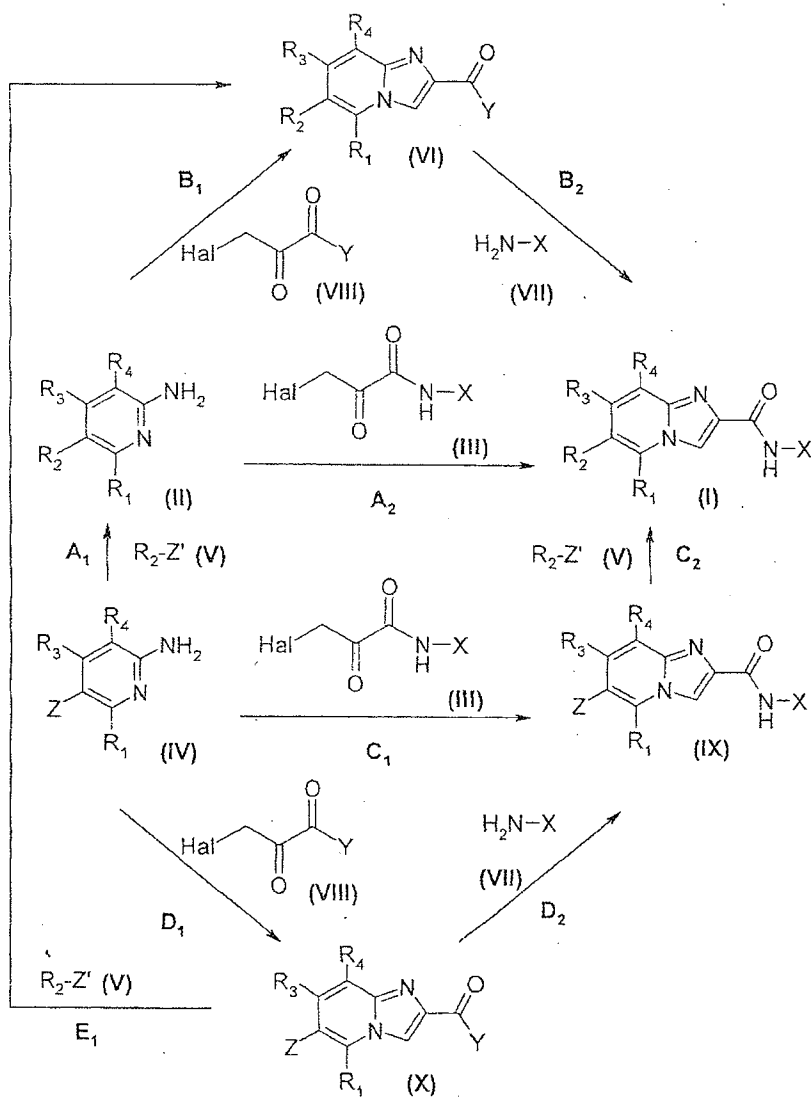
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*,6-di(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(piridin-2-il)-6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-4-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(piridin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-3-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(piridin-2-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(1*H*-pirazol-3-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(piridin-2-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-4-il)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(oxazol-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-3-il)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

- *N*-(isoxazol-4-il)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(oxazol-2-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(oxazol-2-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(tiofen-3-il)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su

clorhidrato (2:1)

- *N*-(piridin-2-il)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
 - *N*-(isoxazol-3-il)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(oxazol-2-il)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(isoxazol-4-il)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
 - 6-(1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
 - *N*-(isoxazol-3-il)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
 - *N*,6-Di(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(furan-2-il)-*N*-(1,3-oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
 - 6-(oxazol-2-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(oxazol-2-il)-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(furan-3-il)-*N*-(1,3-oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
 - 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(piridin-2-il)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(tiofen-3-il)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida;
- y sus sales de adición a un ácido.

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



Esquema 1

La primera ruta de síntesis (transformación A₂) consiste en preparar, según los métodos conocidos por el experto en la materia, una 2-amino-piridina de fórmula (II), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, y seguidamente formar el ciclo imidazo [1,2-*a*]piridina por condensación con un derivado halogenado de 2-oxo-propionamida (III), en el que Hal representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo y X se define como anteriormente, por analogía, por ejemplo, con los métodos descritos por J-J. Bourguignon *et al.* en *Aust. J. Chem.*, 50, 719 (1997) y por J. G. Lombardino en *J. Org. Chem.*, 30, 2403 (1965).

Los derivados halogenados de 2-oxo-*N*-heteroaril-propionamida (III) pueden obtenerse por ejemplo según el método descrito por R. Kluger *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.*,

106, 4017 (1984).

Las 2-amino-piridinas de fórmula (II) en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente, se pueden preparar, por ejemplo, mediante la transformación A_1 , es decir:

- por reacción de acoplamiento de un derivado de 2-aminopiridina de fórmula
5 (IV), en la que R_1 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente y Z representa un grupo borilo, estannilo o sililo, y un derivado R_2-Z' (V), en el que R_2 se define como anteriormente y Z' representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi,

- por reacción de acoplamiento de un derivado de 2-aminopiridina de fórmula
10 (IV), en la que R_1 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, con un derivado R_2-Z' (V), en el que R_2 se define como anteriormente y Z' representa un grupo reactivo, tal como un grupo borilo, estannilo o sililo, o un átomo de hidrógeno, o por cualquier otro método conocido por el experto en la materia.

La segunda ruta de síntesis (transformación B_2) consiste en acoplar un ácido
15 imidazopiridin-2-carboxílico o uno de sus derivados de fórmula (VI), en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente, Y representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi(C_1-C_6), con una heteroaril-amina $X-NH_2$ de fórmula (VII), en la que X se define como anteriormente, según los métodos conocidos por el experto en la materia. Así, el ácido se puede convertir previamente en uno de sus derivados reactivos, tal como un
20 halogenuro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto o éster activado, haciéndolo reaccionar seguidamente con la amina (VII) en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, trietilamina o piridina, en un disolvente inerte, tal como THF, DMF o diclorometano. El acoplamiento se puede efectuar igualmente en presencia de un agente de acoplamiento, tal como CDI, EDCI, HATU o HBTU, en las mismas condiciones, sin aislar el Producto
25 intermedio reactivo. Alternativamente, se puede hacer reaccionar la amina (VII) con un éster del ácido de fórmula (VI) en presencia de un catalizador, tal como trimetilaluminio, según el método de Weinreb, S. *et al.* (*Tet. Lett.* (1977), 18, 4171), o tercbutóxido de circonio.

Los derivados de los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos de fórmula (VI), en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente e Y representa un grupo
30 alcoxi(C_1-C_6), hidroxilo o un átomo de halógeno, se preparan por condensación de una 2-aminopiridina de fórmula (II), en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente, con un éster de ácido 3-halógeno 2-oxo-propiónico de fórmula (VIII), en la que Hal representa un halógeno e Y representa un grupo alcoxi(C_1-C_6), en condiciones similares a las utilizadas para la condensación de un derivado de fórmula (II) con un derivado de

77

fórmula (III), seguida, dado el caso, por la conversión del éster en ácido y a continuación en cloruro de ácido o en otro derivado reactivo (transformación B₁).

La tercera ruta de síntesis (transformación C₂) consiste en acoplar un derivado de fórmula general (IX), en la que R₁, R₃, R₄ y X se definen como anteriormente y Z
5 representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, un grupo sulfonyloxi o un grupo reactivo, tal como borilo, estannilo o sililo, con un derivado de fórmula R₂-Z' (V), en la que R₂ se define como anteriormente y

- Z' representa un grupo reactivo, tal como un grupo borilo, estannilo o sililo, o un átomo de hidrógeno cuando Z representa un átomo de halógeno o un grupo sulfonyloxi, o
10 - Z' representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, cuando Z representa un grupo reactivo, tal como un grupo borilo, estannilo o sililo, o un átomo de hidrógeno.

Los derivados de fórmula general (IX), en la que R₁, R₃, R₄, X, Y y Z se definen como anteriormente, se pueden preparar:

15 - por condensación de una 2-amino-piridina de fórmula (IV), en la que R₁, R₃, R₄ y Z se definen como anteriormente, con un derivado de 2-oxo-N-heteroaril-propionamida (III), en la que Hal representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo y X se define como anteriormente (transformación C₁), según métodos citados para la conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) o

20 - por amidación de un ácido imidazopiridin-2-carboxílico o uno de sus derivados de fórmula (X), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, Y representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆), con una heteroarilamina X-NH₂ (VII), en la que X se define como anteriormente (transformación D₂), según métodos citados para la conversión de un compuesto de fórmula (VI) en un
25 compuesto de fórmula (I).

Los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos o sus derivados de fórmula (X), en la que R₁, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, Y es alcoxi(C₁-C₆), OH o halógeno y Z representa un grupo borilo, estannilo o sililo o un átomo de halógeno, se pueden preparar (transformación D₁) por condensación de una 2-aminopiridina de fórmula (IV), en la que R₁,
30 R₃ y R₄ se definen como anteriormente y Z representa un grupo borilo, estannilo o sililo o un átomo de halógeno, con un éster de un ácido 3-halógeno 2-oxo-propiónico de fórmula (VIII), en la que Hal representa un halógeno e Y representa un grupo alcoxi(C₁-C₆), en condiciones similares a las citadas anteriormente para la condensación de las 2-aminopiridinas de fórmula (II) con un derivado de fórmula (VIII), para obtener los ácidos imidazopiridin-2-

carboxílicos o sus derivados de fórmula (VI) según la transformación B₁, seguida, dado el caso, de la conversión del éster en ácido y a continuación en cloruro de ácido u otro derivado reactivo.

Los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos o sus derivados de fórmula (VI), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, Y es alcoxi(C₁-C₆), hidroxi o halógeno, se pueden preparar igualmente (transformación E₁) por acoplamiento de un derivado de fórmula general (X), en la que R₁, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, Y representa un grupo alcoxi(C₁-C₆) y Z representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, un grupo sulfonyloxi o un grupo reactivo, tal como borilo, estannilo o sililo, con un derivado de fórmula R₂-Z' (V) en la que R₂ se define como anteriormente y

- Z' representa un grupo reactivo, tal como un grupo borilo, estannilo o sililo, o un átomo de hidrógeno cuando Z representa un átomo de halógeno o un grupo sulfonyloxi, o

- Z' representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, cuando Z representa un grupo reactivo, tal como un grupo borilo, estannilo o sililo, o un átomo de hidrógeno, seguido, dado el caso, de la conversión del éster en ácido y seguidamente en cloruro de ácido u otro derivado reactivo (transformación E₁).

Los acoplamientos de los derivados de fórmula (IV), (IX) o (X) con los productos de fórmula (V) se pueden efectuar mediante cualquier método conocido por el experto en la materia, en particular operando en presencia de catalizadores a base de cobre o de paladio, de ligandos tales como fosfinas, según o por analogía con los métodos descritos, por ejemplo, en las referencias siguientes y referencias citadas:

- para las reacciones de tipo Suzuki: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **95**, 2457, (1995),

- para las reacciones de tipo Stille: V. Farina *et al.*, *Org. React.*, **50**, 1 (1997),

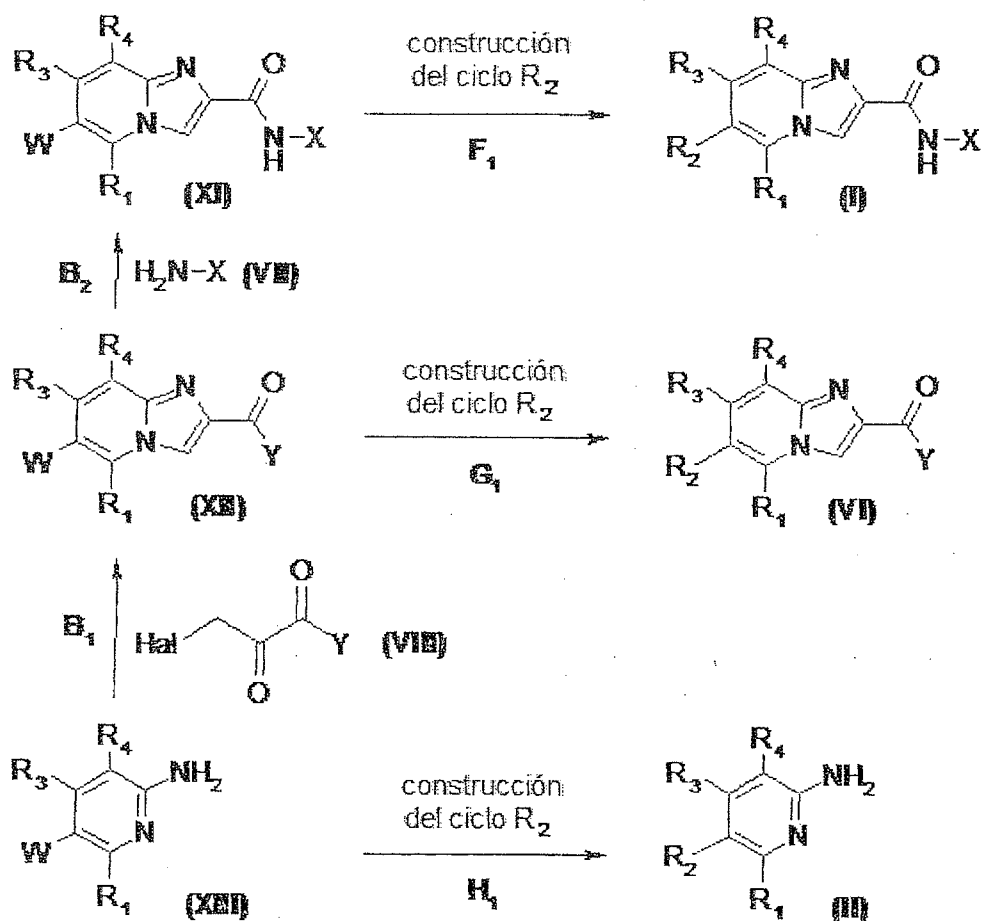
- para las reacciones de tipo Hiyama: T. Hiyama *et al.*, *Top. Curr. Chem.*, 2002, 219, 61 (2002),

- para las reacciones de tipo Negishi: E. Negishi *et al.*, *Chem. Rev.*, **103**, 1979 (2003),

- para las reacciones de tipo Bellina: M. Miura *et al.*, *Chem. Lett.*, 200 (2007).

Es posible igualmente para efectuar el acoplamiento formar como intermedios, pero sin aislarles, derivados organometálicos tales como los derivados cínquicos.

Según la invención, se pueden preparar asimismo los compuestos de fórmula general (I), (VI) y (II) según los procedimientos descritos en el esquema 2.



Esquema 2

Esta ruta de síntesis consiste en la conversión de un compuesto de fórmulas generales (XI), (XII) o (XIII), en las que R₁, R₃, R₄, X e Y se definen como anteriormente y W representa un grupo precursor que permite la construcción del heterociclo de fórmula R₂, según los métodos conocidos por el experto en la materia.

A título de ejemplo, W puede representar:

- un grupo 2-halógeno-acilo tal como bromoacetilo ó 1-halo-2-oxo-alquilo tal como 1-bromo-2-oxo-etilo que puede convertirse, por ejemplo, en grupo tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo por tratamiento con derivados de tiourea, de tioamida, de guanidina, de urea o de amida,
- un grupo alquinilo, tal como etinilo que puede convertirse en grupo 1,2,3-triazol-4-ilo,
- un grupo acilo, tal como formilo, que se puede convertir, por ejemplo, en un grupo 1,3-dioxolanil-2 u oxazolilo
- un grupo ciano, que se puede convertir, por ejemplo, en un grupo dihidroimidazolil(2) o 1,3,4-triazol-2-ilo.

Los compuestos de fórmula general (XI) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XII) en las condiciones descritas para la preparación de los compuestos (I) a partir de los derivados de los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos de fórmula (VI) mediante las transformaciones B₂.

5 Los derivados de los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos de fórmula general (XII) se pueden obtener a partir de las amino-piridinas de fórmula (XIII) en las condiciones descritas para la conversión de las amino-piridinas de fórmula (II) en compuestos de fórmula general (I) mediante la transformación A₂.

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

- a) una reacción de esterificación o de amidación de la función ácido,
- 15 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 la función alcohol en función aldehído o cetona,
- f) una reacción de reducción de las funciones aldehído o cetona en función alcohol por
- 20 reducción o acción de un organometálico, tal como un organomagnesiano,
- g) una reacción de transformación del radical nitrilo en función aldehído,
- h) una reacción de transformación del radical nitrilo en función cetona,
- i) una reacción de oxidación de la función alqueno en función aldehído o cetona,
- j) una reacción de acoplamiento catalítico de un derivado organometálico tal como un
- 25 derivado de boro, de estaño o de silicio con un derivado halogenado para introducir un sustituyente alquilo, alqueno, alquinos o arilo,
- 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 protección de las funciones reactivas,
- 30 m) una reacción de eliminación de grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,
- n) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
- o) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en enantiómeros,

obteniéndose dichos productos de fórmula (I) de este modo, dado el caso, en todas las formas isómeras posibles: racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

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

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

Ejemplo 1: 6-(6-aminopiridin-2-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)

En un tubo de microondas se cargan 276 mg de 6-trimetilestannil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (compuesto intermedio 18), 476 mg de 6-bromo-2-aminopiridina, 111 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 4 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta 45 minutos en el aparato de microondas regulado a 150°C, después se enfría y se vierte en diclorometano. La fracción insoluble se filtra, después se recoge hasta la disolución en un gran volumen de mezcla de metanol, diclorometano y acetato de etilo. La solución se evapora en presencia de sílice y el producto en bruto así depositado sobre sílice se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo mediante una mezcla 90/10 de diclorometano y metanol amoniacal. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se disgrega con pentano, después se filtra para dar 108 mg de 6-(6-aminopiridin-2-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido en bruto.

Este producto se disuelve en dioxano en ebullición y se añaden a la disolución caliente 150 µl de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. El precipitado se escurre y se enjuaga con pentano, después se seca para dar 130 mg de clorhidrato (2:1) de 6-(6-aminopiridin-2-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido gris.

Ejemplo 2: 6-(1*H*-imidazol-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

2.1: 6-(1-bencil-imidazol-4-il)-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una solución de 405 mg de (1-bencil-imidazol-4-il)tributylestannano en 25 ml de tolueno, se añaden 300 mg de 6-yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (compuesto intermedio 17) y 48 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción se calienta 3,5 horas a reflujo, a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en diclorometano y se lava dos veces con una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio. La fase orgánica se seca y se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo se concentra con diclorometano para dar 220 mg de 6-(1-bencil-imidazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 5,26 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 7,68 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,91 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,38 (ddd, J=4,9, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 9,78 (s, 1H).

Espectro de masas (IE): m/z= 395 [M]⁺.

2.2: 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Una mezcla de 10 ml de etanol, 5 ml de diclorometano, 220 mg de 6-(1-bencil-imidazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 50 mg de paladio al 10% en carbón y 6,8 ml de ciclohexeno se calienta 10 minutos en el aparato de microondas regulado a 150°C y de nuevo 2 veces 10 minutos a 150°C después de la ayuda de 20 mg de paladio sobre carbón y 2 ml de ciclohexeno. La mezcla de reacción se filtra, la fracción insoluble se lava con etanol y los filtrados reunidos se concentran a sequedad en presencia de sílice. El producto en bruto así depositado sobre sílice se cromatografía sobre un cartucho de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano y de metanol (95/5, después 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad a presión reducida para dar 13 mg de 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido blanco desvaído.

Ejemplo 3: *N*,6-di(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una mezcla de 280 mg de ácido 6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico (compuesto intermedio 2) 239 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 667 mg de hexafluorofosfato de 1-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) y 600 µl de diisopropiletilaminana en 2 ml de *N,N* dimetilformamida se añaden 165 mg de 2-piridilamina. Se agita la mezcla de reacción a 20°C durante 16 horas y seguidamente se filtra. La parte insoluble se lava con agua y después se recoge con

diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con metanol para proporcionar 70 mg de *N*,6-di(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

5 **Ejemplo 4: *N*-(piridin-2-il)-6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

En un tubo de microondas, se cargan 0,55 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio y 3 ml de dimetoxi-1,2-etano, acto seguido se desgasifican con argón 200 mg de 6-yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (producto
10 intermedio 17), 84 mg de ácido 3-tiofeno-bórico y 39 mg de dicloro bis(trifenilfosfina)paladio(II). La mezcla de reacción se calienta 20 minutos en el aparato de microondas regulado a 120°C, después se diluye en una mezcla de acetato de etilo y agua y se concentra. El residuo se recoge en una mezcla de éter etílico y agua. El sólido se lava sucesivamente con agua (2 veces), éter (2 veces), con una mezcla de 2 ml de metanol y 5 ml
15 de éter, después con isopropanol (2 veces) y por último con metanol. El producto en bruto así obtenido que está contaminado por alrededor del 7% de 6-yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida inalterada, se recicla en condiciones similares para conseguir la conversión (mezcla de 0,22 ml de carbonato de potasio 2 M, 3 ml de dimetoxi-1,2-etano, 28 mg de ácido 3-tiofeno-bórico y 30 mg de dicloro bis(trifenilfosfina)paladio(II)
20 calentado 10 minutos en el microondas a 100°C). El sólido obtenido después de la evaporación de la mezcla de reacción se lava sucesivamente con agua (2 veces), metanol (2 veces), éter y por último con pentano y se seca para dar 103 mg de *N*-(piridin-2-il)-6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido gris claro.

25 **Ejemplo 5: *N*-(isoxazol-4-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

Se añaden 68 mg de isoxazol-4-il-amina a una suspensión de 65 mg de ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico (producto intermedio 2) y 104 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 2 ml de piridina anhidra, bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a una temperatura de 50°C y
30 seguidamente se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se recoge con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad a presión reducida para dar 49 mg de *N*-(isoxazol-4-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido beige.

Ejemplos 6 a 23: Acoplamiento de ácidos 6-(heterocicilil)imidazo[1,2-

a]piridina-2-carboxílicos con aínas heteroaromáticas

Los compuestos de los ejemplos 6 a 23 se obtienen por acoplamiento de los ácidos 6-(heterociclil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílicos (productos intermedios 1 a 14) con las aínas heteroaromáticas apropiadas según el modo operativo del ejemplo 5. Si esto es necesario, el producto obtenido puede volver a purificarse por cromatografía en columna de sílice.

Ejemplo 24: 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

24.1: 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Este compuesto se obtiene por acoplamiento del ácido 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico con la isoxazol-3-ilamina según el modo operativo del ejemplo 5.

24.2: 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una solución de 137 mg de 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 3 ml de etanol, se añaden 3 ml de una solución acuosa de 4 N de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 16 horas, después se trata con una solución acuosa 2 N de carbonato sódico hasta alcanzar un pH de 8-9. El residuo obtenido tras la evaporación a presión reducida se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de diclorometano y de metanol (de 96/4 a 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad a presión reducida para dar 13 mg de 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido beige.

Ejemplos 25: 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

25.1: 6-(6-([(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Este compuesto se obtiene por acoplamiento del ácido 6-(6-([(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico con la tiazol-2-il-amina según el modo operativo del ejemplo 5.

25.2: 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 124 mg de 6-(6-([(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 0,5 ml de dioxano enfriada a 0°C, se añaden 1,5 ml de una solución acuosa 4 N de ácido

clorhídrico. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 3 horas y seguidamente se concentra a sequedad. El sólido se lava con 5 ml de éter etílico, se recoge con 20 ml de diclorometano que se evapora a presión reducida (3 veces), después se lava de nuevo con 5 ml de éter etílico y se seca para dar 114 mg de 6-(6-aminopiridin-2-il)-N-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido blanco.

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

	Producto	intermedio	1:	Ácido	6-(6-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
--	----------	------------	----	-------	---

10 1.1: 6-(6-aminopiridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican al vacío 350 mg de 2-amino-6-bromopiridina, 750 mg de ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-a]piridin-6-bórico y 57 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio, poniéndose seguidamente en suspensión, bajo argón, en 20 ml de dioxano desgasificado. Después de añadir 2 ml de disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio, se desgasifica la mezcla a vacío, se pone a continuación bajo argón y se calienta durante 5 horas a una temperatura de 90°C, se enfría seguidamente y se diluye y se agita en una mezcla de 50 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. Se cromatografía el residuo en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano. Se juntan las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a presión reducida, para dar lugar a 446 mg de 6-(6-aminopiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, en ppm): 9,13 (dd, J = 1,0, 1,6 1H), 8,61 (d, J = 0,7, 1H), 7,94 (dd, J = 1,8, 9,6, 1H), 7,65 (d, J = 9,6, 1H), 7,50 (t, J = 8,1, 1H), 7,07 (d, J = 7,0, 1H), 6,48 (dd, J = 0,3, 8,1, 1H), 6,08 (s ancho, 2H), 4,33 (q, J = 7,1, 2H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 283 [M+H]⁺.

1.2: 6-(6-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo y 6-(6-{bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

Se añaden 1,14 ml de dicarbonato de dtercbutilo a una suspensión de 700 mg de 6-(6-aminopiridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo y 25 mg de 4-dimetilamino-piridina en 5 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 25°C durante 16 horas y seguidamente se concentra. Se cromatografía el

residuo en sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano (de 50/50 a 100/0) para obtener 370 mg de 6-(6-{bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, en ppm): 9,23 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06,-7,98 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,7, 1H), 7,76 (d, J = 9,6, 1H), 7,43 (d, J = 7,8, 1H), 4,33 (q, J = 7,0, 2H), 1,43 (s, 18H), 1,34 (t, J = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 483 [M+H]⁺
y 163 mg de 6-(6-{[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, en ppm): 9,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,8, 1H), 7,70 (d, J = 9,6, 1H), 7,38 (d, J = 7,9, 1H), 4,31 (q, J = 7,0, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 383 [M+H]⁺.

1.3: Ácido 6-(6-{[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Se añaden 0,9 ml de una disolución acuosa 2 M de litina a una disolución de 292 mg de 6-(6-{bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en 4,73 ml de mezcla 50:1 de tetrahidrofurano y metanol. Se agita la mezcla de reacción durante 7 horas a 25°C y se trata seguidamente con ácido clorhídrico 2 N, gota a gota a 0°C, hasta alcanzar un pH de 3. Después de 20 minutos se decanta y el precipitado formado se lava con agua (20 ml) y éter dietílico (20 ml), secándose seguidamente a presión reducida para dar lugar a 195 mg de ácido 6-(6-{[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido beige.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, en ppm): 13,5-12,0 (ancha, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 1,5, 9,6 1H), 7,88 (ap, t, J = 8,0, 7,8, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,73 (d, J = 9,6, 1H), 7,62 (d, J = 7,5, 1H), 1,50 (s, 9H).

Producto intermedio 2: Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

2.1: 6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,18 g de carbonato de cesio, 25 ml de dioxano, 9,3 ml de agua, 500 mg de 2-yodopiridina, 89 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y 848 mg de hidrobromuro (1:1) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo se calienta 2 horas a 110°C, después se concentra

parcialmente y se diluye con diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y ciclohexano (80/20). Se juntan las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a presión reducida, para dar lugar a 317 mg de 6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite marrón.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , en ppm): 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 4,33 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,42 (ddd, $J=7,5, 5,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,85 - 8,02 (m, 2H), 8,07 (dd, $J=9,3, 2,0$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,70 (d ancho, $J=5,5$ Hz, 1H), 9,36 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2: Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Se saponifican 317 mg de 6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 280 mg de ácido 6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido rosado pastoso.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , en ppm): 7,47 (m, 1H), 7,83 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,99 (dt, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,31 (d ancho, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,73 (m, 2 H), 9,52 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 3: Ácido 6-(1-trifenilmetil-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

3.1: 6-(1-trifenilmetil-1H-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican a vacío 873 mg de 4-yodo-1-trifenilmetil-imidazol, 750 mg de ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-bórico, 23 mg de acetato de paladio y 70 mg de (2-bifenil)diclohexilfosfina y se ponen a continuación en suspensión, bajo argón, en una mezcla desgasificada de 15 ml de tolueno, 5 ml de agua y 5 ml de N-metilpirrolidona. Después de añadir 950 mg de fosfato de potasio, se desgasifica la mezcla a vacío, se pone a continuación bajo argón y se calienta durante 15 minutos a una temperatura de 100°C en microondas, se enfría seguidamente y se diluye y se agita en una mezcla de 50 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. Se cromatografía el residuo en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano. Se juntan las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a

presión reducida, para dar lugar a 508 mg de 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, en ppm): 8,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 9H), 7,20-7,17 (m, 6H), 4,31-4,27 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 3H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 499 [M+H]⁺.

3.2: Ácido 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Se saponifican 500 mg de 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 346 mg de ácido 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, en ppm): 9,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,5, 1H), 7,59-7,56 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 9H), 7,20-7,17 (m, 6H). No se observa el protón intercambiable.

Espectro de masas (APCI): m/z = 471 [M+H]⁺.

Producto intermedio 4: Ácido 6-(2-{[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

4.1: 6-(2-{[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

465 mg de 4-yodotiazol-2-ilcarbamato de tert-butilo, 434 mg de ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-bórico y 104 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio se desgasifican al vacío. Después de añadir 10 ml de tetrahidrofurano desgasificado y 0,66 ml de disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio, se calienta la mezcla de reacción 2 horas a 100°C, seguidamente se enfría, se diluye en diclorometano y se lava con una disolución semisaturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. Se cromatografía el residuo en sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano: metanol (99:1 a 99:2). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad a presión reducida. El sólido obtenido se lava mediante 5 ml de éter dietílico para dar 125 mg de 6-(2-{[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco desvaído.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 11,65 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 4,32 (q, J = 7,1, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 389 [M+H]^+$.

4.2: Ácido 6-(2-([(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino)-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

Se saponifican 125 mg de 6-[2-([(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino)-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar 90 mg de ácido 6-(2-([(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino)-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido pardo.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , en ppm): 11,66 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 361 [M+H]^+$.

Producto intermedio 5: Ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

5.1 6-[1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican a vacío 100 mg de 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo, 135 mg de ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-bórico y 18 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y se ponen a continuación en suspensión, bajo argón, en una mezcla desgasificada de 1,5 ml de 1,2-dimetoxietano, 1,5 ml de etanol y 316 μ l de disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas y seguidamente se enfría, se diluye y se agita con una mezcla de 5 ml de disolución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio y 5 ml de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida. Se cromatografía el residuo en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (50/50). Se juntan las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a presión reducida, para dar lugar a 121 mg de 6-[1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 8,76 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,9, 9,7$ 1H), 7,59 (d, $J = 9,7$ 1H), 7,37 (s ancho, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,33 (q, $J = 6,9, 2H$), 1,61-1,50 (m, 3H), 1,33 (t, $J = 6,9, 3H$), 1,10-1,03 (m, 18H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 412 [M+H]^+$.

5.2: Hidrocloruro (1,1) del ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

Se saponifican 292 mg de 6-[1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 140 mg de hidrocloreuro (1:1) del ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

5 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 11,07 (s ancho, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 1,3, 9,5, 1H), 7,59 (d, J = 9,5, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,46 (s, 1H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 228 [M+H]⁺.

10 **Producto intermedio 6: Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico**

6.1: 6-(1*H*-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 5 (etapa 5.1), reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-bórico por el ácido pirazol-3-bórico.

15 Espectro de RMN ¹H (MeOD-d₄, δ en ppm): 8,89 (t, J = 1,2 y 2,4, 1H), 8,45 (d, J = 0,6, 1H), 7,89 (d, J = 9,0, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 7,67 (d, J = 9,5, 1H), 6,77 (d, J = 2,4, 1H), 4,42 (q, J = 7,1, 2H), 1,43 (t, J = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 257 [M+H]⁺.

6.2: Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

20 Se saponifican 128 mg de 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 113 mg de ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.

25 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 13,50-12,50 (s ancho, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,63 (d, J = 9,4, 1H), 6,74 (s, 1H).

Producto intermedio 7: Ácido 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

7.1: 6-(1*H*-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

30 Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del producto intermedio 5 (etapa 5.1) sustituyendo el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-bórico por el ácido-pirazol-4-bórico y calentando a 90°C bajo microondas durante 37 minutos.

910

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 13,10 (s ancho, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (s ancho, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 4,31 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$, 3H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 7.2: Ácido 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Se saponifican 128 mg de 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 60 mg de ácido 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.

10 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 14,0-12,0 (s ancho, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,64 (s, 2H).

15 **Producto intermedio 8: Ácido 6-(furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico**

8.1: 6-furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 5 (etapa 5.1), sustituyendo el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-bórico por el ácido furan-2-bórico.

20 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 8,78 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,8$, 9,6, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 3,4$, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,8$, 3,4, 1H), 4,42 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,42 (t, $J = 7,1$, 3H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8.2: Ácido 6-furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

25 384 mg de 6-furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo se saponifican en condiciones análogas las descritas para la preparación del producto intermedio 1 (etapa 1.3) para dar 256 mg de ácido 6-furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 1,7$, 9,5, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 3,4$, 1H), 6,60 (dd, $J = 1,8$, 3,4, 1H).

Producto intermedio 9: Ácido 6-(furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

9.1: 6-furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la
5 preparación del Producto intermedio 5 (etapa 5.1), reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-bórico por el ácido furan-3-bórico.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 8,86 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,31 (q, J = 7,1, 2H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 257 [M+H]⁺.

10 9.2: Ácido 6-furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

384 mg de 6-furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo se saponifican en condiciones análogas las descritas para la preparación del producto intermedio 1 (etapa 1.3) para dar 287 mg de ácido 6-furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico.

15 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 229 [M+H]⁺.

Producto intermedio 10: Ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

10.1: 6-(5-formilfuran-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

20 Se desgasifican a vacío 2 g de 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo, 1,42 g de ácido 5-formil-furan-2-bórico y 231 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio y se ponen a continuación en suspensión, bajo argón, en una mezcla desgasificada de 30 ml de dioxano y 9,4 ml de una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 90 °C durante 5 horas,
25 se agita a continuación 16 horas a una temperatura de 20 °C y se concentra a sequedad. Se cromatografía el residuo en sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (90/10), con acetato de etilo y a continuación con una mezcla (99/1) de acetato de etilo y metanol. Se juntan las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a presión reducida, para dar lugar a 884 mg de 6-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2-
30 *a*]piridin-2-carboxilato de etilo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 9,64 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,72 (d, J = 3,8, 1H), 7,37 (d, J = 3,8, 1H), 4,33 (q, J = 7,0, 2H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 285 [M+H]^+$.

10.2: 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo

Se añaden 123 mg de borohidruro sódico a una suspensión de 770 mg de 6-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo en 15 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 25°C durante 90 minutos y a continuación se diluye y se agita con 10 ml de diclorometano y 3 ml de una disolución acuosa semisaturada de carbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se cromatografía el residuo en sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad a presión reducida. Se tritura el sólido obtenido en 5 ml de diclorometano, se filtra y se seca, para dar lugar a 403 mg de 6-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 3,3$, 1H), 6,45 (d, $J = 3,3$, 1H), 5,30 (t, $J = 5,3$, 1H), 4,47 (d, $J = 5,6$, 2H), 4,32 (q; $J = 7,1$, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$, 3H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 287 [M+H]^+$.

10.3: Ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxílico

Se saponifican 400 mg de 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 346 mg de ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 9,06 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,5$, 1H), 7,82 (d, $J = 9,5$, 1H), 7,09 (d, $J = 3,3$, 1H), 6,49 (d, $J = 3,2$, 1H), 4,49 (s, 2H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 259 [M+H]^+$.

25 **Producto intermedio 11: Ácido 6-(tiofen-3-il)-imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxílico**

11.1: 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2- α]piridina-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 5 (etapa 5.1), sustituyendo el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-bórico por el ácido tiofen-3-bórico (catalizador: dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio).

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , en ppm): 1,34 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 4,32 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,56 (dd, $J=5,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J=5,0$, 3,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=9,8$, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=3,0$, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 273 $[M+H]^+$.

11.2: Ácido 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

Se saponifican 310 mg de 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del producto intermedio 1 (etapa 1.3) para dar 250 mg de ácido 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,57 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J=5,4$, 2,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, $J=9,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d ancho, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,99 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 245 $[M+H]^+$.

10 **Producto intermedio 12: Ácido 6-(oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico**

12.1: 6-(oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican al vacío 1 g de 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo, 350 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 360 mg de cloruro de litio, poniéndose seguidamente en suspensión, bajo argón, en 15 ml de dioxano desgasificado. Después de añadir 5 g de 2-(tri-*n*-butilestannil)oxazol, la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 3,5 horas y a continuación se enfría, se diluye y agita con una mezcla de 100 ml de disolución acuosa de fluoruro de potasio 1 M y 200 ml de acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con 200 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida. Se cromatografía el residuo en sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano (de 80/20 a 100/0). Se juntan las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a presión reducida, para dar lugar a 530 mg de 6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un producto amarillo.

25 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 9,30 (d, $J = 0,8$, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,7$, 9,5, 1H), 7,79 (d, $J = 9,5$, 1H), 7,44 (d, $J = 0,6$, 1H), 4,33 (q, $J = 7,0$, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 258 [M+H]^+$.

12.2: Ácido 6-(oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

30 Se saponifican 512 mg de 6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 365 mg de ácido 6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 9,41 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 1,5, 9,5$, 1H), 7,86 (d, $J = 9,5$, 1H), 7,48 (s, 1H).

Producto intermedio 13: Ácido 6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

5 13.1: 6-[etoxi(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Se añaden 470 mg de etanotiolato de sodio a una disolución de 1 g de 6-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo (*J. Med. Chem.* (1998), 41(22), 4317) en una mezcla de 15 ml de etanol y 10 ml de diclorometano enfriada a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a una temperatura de 25°C, se filtra y el
10 filtrado se evapora a sequedad. Se cromatografía el residuo en sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2) para dar lugar a 625 mg de 6-[etoxi(imino)-metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo claro.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 9,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 4,33 (q, $J = 7,1$, 4H), 1,34 (t = 7,2, 6H).

15 Espectro de masas (APCI): $m/z = 262$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

13.2: 6-[hidrazino(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se añaden 0,2 ml de hidrato de hidrazina, gota a gota y a una temperatura de 0-5°C, a una disolución de 625 mg de 6-[etoxi(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en 12 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas, se añaden a continuación
20 73 μl de hidrato de hidrazina y se agita 2 horas más, dejando subir la temperatura a 25°C. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida y se seca el residuo, para dar lugar a 600 mg de 6-[hidrazino(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo, que se utiliza sin otra purificación en la continuación de la síntesis.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 8,77 (s ancho, 1H), 8,49 (s, 1H),
25 7,70 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 9,6$, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,15 (s ancho, 2H), 4,33 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,32 (t = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 248$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

13.3: 6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se calienta durante 20 horas a una temperatura de 85°C una suspensión de 580
30 mg de 6-[hidrazino(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en 6 ml de ácido fórmico. La mezcla de reacción se concentra a menos del 20% de su volumen inicial y se diluye con 20 ml de agua. Se añade, a una temperatura de 0-5°C, carbonato de sodio sólido hasta alcanzar un pH 8-9. Se decanta el precipitado y a continuación se purifica

mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2) para dar lugar a 320 mg de: 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 14,5-14,0 (s ancho, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s ancho, 1H), 7,94 (dd, J = 9,5, 1,5, 1H), 7,73 (d, J = 9,5, 1H), 4,33 (q, J = 7,0, 2H), 1,33 (t = 7,0, 3H)

Espectro de masas (APCI): m/z = 258 [M+H]⁺.

13.4: Ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Se saponifican 320 mg de 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 238 mg de ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco desvaído.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 14,5-14,2 (s ancho, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 2H), 7,91 (d, J = 9,1, 1H), 7,73 (d, J = 9,6, 1H).

15 Producto intermedio 14: Ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

14.1: 6-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se desgasifica a vacío una mezcla de 4 g de 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo, 2,63 ml de etinil-trimetilsilano y 888 mg de dicloro-bis(trifenilfosfina)-paladio. Se añaden 240 mg de N,N-dimetilformamida desgasificada y 3,52 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se desgasifica bajo argón, se agita a continuación a una temperatura de 50°C durante 50 horas y seguidamente se enfría y se diluye con 20 ml de agua. Se decanta el precipitado, se lava con 5 ml de agua y a continuación se cromatografía en sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexano (de 50/50 a 90/10). Se juntan las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a presión reducida, para dar lugar a 3,6 g de 6-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco roto.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,36 (d, J = 9,5, 1H), 7,07 (dd, J = 9,5, 1,7, 1H), 4,07 (q, J = 7,1, 2H), 1,08 (t, J = 7,1, 3H), 0,01 (s, 9H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 287 [M+H]⁺.

14.2: 6-etinilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

9+

Se añaden gota a gota 1,58 ml de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a una disolución de 500 mg de 6-[(trimetilsilil)etnil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, enfriada a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se añaden a continuación 5 ml de agua y se extrae 3 veces con 20 ml de diclorometano. El producto se purifica mediante cromatografía en sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexano (de 1/3 a 1/1). Se juntan las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a presión reducida, para dar lugar a 280 mg de 6-etnilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 8,86 (d, J = 1,0, 1H), 8,50 (d, J = 0,6, 1H), 7,63 (d, J = 9,4, 1H), 7,37 (d, J = 1,7, 9,4, 1H), 4,32 (m, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 215 [M+H]⁺.

14.3: 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se añaden 9,8 mg de yoduro cuproso a una disolución de 220 mg de 6-etnilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo y 0,21 ml de azidotrimetilsilano en 4 ml de una mezcla (9/1) de N,N-dimetilformamida y metanol. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a una temperatura de 100°C y seguidamente se diluye con 4 ml de diclorometano, filtrándose a continuación sobre alúmina y concentrándose a sequedad. Se cromatografía el residuo en sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (97/3). Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado y se concentran a sequedad a presión reducida para dar lugar a 125 mg de: 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco roto.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 15,5-15,0 (s ancho, 1H), 9,14 (dd, J = 1,1, 1,5, 1H), 8,60 (d, J = 0,5, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 7,82 (dd, J = 1,7, 9,5, 1H), 7,75 (d, J = 9,5, 1H), 4,33 (q, J = 7,1, 2H), 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 258 [M+H]⁺.

14.4: Ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Se saponifican 125 mg de 6-(1*H*-1,2,3-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del Producto intermedio 1 (etapa 1.3), para dar lugar a 72 mg de ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 16,0-15,0 (s ancho, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 7,96 (dd, J = 1,4, 9,5, 1H), 7,80 (d, J = 9,5, 1H).

Producto intermedio 15: 6-yodo-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Se añaden 175 mg de isoxazol-4-il-amina a una suspensión de 200 mg de ácido 6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico y 266 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 1 ml de piridina anhidra. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a una temperatura de 50°C y seguidamente se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se recoge con 10 ml de una mezcla de cloroformo y agua (1/1). Se disgrega el sólido con 3 ml de agua, se escurre y se lava con 3 ml de agua, después con 3 ml de éter etílico y se seca para dar 280 mg de 6-yodo-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido beige.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 10,93 (s ancho, 1H), 9,24 (s ancho, 1H), 9,02 (s ancho, 1H), 8,81 (s ancho, 1H), 8,43 (s ancho, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 258 [M+H]⁺.

Producto intermedio 16: 6-yodo-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del producto intermedio 15 sustituyendo el isoxazol-4-il-amina por la tiazol-2-ilamina.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 11,95 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,30 (d, 3,4H, s, 1H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 371 [M+H]⁺.

Producto intermedio 17: 6-yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida

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

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,19 (dd, $J = 5,0$ y $8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,0$ y $9,5$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 2,0$ y $8,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 2,0$ y $5,0$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,01 (s ancho, 1H), 9,79 (s, 1H).

Espectro de masas (IC): m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Producto intermedio 18: 6-trimetilestannil-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

A una suspensión de 300 mg de 6-yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 16 ml de tolueno se añaden 423 μl de hexametildiestannano y 50 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción se calienta 2 h a reflujo, después se
10 agita 16 h a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla (1/1) de diclorometano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad a presión reducida y el residuo se espesa con un poco de diclorometano, de pentano y de éter etílico para dar 276 mg de 6-trimetilestannil-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido de color crudo.
15

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 0,37 (m, 9H), 7,19 (dd ancho, $J = 5,0$ y $8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d ancho, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,39 (d ancho, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,53 (m, 2H), 9,80 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Producto intermedio 19: Hidrobromuro (1:1) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo**

A una disolución de 4 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en 40 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden 4,26 g de 3-bromo-2-oxo-propionato de etilo. La mezcla de reacción se agita 40 horas a 20°C . El precipitado se filtra con succión, se
25 lava con un poco de 1,2-dimetoxietano y de pentano, se recoge en 50 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. El aceite obtenido se redissuelve en éter etílico y la disolución se concentra a presión reducida. El sólido se escurre y se lava mediante un poco de éter etílico para dar 3,78 g de hidrobromuro (1:1) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco.
30

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 1,27 - 1,38 (m, 15H), 4,36 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

Espectro de masas (IE): m/z 316 $[\text{M}]^+$, 244 $[\text{M} - \text{CO}_2\text{Et} + \text{H}]^+$.

Producto intermedio 20: Ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-bórico

A una disolución de 2,5 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en 50 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden 2,14 ml de 3-bromo-2-oxo-propionato de etilo. La mezcla de reacción se agita 3,5 horas a 25°C, después se añaden 50 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 16 horas. El medio de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El resto se pone en suspensión en 100 ml de agua a 0°C y se trata agitando vigorosamente con carbonato sódico sólido hasta alcanzar un pH de 8-9. El precipitado obtenido se escurre y se lava con 100 ml de agua a 0°C, a continuación se disuelve en 150 ml de metanol. La solución se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra y se seca al vacío para dar 2,36 g de ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-bórico en forma de un sólido crema.

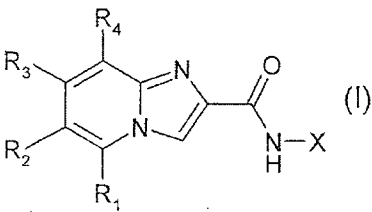
Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm): 8,82 (d, J = 0,9, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 2H) 7,61 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,32 (m, 3H)

Espectro de masas (APCI): m/z = 235 [M+H]⁺.

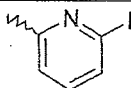
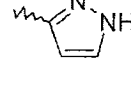
Las tablas que siguen ilustran las estructuras químicas (tabla 1) y las características espectroscópicas (tabla 2) de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

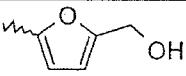
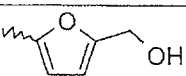
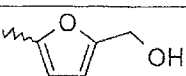
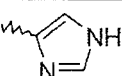
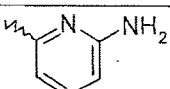
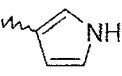
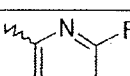
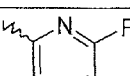
En estas tablas,- « 2 HCl » significa hidrocloreuro (2 :1); « TFA » significa trifluoroacetato (1 :1); « - » significa que el compuesto se presenta en forma de base.

Tabla 1

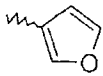
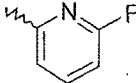
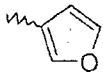
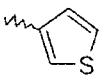
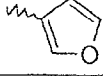
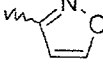
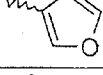
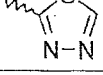
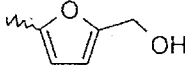
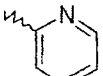
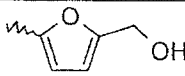
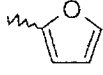
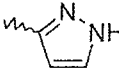
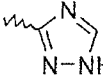
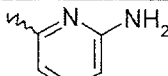
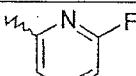
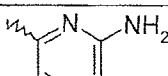
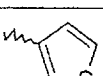
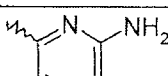
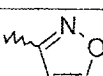
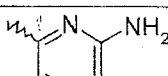
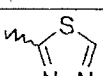
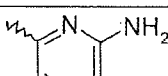
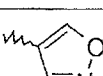
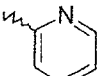
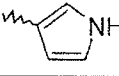
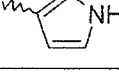
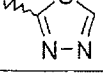
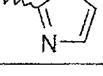


Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
1	H		H	H		2HCl
2	H		H	H		-

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
3	H		H	H		-
4	H		H	H		-
5	H		H	H		-
6	H		H	H		-
7	H		H	H		-
8	H		H	H		-
9	H		H	H		-
10	H		H	H		-
11	H		H	H		-
12	H		H	H		-
13	H		H	H		-
14	H		H	H		-
15	H		H	H		-
16	H		H	H		-
17	H		H	H		-
18	H		H	H		-

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
19	H		H	H		-
20	H		H	H		-
21	H		H	H		-
22	H		H	H		-
23	H		H	H		-
24	H		H	H		-
25	H		H	H		-
26	H		H	H		-
27	H		H	H		-
28	H		H	H		-
29	H		H	H		-
30	H		H	H		-
31	H		H	H		-
32	H		H	H		-
33	H		H	H		-
34	H		H	H		-
35	H		H	H		-

103

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
36	H		H	H		-
37	H		H	H		-
38	H		H	H		-
39	H		H	H		-
40	H		H	H		-
41	H		H	H		-
42	H		H	H		-
43	H		H	H		-
44	H		H	H		2HCl
45	H		H	H		2HCl
46	H		H	H		2HCl
47	H		H	H		2HCl
48	H		H	H		2HCl
49	H		H	H		TFA
50	H		H	H		-
51	H		H	H		-
52	H		H	H		-

164

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal
S3	H		H	H		-
S4	H		H	H		-
S5	H		H	H		TFA
S6	H		H	H		TFA
S7	H		H	H		-
S8	H		H	H		TFA
S9	H		H	H		-
60	H		H	H		TFA
61	H		H	H		-
62	H		H	H		-
63	H		H	H		TFA
64	H		H	H		-
65	H		H	H		-
66	H		H	H		-
67	H		H	H		-
68	H		H	H		-

Tabla 2

Ej Caracterizaciones

Ej	Caracterizaciones
1	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 6,90 (m ancho, 1H), de 7,30 a 7,39 (m, 2H), de 7,84 a 8,00 (m, 4H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,28 (s ancho, 1H), 10,25 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 331 [M+H] ⁺ .
2	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 7,09 (m, 1H), de 7,64 a 7,95 (m, 5H), 8,26 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,3 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 [M+H] ⁺ , m/z 303 [M-H] ⁻ .
3	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 7,20 (ddd, J=7,3, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J=7,3, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dt, J=9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,02 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=9,6, 1,8 Hz, 1H), 8,26 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,39 (ddd, J=4,9, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,43 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 316 [M+H] ⁺ .
4	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 7,19 (dd ancho, J=7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 7,82 - 7,92 (m, 2H), 8,01 (d ancho, J=3,4 Hz, 1H), 8,25 (d ancho, J=8,5 Hz, 1H), 8,39 (d ancho, J=4,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,05 (s ancho, 1H), 9,82 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 321 [M+H] ⁺ .
5	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 7,43 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (dt, J=9,6, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (td, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dt, J=7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J=4,8, 1,9, 1,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,43 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 306 [M+H] ⁺ , m/z 350 [M+HCO ₂ H-H] ⁻ .
6	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 6,95 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,80 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,88 - 8,16 (m, 5H), 8,68 (s, 1H), 8,70 (d ancho, J=5,0 Hz, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 9,80 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 334 [M+H] ⁺ , m/z 378 [M+HCO ₂ H-H] ⁻ .
7	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 7,30 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,55 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,97 (td, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d ancho, J=7,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=9,8, 1,8 Hz, 1H), 8,72 (d ancho, J=4,9 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,44 (s ancho, 1H), 11,91 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺ .
8	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 7,01 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (dt, J=9,6, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (td, J=7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dt, J=7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,70 - 8,73 (m, 2H), 8,84 (d, J=1,7 Hz, 1H), 9,42 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 306 [M+H] ⁺ .
9	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm): 7,41 (m, 1H), 7,77 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,87 - 8,02 (m, 2H), 8,11 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,70 (d ancho, J=4,9 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,36 (s ancho, 1H), 11,90 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 [M+H] ⁺ .

Ej	Caracterizaciones
10	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,64 (s ancho, 1H), 7,42 (ddd, $J=7,6$, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,77 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J=7,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (d ancho, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J=9,5$, 1,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,71 (d ancho, $J=4,8$ Hz, 1H), 9,42 (s ancho, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,46 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
11	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (dd, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=3,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (td, $J=7,9$, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (d ancho, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,71 (d ancho, $J=5,1$ Hz, 1H), 9,42 (s ancho, 1H), 10,83 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,49 (q, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=2,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=2,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,62 (d ancho, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 11,06 (s ancho, 1H), 11,75 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 308 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
13	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): (todas las señales son anchas) 6,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,85 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,86 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
14	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=3,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,74 (d ancho, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=9,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 8,72 (s ancho, 1H), 9,00 (s ancho, 1H), 11,86 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): (todas las señales son anchas) 6,62 (m, 1H), 6,96 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,59 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
16	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,31 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,83 (dt, $J=9,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 9,40 (dd, $J=1,7$, 0,9 Hz, 1H), 11,99 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,00 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,81 (dt, $J=9,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 9,38 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,45 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,79 (dt, $J=9,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,00 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=1,4$ Hz, 2H), 7,82 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,94 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 11,87 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ej	Caracterizaciones
20	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,97 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 2H), 7,82 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,93 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
21	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 4,49 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,69 - 7,83 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 11,84 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
22	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 4,49 (d ancho, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,05 ensanchado (m, 1H), 6,43 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 7,69 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 8,90 (s ancho, 1H), 10,49 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
23	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 4,48 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,30 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,68 (dt, $J=9,5$, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,59 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,89 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 323 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
24	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,01 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,66 (dt, $J=9,5$, 0,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=1,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (t, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,64 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,99 (dd, $J=1,7$, 0,9 Hz, 1H), 10,83 (s ancho, 1H), 12,29 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
25	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,01 (dd, $J=8,8$, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=7,4$, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J=9,5$, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, $J=8,8$, 7,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (m muy ensanchado, 2H), 8,87 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 9,47 (dd, $J=2,0$, 1,0 Hz, 1H), 10,67 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD): m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 335 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
26	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (dd, $J=5,1$, 3,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=3,1$, 1,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 10,71 (s ancho, 1H), 11,04 (m ensanchado, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J=7,4$, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,73-7,92 (m, 4H), 8,25 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,38 (ddd, $J=4,9$, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 9,79 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (ddd, $J=7,8$, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=3,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (q, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,14 (ddd, $J=8,1$, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 9,89 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ej	Caracterizaciones
29	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 3,65 (dd, $J=3,5$, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, $J=3,5$, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=5,1$, 3,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=9,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=3,3$, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 10,78 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$
30	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,01 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=3,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,83 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 10,90 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$
31	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,08 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,69-7,86 (m, 3H), 8,77 (s, 1H), 9,01 (s ancho, 1H), 9,24 (s ancho, 1H), 12,47-12,80 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$
32	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,17-7,23 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,82-7,96 (m, 3H), 8,24 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H), 8,37-8,41 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,37 (s ancho, 1H), 9,83 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$
33	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,95 (dd, $J=7,9$, 2,3 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,84 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,01-8,17 (m, 2H), 8,3-8,33 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,37 (s ancho, 1H), 9,95 (s, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$
34	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,44-7,53 (m, 3H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,9 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,30-8,31 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 10,85 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$
35	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,98 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J=7,3$, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 7,73-7,74 (m, 2H), 7,82 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,25 (dt, $J=8,4$, 0,9 Hz, 1H), 8,3 (s ancho, 1H), 8,39 (ddd, $J=4,9$, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 9,8 (s, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$
36	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,94 (ddd, $J=8,1$, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,82 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,06 (q, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,15 (ddd, $J=8,1$, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,3 (s ancho, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 9,91 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$
37	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,98 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=5,3$, 3,3 Hz, 1H), 7,5 (dd, $J=5,3$, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,78 (dd, $J=3,3$, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,93 (s ancho, 1H), 10,84 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$
38	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,99 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,01 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,82 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,83 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,93 (s ancho, 1H), 10,9 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$
39	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,00 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,82 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,31 (s ancho, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,58 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ej	Caracterizaciones
40	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 4,49 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,30 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,83-7,95 (m, 1H), 8,23 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 9,79 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$
41	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 4,48 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,30 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=5,6$, 3,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=5,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,78 (dd, $J=3,2$, 1,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 10,78 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
42	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,61 (m ensanchado, 1H), 6,66 (dd, $J=3,5$, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d ancho, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,66 (m ensanchado, 1H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,82 (d ancho, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 9,89 (m ensanchado, 1H), 12,47 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$
43	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,46 (dd, $J=5,2$, 3,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=5,2$, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=3,2$, 1,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=9,5$, 1,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,69 (m ensanchado, 1H), 9,31 (s ancho, 1H), 10,81 (s ancho, 1H), 14,27 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$
44	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,82-6,89 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,21 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,50 (m ensanchado, 2H), 7,82-7,98 (m, 3H), 8,02-8,18 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,13 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$
45	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,98 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,76 (m ensanchado, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H), 7,90-8,04 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 11,01 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$
46	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,98 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 8,14 (m ensanchado, 3 H), 8,77 (s, 1H), 8,86 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 11,23 (s, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{HCO}_2\text{H}-\text{H}]^-$
47	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,01 (d ancho, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,28 (d ancho, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,84-8,04 (m, 3H), 8,20 (m ensanchado, 3H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,44 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$
48	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,98 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,88-8,02 (m, 2H), 8,08 (m ensanchado, 3 H), 8,63 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 11,05 (s, 1H) (señales anchas) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{HCO}_2\text{H}-\text{H}]^-$
49	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,51 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,23 (ddd, $J=7,4$, 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,69 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (ddd, $J=8,4$, 7,4, 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dt, $J=8,4$, 1,1 Hz, 1H), 8,41 (ddd, $J=5,0$, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,87 (s ancho, 1H), 10,42 (m ensanchado, 1H), 11,12 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ej	Caracterizaciones
50	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,01 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,61 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 8,83 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 10,81 (s ancho, 1H), 11,05 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$
51	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,49 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,63 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,78 (s ancho, 1H), 9,22 (s, 1H), 11,06 (m ensanchado, 1H), 12,49 (m muy ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$
52	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,59 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=9,5$, 1,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,95-11,16 (m, 2H) (señales anchas) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$
53	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,46 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,58 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=9,7$, 1,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,83 (s ancho, 1H), 11,04 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$
54	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,77 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,79-7,99 (m, 3H), 8,25 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,09 (s ancho, 1H), 9,81 (s ancho, 1H), 13,06 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$
55	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,77 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=5,2$, 3,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=5,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=3,2$, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,10 (s ancho, 1H), 10,81 (s, 1H), 13,03 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$
56	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,81 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=9,6$, 1,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,18 (s ancho, 1H), 11,55-12,61 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$
57	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,77 (s ancho, 1H), 7,01 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,86 (s ancho, 1H), 7,90 (d ancho, $J=9,6$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,83 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 9,09 (s ancho, 1H), 10,89 (s, 1H), 13,05 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$
58	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,79 (d ancho, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,85 (s ancho, 1H), 7,91 (d ancho, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,11 (s ancho, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,36-12,78 (m ensanchado, 1H), 12,97-13,16 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$
59	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm): 6,61 (s, 1H), 6,76 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80-7,94 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,79-10,01 (m ensanchado, 1H), 12,38-12,54 (m ensanchado, 1H), 13,04 (s, 1H), (señales anchas) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$

114

Ej	Caracterizaciones
60	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 6,67 (dd, J=3,4, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=3,4, 0,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,79-7,87 (m, 2H), 7,95 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,01 (s ancho, 1H), 11,09 (m muy ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 295 [M+H] ⁺
61	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 7,46 (m, 1H), 7,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,90-7,97 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,41 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 311 [M+H] ⁺ , m/z 313 [M+H] ⁺
62	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 6,49-6,68 (m ensanchado, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,58-7,74 (m ensanchado, 1H), 7,75-7,85 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,85-7,96 (dd, J= 9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 9,79-10,11 (m ensanchado, 1H), 12,36-12,56 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 293 [M+H] ⁺ , m/z 295 [M+H] ⁺
63	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 7,02 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,86 (t, J=1,9 Hz, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 8,00 (dd, J=9,5, 1,1 Hz, 1H), 8,37 (s ancho, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,09 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 295 [M+H] ⁺
64	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 4,48 (d, J=5,7 Hz, 2H), 5,29 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,58-6,66 (m ensanchado, 1H), 6,97 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,56-7,80 (m, 3H), 8,58 (s, 1H), 8,94 (s ancho, 1H), 9,77-9,95 (m ensanchado, 1H), 12,33-12,57 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 322 [M+H] ⁺ , m/z 324 [M+H] ⁺
65	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 7,41-7,53 (m, 2H), 7,63 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,74-7,84 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 9,00 (s ancho, 1H), 10,74 (s ancho, 1H), 12,27 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 308 [M+H] ⁺ , m/z 310 [M+H] ⁺
66	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 6,62-6,72 (m, 1H), 7,22 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,27 (s ancho, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 12,27 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 309 [M+H] ⁺ , m/z 311 [M+H] ⁺
67	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 7,19 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H), 8,25 (dt, J=8,3, 1,0 Hz, 1H), 8,39 (ddd, J=4,9, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,45 (m ensanchado, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 9,82 (s ancho, 1H), 15,29 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 306 [M+H] ⁺
68	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm): 7,46 (dd, J=5,1, 3,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,42 (m ensanchado, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 10,80 (s ancho, 1H), 15,26 (m ensanchado, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-): m/z 309 [M+H] ⁺ , m/z 311 [M+H] ^{tx}

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

La actividad de los compuestos según la invención se ha evaluado sobre una

línea celular (N2A) que expresa de manera endógena el receptor de ratón Nurrl y que está transfectada de manera estable con el elemento de respuesta que une NOT (NBRE) acoplado con el gen informador luciferasa. Las CE_{50} están comprendidas entre 0,01 y 1000 nM. Los ensayos se han realizado según el modo de operación descrito más adelante.

5 La línea celular Neuro-2A proviene de un proveedor comercial habitual (ATCC). El clon Neuro-2A ha sido obtenido a partir de un tumor espontáneo proveniente de una cepa de ratón A albino por R.J Klebe *et al.* Esta línea Neuro-2A se transfecta a continuación de manera estable con 8NBRE-luciferasa. Las células N2A-8NBRE se cultivan hasta la confluencia en frascos de cultivo de 75 cm² que contienen DMEM enriquecido con
10 10% de suero fetal de ternera, 4,5 g/l de glucosa y 0,4 mg/ml de Geneticina. Después de una semana de cultivo, las células se recuperan mediante tripsina 0,25% durante 30 segundos, después se vuelven a poner en suspensión en DMEM sin rojo de fenol que contiene 4,5g/l de glucosa, 10% de suero deslipidado Hyclone y se depositan en placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente. Las células se depositan a razón de 60.000 por pocillo en 75 µl
15 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 pocillo un volumen equivalente (100 µL) de Steadylite, y se espera a continuación 30 minutos para obtener una lisis completa de las células y la producción máxima de la señal. Las placas se miden en un contador de luminiscencia para microplacas después de sellarlas con una
20 película adhesiva. Los productos se preparan en forma de disolución madre a 10⁻²M, y se diluyen en 100% de DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en medio de cultivo antes de la incubación con las células que contienen así 0,625% final de DMSO.

Por ejemplo, los compuestos n° 1, 2, 7, 10, 22, 36, 51, 56 y 58 han presentado
25 una CE_{50} de respectivamente 16 nM, 1,5 nM, 0,8 nM, 21 nM, 2 nM, 0,4 nM, 1,5 nM, 1 nM y 5,3 nM.

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

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

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

Estos medicamentos encuentran su utilización en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, taupatías (ej. la parálisis progresiva supranuclear, la demencia frontotemporal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick); traumatismos cerebrales como isquemia y traumatismos craneales y epilepsia; enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central como esclerosis múltiple, encefalitis, mielitis y encefalomielitis y otras enfermedades inflamatorias como patologías vasculares, aterosclerosis, inflamaciones de las articulaciones, artrosis, la artritis reumatoide; osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades inflamatorias alérgicas tales como asma, enfermedades autoinmunitarias como diabetes de tipo 1, lupus, esclerodermias, Síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmunomediadas; osteoporosis; los cánceres.

Así, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para el tratamiento de las enfermedades, problemas y trastornos citados anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de una de las enfermedades, problemas o trastornos citados anteriormente.

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

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones 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 aceptable farmacéuticamente de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

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

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración 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 forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

5 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones 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.

10 Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

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

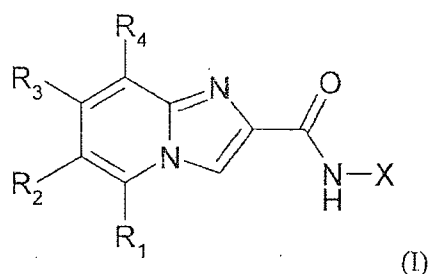
20 Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de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

25 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 aceptables farmacéuticamente.

30 Se entiende que el conjunto de los objetos de la invención anteriormente definidos, especialmente medicamento, composición farmacéutica y método de tratamiento, concierne también más particularmente a los subconjuntos de compuestos anteriormente definidos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que responden a la fórmula (I):



5 en la que:

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

10 varios átomos de halógeno;

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

15 R₂ representa un grupo heterocíclico, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados independientemente unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: hidroxil, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halógeno, ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, estando los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno o

20 grupos hidroxil, NRaRb, óxido;

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;

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

R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno que les lleva un ciclo de 4 a 7 eslabones incluyendo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre N, O o S;

R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆);

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

C₆);

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

5 en forma de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque:

X representa un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno;

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

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque:

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno,

15 en forma de base o de sal de adición a un ácido.

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

R₂ representa un grupo heterocíclico, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados independientemente unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: alquilo(C₁-C₆), NRaRb, estando el o los grupos alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo,

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

25 en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque:

X representa un grupo piridina, isoxazol, tiazol, tiadiazol, pirazol, tiofeno u oxazol, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un átomo de flúor,

R₂ representa un grupo piridina, tiofeno, imidazol, pirrol, furano, oxazol, triazol o pirazol, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un grupo NH₂ o hidroximetilo,

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno

334

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

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se elige entre:

- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*,6-di(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(piridin-2-il)-6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-4-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(piridin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-3-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(piridin-2-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(1*H*-pirazol-3-il)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(piridin-2-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-4-il)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(oxazol-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-3-il)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-4-il)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

- 6-(furan-2-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(oxazol-2-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(1,3-oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(oxazol-2-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(tiofen-3-il)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(isoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su clorhidrato (2:1)
- *N*-(piridin-2-il)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- *N*-(isoxazol-3-il)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-pirrol-3-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(oxazol-2-il)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(isoxazol-4-il)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- 6-(1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- *N*-(isoxazol-3-il)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su

trifluoroacetato (1:1)

- *N*,6-Di(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-2-il)-*N*-(1,3-oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- 6-(oxazol-2-il)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(oxazol-2-il)-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(furan-3-il)-*N*-(1,3-oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(piridin-2-il)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(tiofen-3-il)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida; y sus sales de adición a un ácido.

7. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.

5

8. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades neurodegenerativas.

15

10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los traumatismos cerebrales y la epilepsia.

20

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades psiquiátricas.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades inflamatorias.
- 5 13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la osteoporosis.
- 10 14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de cánceres.
- 15 15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, taupatías y esclerosis múltiple.
- 20 16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la esquizofrenia, la depresión, la dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad.
17. Compuestos
- 25 Ácido 6-(6-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(2-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
- Ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- 30 Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

- Ácido 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- Ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico
- 5 6-yodo-*N*-(isoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida
- 6-yodo-*N*-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida
- 6-yodo-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida
- 6-trimetilestannil-*N*-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida
- Hidrobromuro (1:1) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-
- 10 2-carboxilato de etilo
- Ácido 2-etoxycarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-bórico.

18. Utilización de los compuestos según la reivindicación 17, para la síntesis de productos de fórmula general (I) tal como se ha definido en la reivindicación 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/001838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 A61P25/00 A61P19/10
A61P9/00 C07F5/04

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 C07F 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.
A	WO 2007/108750 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED.) 27 September 2007 (2007-09-27) pages 40-43; page 102, example 118a; claims 1,11-14	1,7-9, 12,14,15
A	EP 1 849 465 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JAPAN) 31 October 2007 (2007-10-31) page 3, alinéas 1 et 2; page 61, alinéa (0471); exemple E20	1,7-9, 12,14,15
A	US 2005/165049 A1 (HULME CHRISTOPHER [US] ET AL) 28 July 2005 (2005-07-28) abstract; claims 1,9,10; example 38c -/-	1,7,8,12

☒ 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

123

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001838

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/099379 A (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; JONES DAVID [US]; GO) 21 September 2006 (2006-09-21) table 1, compounds 305, 337, 338, 340; abstract; claims 1, 49 -----	1,7-9,15
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IVASHCHENKO, ALEXANDER VASILIEVICH ET AL: "A preparation of combinatorial library of 2-substituted piperidine derivatives" XP002496762 retrieved from STN Database accession no. 2004:1037092 RN: 797785-86-5 abstract & WO 2004/103991 A1 (CHEMICAL DIVERSITY RESEARCH INSTITUTE, LTD., RUSSIA) 2 December 2004 (2004-12-02) -----	1

24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2008/001838

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007108750	A1	27-09-2007	AR 060046 A1	21-05-2008
			EP 1999130 A1	10-12-2008
			JP 2009530372 T	27-08-2009
			US 2009233907 A1	17-09-2009
			UY 30228 A1	31-10-2007
EP 1849465	A1	31-10-2007	WO 2006088246 A1	24-08-2006
US 2005165049	A1	28-07-2005	NONE	
WO 2006099379	A	21-09-2006	AU 2006223070 A1	21-09-2006
			CA 2600570 A1	21-09-2006
			CN 101142194 A	12-03-2008
			EP 1863771 A2	12-12-2007
			JP 2008533151 T	21-08-2008
			ZA 200707896 A	29-07-2009
WO 2004103991	A1	02-12-2004	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001838

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 A61P25/00 A61P19/10
A61P9/00 C07F5/04

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 C07F 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
A	WO 2007/108750 A1 (ASTRAZENECA AB, SWED.) 27 septembre 2007 (2007-09-27) pages 40-43; page 102, exemple 118a; claims 1, 11-14	1, 7-9, 12, 14, 15
A	EP 1 849 465 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JAPAN) 31 octobre 2007 (2007-10-31) page 3, alinéas 1 et 2; page 61, alinéa (0471); exemple E20	1, 7-9, 12, 14, 15
A	US 2005/165049 A1 (HULME CHRISTOPHER [US] ET AL) 28 juillet 2005 (2005-07-28) abrégé; revendications 1, 9, 10; exemple 38c	1, 7, 8, 12
	----- -/-	

☒ 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

128.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001838

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	WO 2006/099379 A (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; JONES DAVID [US]; GO) 21 septembre 2006 (2006-09-21) table 1, compounds 305, 337, 338, 340; abstract; claims 1, 49	1,7-9,15
A	----- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IVASHCHENKO, ALEXANDER VASILIEVICH ET AL: "A preparation of combinatorial library of 2-substituted piperidine derivatives" XP002496762 extrait de STN Database accession no. 2004:1037092 RN: 797785-86-5 abrégé & WO 2004/103991 A1 (CHEMICAL DIVERSITY RESEARCH INSTITUTE, LTD., RUSSIA) 2 décembre 2004 (2004-12-02) -----	1

11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

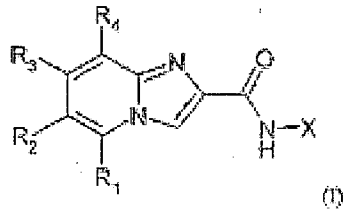
PCT/FR2008/001838

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007108750 - A1	27-09-2007	AR 060046 A1	21-05-2008
		EP 1999130 A1	10-12-2008
		JP 2009530372 T	27-08-2009
		US 2009233907 A1	17-09-2009
		UY 30228 A1	31-10-2007
EP 1849465 A1	31-10-2007	WO 2006088246 A1	24-08-2006
US 2005165049 A1	28-07-2005	AUCUN	
WO 2006099379 A	21-09-2006	AU 2006223070 A1	21-09-2006
		CA 2600570 A1	21-09-2006
		CN 101142194 A	12-03-2008
		EP 1863771 A2	12-12-2007
		JP 2008533151 T	21-08-2008
		ZA 200707896 A	29-07-2009
WO 2004103991 A1	02-12-2004	AUCUN	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) (72) Inventor(es) (74) Apoderado:	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: No. de solicitud PCT/FR2008/001838		(87) Publicación internacional Fecha: N° publicación:	
(54) Titulo: DERIVADOS DE N-HETEROCÍCLICO-6-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA SU			

Reivindicación(es):

1. Compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que:
X representa un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NRaRb, ciano, óxido, COOR₈, pudiendo estar los grupos alquilo y alcoxi sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno;
R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), grupo alquilo(C₂-C₆), amino o NRaRb; pudiendo estar los grupos alquilo y alcoxi sustituidos opcionalmente coi1 uno o varios átomos de halógeno, in grupo hidroxí, amino o grupo alcoxi(C₁-C₆);
R₂ representa un grupo heterocíclico, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados independientemente unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: hidroxí, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), halógeno, ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, estando los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxí, NRaRb, óxido;
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 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C₁-C₆);
R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno que les lleva un ciclo de 4 a 7 eslabones incluyendo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de entre N, O o S;
R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆);

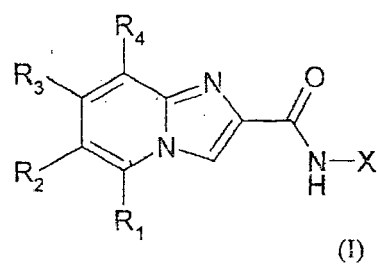
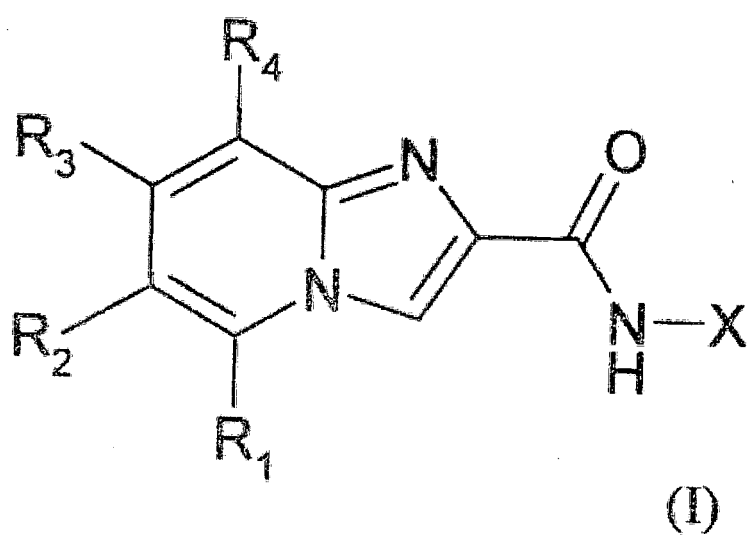
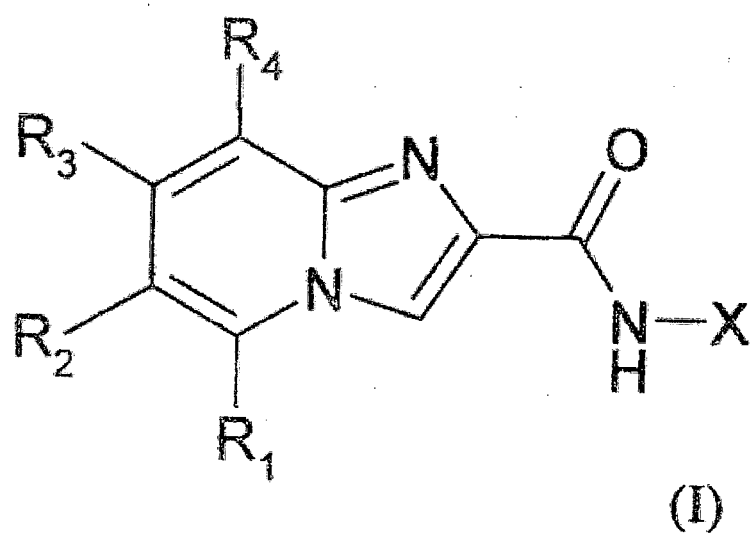
R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);
Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 4 a 7 eslabones, que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S;
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1; caracterizados porque:
X representa un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno;
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque:
R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno, en forma de base o de sal de adición a un ácido.

4. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque:
R₂ representa un grupo heterocíclico, estando este grupo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados independientemente unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: alquilo(C₁-C₆), NRaRb, estando el o los grupos alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxí,
Ra y Rb representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque:
X representa un grupo piridina, isoxazol, tiazol, tiadiazol, pirazol, tiofeno u oxazol, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un átomo de flúor,



2 2 9 7 5

Radicación No. 07011208

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 86,116
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080869- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:12:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130935836	17/11/2009	\$5,260,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
5		TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTI	317,000.00
		TOTAL :	\$ 317,000.00

SDN: TRESCIENTOS DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

86 14775-891-1358

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 86,117

FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-020869-00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:12:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130935836	17/11/2009	55,260,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTI	317,000.00
		TOTAL :	\$ 317,000.00

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-841-B5-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 600176089-2

137
132/10

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 267
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080869- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:12:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

***** C O N C E L I C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VL. PAGO
CAVELI [REDACTED] AGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	010754327	305863	05/01/2010	57.686.000.00

***** C O N C E L I C I O N *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50008 01-07 TIPOO SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
22 03000 SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
TOTAL :	5,000.00

CON: COMO MIL PESOS

RESPONDE : [Signature]

RECIBO DE DATA APLICADO AL EXCEDENTE No. _____

NOTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO. COMO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO : ~~12555 - 301 - 003 - 0.~~
14755 - 841 - 135 - 8

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 22,312
FECHA : MARZO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080869- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:12:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 134

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527424	23/03/2010	28,715,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	8,000.00
		TOTAL :	\$ 8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

006 14775-841-135-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,307

FECHA : JUNIO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080869-00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:12:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666984	15/06/2010	51,356,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

820 14775-891-135-8



No. 10-080869- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:12:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U) ☐

☐ 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

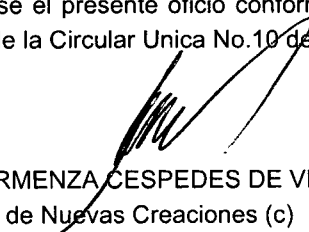
REFERENCIA	Radicación No.	10 080869
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001838
	Fecha inicio fase nacional	02/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1 16 48

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)

10 SET. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11