



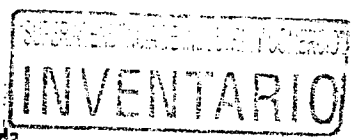
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA836137

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-80876

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-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. 10-080876- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:16:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Jean-François PEYRONEL c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2008/001835</u> Fecha: <u>31 de diciembre de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/112651 A1</u> Fecha: <u>17 de septiembre de 2009</u>		
6 Título (54)	<u>DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2a]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 471/004</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen ☒ SI ☐ NO <u>FR</u>	(32) Fecha <u>2 de enero de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>0800004</u>
9 Comprobante de pago No.:	<u>10-42,138</u> Fecha: <u>24 de mayo de 2010</u> <u>10-49,732</u> Fecha: <u>21 de junio de 2010</u> <u>10-52,119</u> Fecha: <u>28 de junio de 2010</u> <u>10-52,257</u> Fecha: <u>28 de junio de 2010</u>		

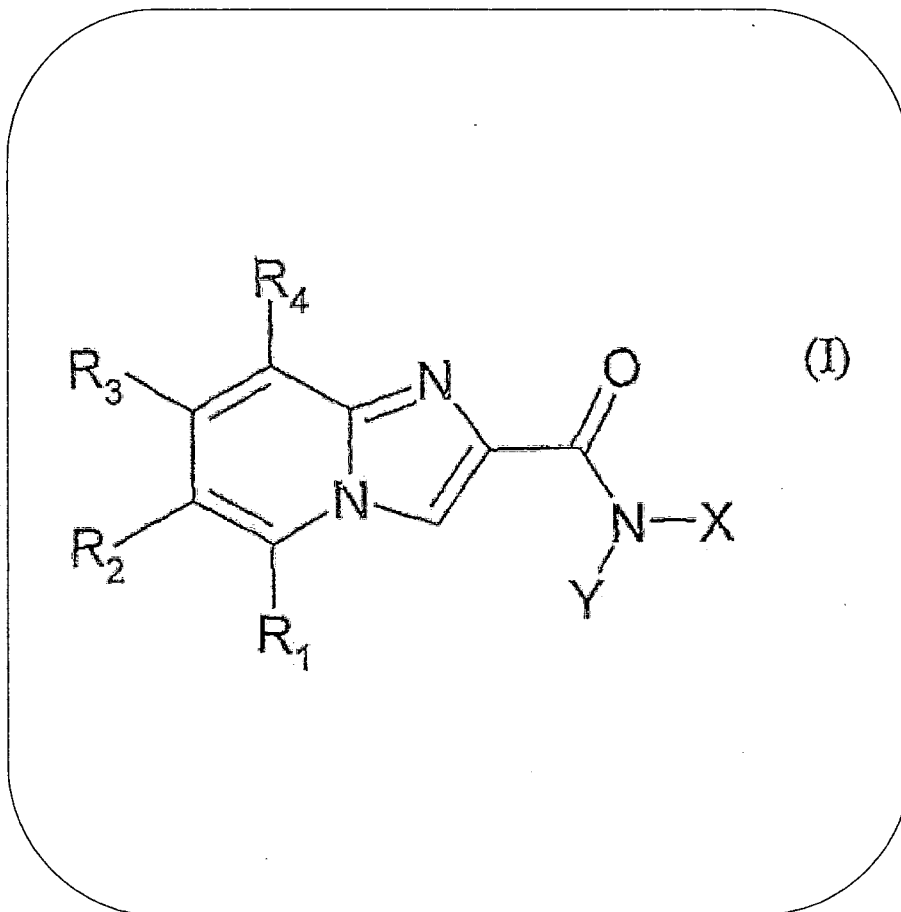
10

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 Sobrera

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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/112651 A1

Descripción:

Páginas 44 en el idioma original

Páginas 47 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, 3 - COLOMBIA

179

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

14975
7804

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

F-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 párrafo 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 sólo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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 addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; their renewal, transfer, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, emergency granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative or administrative contentious matters that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compare, negotiate, admit

COMO NOTARIA SANTA DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFORME
CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
29 JUN 2010
ANPARGO QUINTERO ARTURO

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

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

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

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

AROSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par pe. Koenig

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

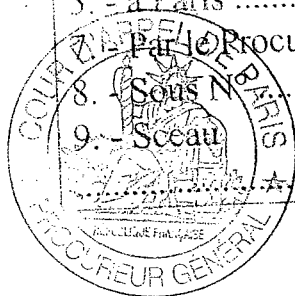
5. - à Paris

le 21 JUIN 2005

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

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau Le. signature



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

29 JUN. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIÉ (SOCIETE)

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

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

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

Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :

2. Le présent acte public

3. a été signé par

4. agissant en qualité de

5. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

6. le

5. à

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. Signature :

COMO NOTARIA SEXTA DEL 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

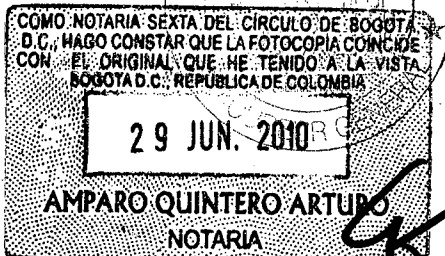
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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 *A. C. U. E. T. U. D. E.*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81903*
9. - Sceau
Le. *[Signature]* signature



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

LEGALIZACIONES

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

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

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

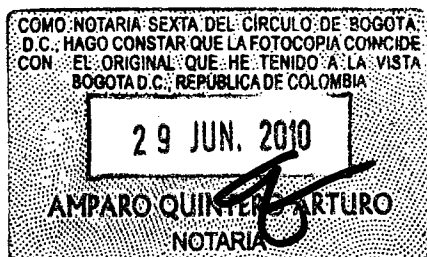
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
5 DE SEPT. 2005
del Ministerio de Justicia



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

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

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

Certifica

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

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

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

[Handwritten Signature]
M. EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

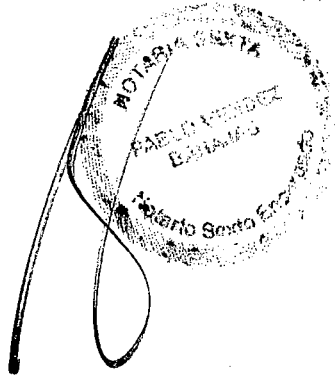
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA 2
29 JUN. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO

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

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ues
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTIAGO DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243

Sanin
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

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

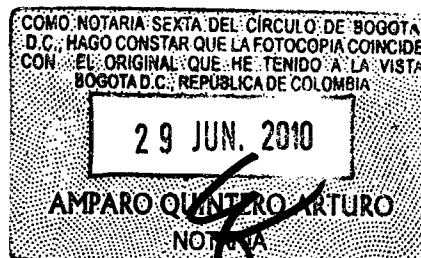
Acepto:



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 Luz Clemencia

Sobres de Paez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438019 TP 31929

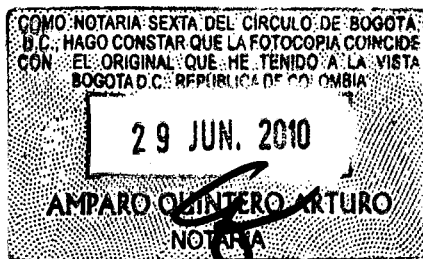
CC 35456344 TP 23555

Y declaró(eron) que la(s) firma(s) que se recó(ri) 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
Luz Clemencia Sobres



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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/112651 A1

(43) Date de la publication internationale
17 septembre 2009 (17.09.2009)

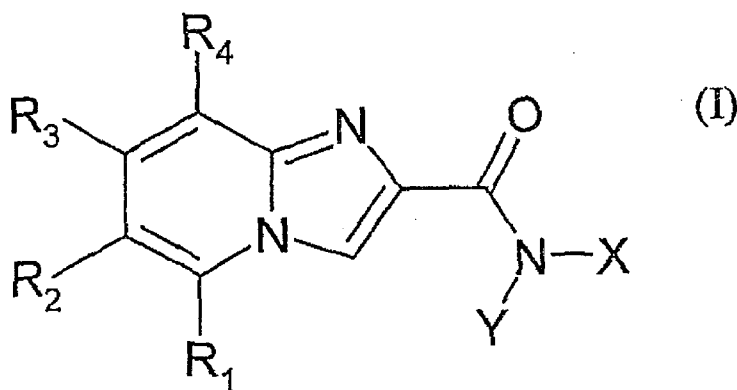
PCT

- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001835
- (74) Mandataire : BOUCHENAK, Réda; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (22) Date de dépôt international :
31 décembre 2008 (31.12.2008)
- (51) 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.
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0800004 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND APPLICATION THEREOF IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DÉRIVÉS D'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 and Y define, together with the nitrogen atom bearing them, a saturated or partially saturated monocyclic or bicyclic amino with 5 to 10 links optionally including 1 to 2 additional heteroatoms selected from O, S, N and optionally substituted by a halogen atom, a (C₁-C₆)alkyl group, a (C₁-C₆)alkoxy group, cyano, NR_aR_b, COOR_s, the (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy groups being optionally substituted by one or more halogen atoms; R₁ is a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆)alkoxy group, a (C₁-C₆)alkyl group; R₂ is a hydrogen atom or an optionally substituted (C₁-C₆)alkyl group, an optionally substituted (C₁-C₆)alkoxy group, a (C₂-C₆)alkenyl group, a (C₂-C₆)alkynyl group, a -CO-R₃ group, a -CO-NR₆R₇ group, a CO-O-R₈ group, a -NR₉-CO-R₁₀ group, a -N=CH-NR_aR_b group, a halogen atom, a cyano, nitro, hydroxyiminoalkyl, alkoxyiminoalkyl group, a (C₁-C₆)alkylthio group, a (C₁-C₆)alkylsulfinyl group, a (C₁-C₆)alkylsulfonyl group, a (((C₁-C₆)alkyl)₃)silylethynyl group, a -SO₂-NR₉R₁₀ group, an optionally substituted phenyl group, an optionally substituted heterocyclic group; R₃ is a hydrogen atom, a (C₂-C₆)alkyl group, a (C₁-C₆)alkoxy group or a halogen atom; R₄ is a hydrogen atom, a (C₁-C₄)alkyl group, a (C₁-C₄)alkoxy group or a fluorine atom; wherein said compounds are in the form of a base or an addition salt to an acid. The invention can be used in therapeutics.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/112651 A1



(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 :

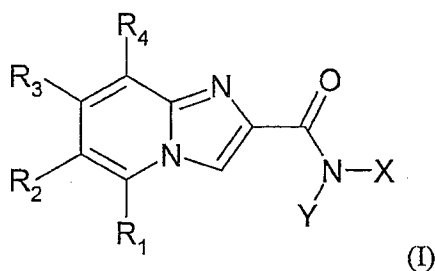
- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

Composés de formule (I) dans laquelle: X et Y forment avec l'atome d'azote qui les porte une aminé cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chaînons comportant éventuellement 1 à 2 hétéroatomes supplémentaires choisis parmi O, S, N, éventuellement substituée par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, COOR_s, les groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène; R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle; R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué; un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué; un groupe (C₂-C₆)alcényle, un groupe (C₂-C₆)alcynyle, un groupe -CO-R₅, un groupe -CO-NR₆R₇, un groupe -CO-O-R₈, un groupe -NR₉-CO-R₁₀, un groupe -N=CH-NRaRb, un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkylthio, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyl, un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle, un groupe -SO₂-NR₉R₁₀, un groupe phényle éventuellement substitué, un groupe hétérocyclique éventuellement substitué; R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène, R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique.

DÉRIVÉS D'IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

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

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



dans laquelle :

X et Y forment, avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chaînons comportant éventuellement 1 à 4 hétéroatomes supplémentaires choisis parmi O, S, N, éventuellement substituée par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, COOR₈,
15 lesdits groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

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

- Lb
- . un groupe $-\text{CO}-\text{R}_5$,
 - . un groupe $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$,
 - . un groupe $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_8$,
 - . un groupe $-\text{NR}_9-\text{CO}-\text{R}_{10}$,
 - 5 . un groupe $-\text{N}=\text{CH}-\text{NRaRb}$,
 - . un groupe $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$,
 - . un atome d'halogène,
 - . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 - . un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylthio}$,
 - 10 . un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylsulfinyle}$,
 - . un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylsulfonyle}$,
 - . un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylsilyléthynyle}$,
 - . un groupe $-\text{SO}_2-\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 - . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
 - 15 indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$, cyano, NRaRb , $-\text{CO}-\text{R}_5$, $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_8$, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb ,
 - . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$, cyano, NRaRb , COOR_8 , lesdits groupes $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ et $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes
 - 20 d'halogène ou hydroxy ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$ ou un atome d'halogène ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alcoxy}$ ou un
- 25 atome de fluor ;
- R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$;
- R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- 30 R_8 représente un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$;
- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$;
- R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$;

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

Rc est hydrogène et Rd est (C₁-C₆)alkyle ;

à l'exception du 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine, et du 2-
5 (4-thiomorpholin-1-yl-carbonyl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]-pyridine,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Les composés 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine et 2-(4-thiomorpholin-1-yl-carbonyl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine, sont respectivement cités
10 dans des librairies sous les numéros RN = 878113-13-4 et RN = 951974-53-1. Aucune activité pharmacologique ou thérapeutique n'est démontrée pour ces composés. Ils ont été spécifiquement exclus de la formule (I) selon la présente invention.

On connaît par ailleurs du document US 2006/0211747 une méthode pour identifier des composés inhibiteurs de Cdc34, l'un des composés identifiés étant un dérivé imidazo[1,2-
15 *a*]pyridine non inclus dans la formule (I) selon la présente invention.

Les nomenclatures suivantes sont considérées comme équivalentes :

- 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine et (2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-(5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanone, et
20 - 2-(4-thiomorpholin-1-yl-carbonyl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine, et (6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-4-thiomorpholinylméthanone.

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
25 énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

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

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

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

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

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un groupe alkyle saturé linéaire, ramifié ou cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyl etc ;
- un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;
- 10 - un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthylniques ;
- une amine cyclique : un groupe mono ou bicyclique comportant de 5 à 10 chainons et comportant au moins un atome d'azote, pouvant comprendre en outre 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, ce groupe pouvant être saturé ou partiellement saturé. A titre d'exemples d'amines cycliques, on peut citer benzoxazine, indoline, isoindoline, tétrahydroisoquinoléine, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoléine, thiomorpholine, dihydroxybenzoxazine, tétrahydrothiénopyridine ;
- 15 - un groupe hétérocyclique : groupe mono ou bicyclique comportant de 5 à 10 atomes dont de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, aromatique, insaturé, saturé ou partiellement saturé. A titre d'exemples de groupes hétérocycliques, on peut citer : pyrrole, furanne, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tétrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine, furofuranne, thienothiophène, pyrrolpyrrole, pyrroloimidazole, pyrrolopyrazole, pyrrolotriazole, imidazoimidazole, imidazopyrazole, furopyrrole, furoimidazole, furopyrazole, furotriazole, pyrrolo-oxazole, 25 imidazo-oxazole, pyrazolo-oxazole, furo-oxazole, oxazolo-oxazole, oxazoloisoxazole, pyrrolo-isoxazole, imidazo-isoxazole, pyrazolo-isoxazole, isoxazolo-isoxazole, furo-isoxazole, isoxazolo-oxadiazole, pyrrolo-oxadiazole, furo-oxadiazole, isoxazolo-oxadiazole, thiénopyrrole, thiénoimidazole, thiénopyrazole, thiénotriazole, pyrrolo-thiazole, imidazo-thiazole, pyrazolo-thiazole, triazolo, thiazole, furo-thiazole, oxazolo-thiazole, oxazoloisothiazole, pyrrolo-isothiazole, imidazo-isothiazole, pyrazolo-isothiazole, isoxazolo-isothiazole, furo-isothiazole, pyrrolo-thiadiazole, imidazo-thiadiazole, furo-thiadiazole, isoxazolo-thiadiazole, oxazolo-thiadiazole, isothiazolo-thiadiazole, indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuranne, isobenzofuranne, benzothiophene,
- 30

benzo[c]thiophène, pyrrolopyridine,, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tétrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, pyrrolotriazine, furopyridine, fuopyrimidine, 5 fuopyrazine, fuopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, oxadiazolopyridine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thiénopyridine, thiénopyrimidine, thiénopyrazine, thiénopyridazine, thiénotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, 10 isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, naphthyridine, benzotriazine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, pyridotriazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine, pyrimidopyridazine, pyrazinopyrazine, 15 pyrazinopyridazine, pyrazinotriazine, pyridazinopyridazine. Ces groupes peuvent exister sous forme saturée ou partiellement saturée.

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

20 Parmi les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R₂ est différent d'un atome d'hydrogène et de chlore et les autres substituants sont tels que définis précédemment, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Parmi les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, un 25 deuxième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy,
 - . un groupe NR₁₁R₁₂,
 - . un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe -CO-R₅, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;
 - 30 . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un groupe NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;
- R₅ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,
R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-

C₆)alkyle ;

Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ;
et les autres substituants sont tels que définis précédemment, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

5 Parmi les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, un troisième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un groupe (C₁-C₆)alcoxy,

. un groupe NR₁₁R₁₂,

10 . un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe -CO-R₅, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;

. un groupe pyridyle, un groupe pyrazolyle, un groupe furyle, un groupe oxazolyle, un groupe triazolyle, un groupe pyrrolyle ou un groupe imidazoyle, éventuellement substitué par un groupe NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;

15 R₅ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ;
et les autres substituants sont tels que définis précédemment, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

20

 Parmi les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, un quatrième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R₂ représente l'un des groupes suivants :

. un groupe (C₁-C₆)alcoxy,

25 . un groupe NR₁₁R₁₂,

. un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe -CO-R₅, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;

. un groupe pyridyle éventuellement substitué par un groupe amino, un groupe pyrazolyle, un groupe furyle éventuellement substitué par un groupe hydroxyméthyle, un groupe oxazolyle, un groupe triazolyle, un groupe pyrrolyle ou un groupe imidazoyle ;

30

R₅ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

et les autres substituants sont tels que définis précédemment, à l'état de base ou de sel d'addition à

un acide.

Parmi les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, un cinquième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X et Y forment avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chaînons, comportant éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi O ou S, éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un atome d'halogène, et les autres substituants sont tels que définis précédemment, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Parmi les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, un sixième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels -NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline, isoindoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoléine, thiomorpholine, tétrahydrothiénopyridine, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; et les autres substituants sont tels que définis précédemment, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Parmi les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, un septième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

-NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline isoindoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoléine, thiomorpholine, tétrahydrothiénopyridine, éventuellement substitué par un atome d'halogène ;

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy,
- . un groupe NR₁₁R₁₂,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un hydroxy ou un groupe C(O)R₅,
- . un groupe pyridyle, un groupe pyrazolyle, un groupe furyle, un groupe oxazolyle, un groupe triazolyle, un groupe pyrrolyle ou un groupe imidazoyle, éventuellement substitué par un groupe NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;

R₅ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ;

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 générale (I) telle que définie précédemment, un huitième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

-NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline éventuellement substituée par un atome de fluor, isoindoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, 5 tétrahydropyridine, tétrahydroquinoléine, thiomorpholine, tétrahydrothiénopyridine ;

R₂ représente un groupe méthoxy, un groupe phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle, hydroxy-éthyle, hydroxy-méthyl-éthyl, acétyle, N-diméthyle, un groupe pyridyle éventuellement substitué par un groupe amino, un groupe pyrazolyle, un groupe furyle éventuellement substitué par un groupe hydroxyméthyle, un groupe oxazolyle, un groupe 10 triazolyle, un groupe pyrrolyle ou un groupe imidazoyle ;

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 générale (I) telle que définie précédemment, un neuvième groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline, isoindoline, tétrahydroisoquinoléine, morpholine, 15 pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoline, thiomorpholine, tétrahydrothiénopyridine, ces groupes étant éventuellement substitués par un atome de fluor ;

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

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

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

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

yl]phényl} méthanol

- 2-(2,3-Dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(1,2,3,4-Tétrahydroquinoléin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- {3-[2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- N,N*-diméthyl-2-(pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-[(6-Fluoro-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)carbonyl]-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(Thiomorpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- *N,N*-diméthyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[3,2-*c*]pyridine-5-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(thiomorpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine,
- 6-(Pyridin-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Furan-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Oxazol-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Furan-3-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- [(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son dichlorhydrate

- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son trifluoroécétate (1,1)
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine et son trifluoroécétate (1,1)
- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-[(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(3-Acétylphényl)-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-[3-(1-Hydroxy-éthyl)-phényl]-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)-carbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (RS)
- 6-[3-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)phényl]-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)-carbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine

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.

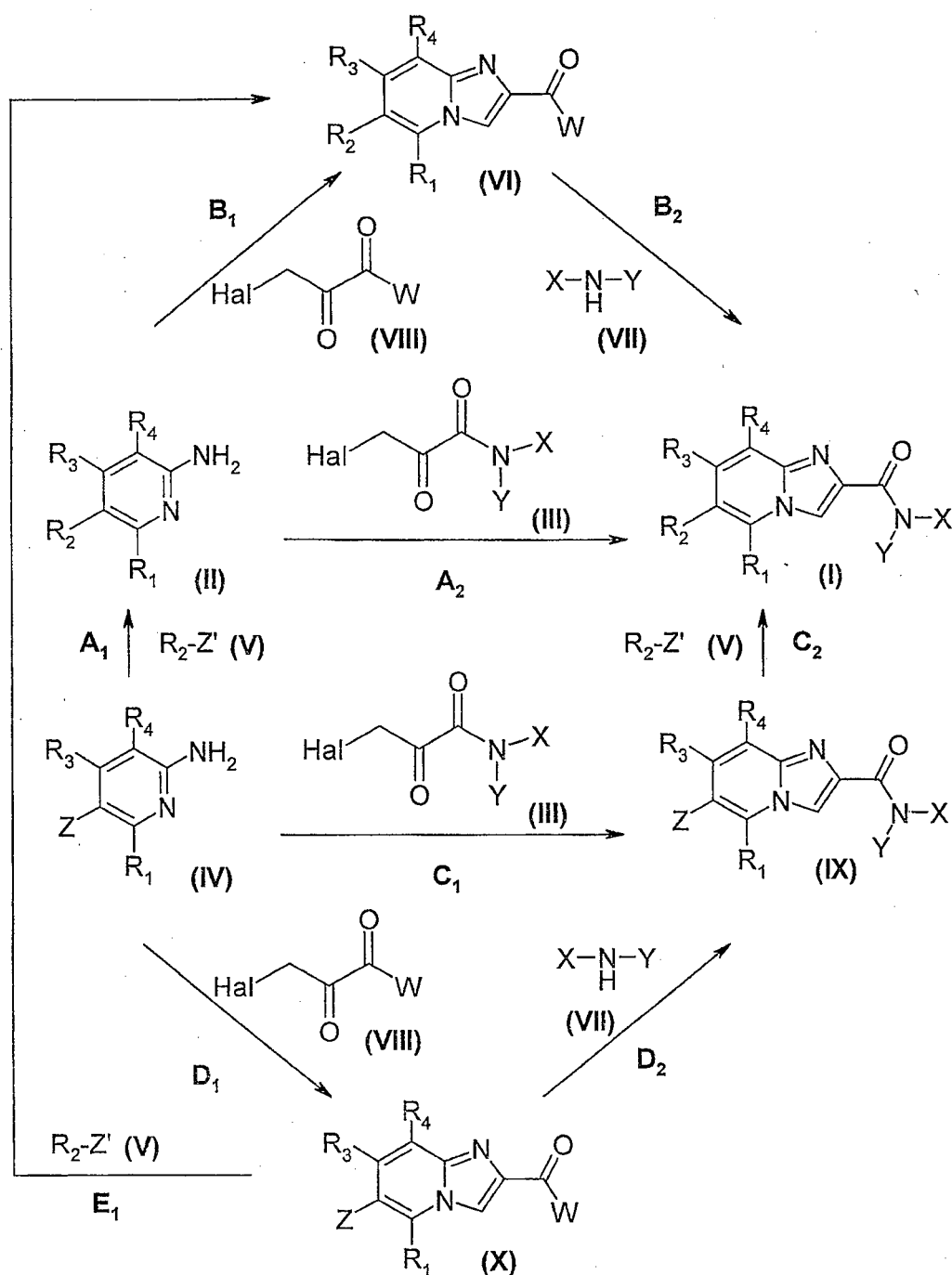


Schéma 1

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,
 5 R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, puis à former le cycle imidazo [1,2-*a*]pyridine par condensation d'un dérivé halogéné de 2-oxo-propionamide (III) dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X et Y sont définis comme précédemment par analogie

avec les méthodes décrites par J-J. Bourguignon et coll. dans Aust. J. Chem., 50, 719 (1997) et par J.G. Lombardino dans J. Org. Chem., 30, 2403 (1965) par exemple.

Les dérivés halogénés de 2-oxo-propionamide (III) peuvent être obtenus par exemple selon la méthode décrite par R. Kluger et coll. dans J. Am. Chem. Soc., 106, 4017 (1984).

- 5 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 R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle et un dérivé R₂-Z' (V) dans lequel R₂ est défini comme précédemment et Z' représente un atome
 - 10 d'halogène tel que brome ou iode ou un groupe sulfonyloxy,
 - par réaction de couplage d'un dérivé de 2-aminopyridine de formule (IV) dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode avec un dérivé R₂-Z' (V) dans lequel R₂ est défini comme précédemment et Z' représente un groupe réactif tel qu'un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'hydrogène,
 - 15 ou par toute autre méthode connue de l'homme du métier.

- La seconde voie de synthèse (transformation B₂) consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés de formule (VI) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, W représente un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy avec une amine cyclique X-NH-Y de formule (VII), dans laquelle X et Y
- 20 sont définis comme précédemment, selon des méthodes connues de l'homme du métier. Ainsi l'acide peut être préalablement converti en l'un de ses dérivés réactifs tel que halogénure d'acide, anhydride, anhydride mixte ou ester activé puis mis en réaction avec l'amine (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
- 25 présence d'un agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU dans les mêmes conditions sans isoler d'intermédiaire réactif. Alternativement, on peut faire réagir l'amine (VII) avec un ester de l'acide de formule (VI) en présence d'un catalyseur tel que le triméthylaluminium selon la méthode de Weinreb, S. et coll (Tet. Lett. (1977), 18, 4171) ou le terbutylate de zirconium.

- Les dérivés des acides imidazopyridine-2-carboxyliques de formule (VI) dans laquelle
- 30 R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et W est (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ou halogène sont préparés par condensation d'une 2-aminopyridine de formule (II) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment sur un ester d'acide 3-halogène 2-oxo-propionique de formule (VIII) dans laquelle Hal représente un halogène et W est (C₁-C₆)alcoxy, dans les conditions similaires à celles utilisées pour la condensation d'un dérivé de formule (II) sur un dérivé de

24

formule (III), suivie le cas échéant de la conversion de l'ester en acide puis en chlorure d'acide ou autre dérivé réactif (transformation B₁).

La troisième voie de synthèse (transformation C₂) consiste à coupler un dérivé de formule générale (IX) dans laquelle R₁, R₃, R₄, X et Y sont définis comme précédemment et Z

5 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

- 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
- 10 - 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.

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

- par condensation d'une 2-amino-pyridine de formule (IV) dans laquelle R₁, R₃, R₄ et Z sont
- 15 définis comme précédemment, sur un dérivé de 2-oxo-propionamide (III) dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X et Y sont définis comme précédemment (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
- 20 (X) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, W représente un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy avec une amine X-NH-Y (VII), dans laquelle X et Y sont définis comme précédemment (transformation D₂) selon des méthodes citées pour la conversion d'un composé de formule (VI) en composé de formule (I).

- Les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (X) dans
- 25 laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, W est (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ou halogène et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'halogène peuvent être préparés (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
- 30 (VIII), dans laquelle Hal représente un halogène et W est un groupe (C₁-C₆)alcoxy, dans les conditions similaires à celles citées précédemment pour la condensation des 2-aminopyridines de formule (II) sur un dérivé de formule (VIII), pour obtenir les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (VI) selon la transformation B₁, suivie le cas échéant de la conversion de l'ester en acide puis en chlorure d'acide ou autre dérivé réactif.

25

Les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (VI), dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, W est (C_1-C_6)alcoxy, hydroxy ou halogène peuvent également être préparés (transformation E_1) par couplage d'un dérivé de formule générale (X), dans laquelle R_1 , R_3 , et R_4 sont définis comme précédemment, W est (C_1-C_6)alcoxy et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode, un groupe sulfonyloxy ou un groupe réactif tel que boryle, stannyle ou silyle sur un dérivé de formule R_2-Z' (V) dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et

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

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

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

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

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

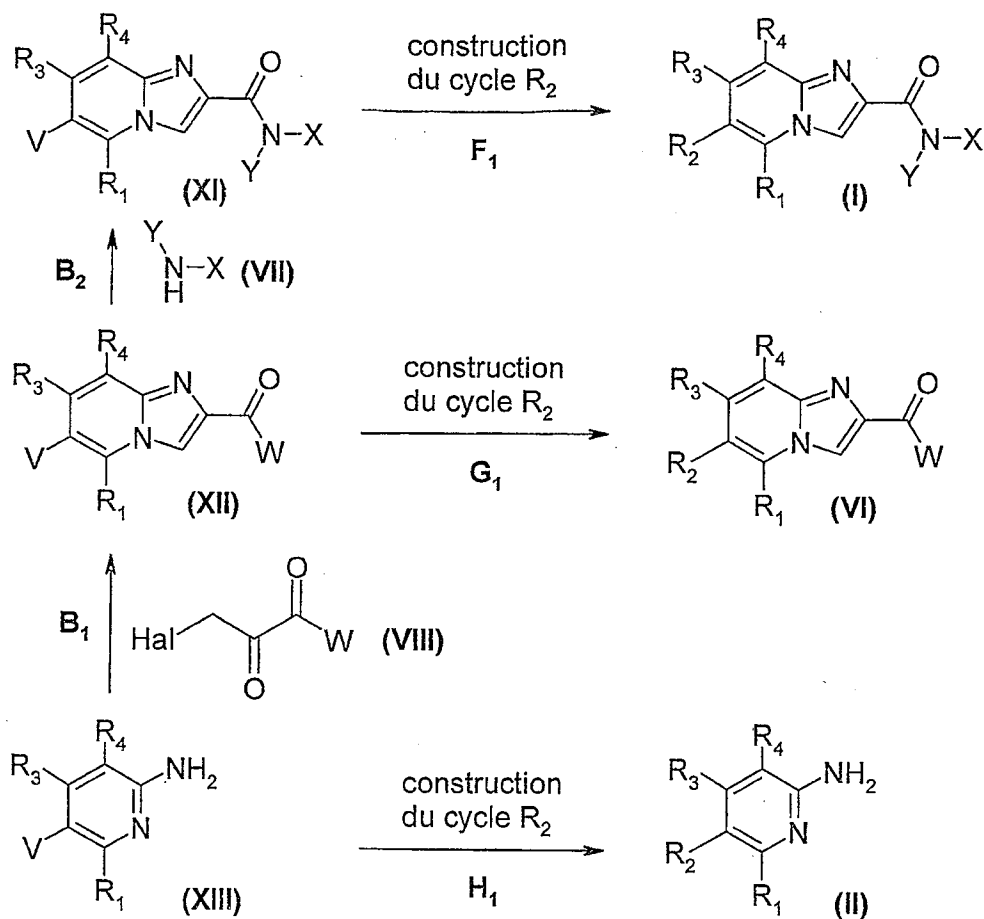


Schéma 2

Cette voie de synthèse consiste en la conversion d'un composé de formule générale (XI), (XII) ou (XIII), dans laquelle R₁, R₃, R₄, X, Y et W sont définis comme précédemment et V représente un groupement précurseur permettant la construction de l'hétérocycle de formule R₂ selon les méthodes connues de l'homme du métier.

A titre d'exemple V peut représenter :

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

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

21
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) ou (IV), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, pour obtenir des produits de formule (I) ou être transformés en d'autres produits de formule (I) à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- 10 a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
b) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
c) une réaction d'amidification de fonction amine,
d) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
e) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
- 15 f) une réaction de transformation des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool par réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
g) une réaction de conversion des fonctions aldéhyde ou cétone en dérivé oxime,
h) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
i) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
- 20 j) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
k) une réaction d'oléfination de fonction aldéhyde ou cétone en groupe alcényle,
l) une réaction de deshydratation de groupe hydroxyalkyle en groupe alcényle,
m) une réaction d'hydrogénation totale ou partielle de groupe alcényle ou alcynyle en groupe alcényle ou alkyle,
- 25 n) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé organométallique tel qu'un dérivé du bore, de l'étain ou du silicium avec un dérivé halogéné pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyles, aryle ou hétéroaryle,
o) une réaction de réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire,
p) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un groupe amino,
30 secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation,
q) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire en un groupe amidine,
r) une réaction de protection des fonctions réactives,
s) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

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

Dans les schémas 1 et 2, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

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

Exemple 1 (composé n°1): {3-[2-(Pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
15

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

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

- A une suspension de 50 mg d'acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique (Intermédiaire 3) et de 72 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 2 mL de pyridine anhydre, placée sous argon, on
30 ajoute 76 mg de pipéridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à 50 °C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dilué par 3 mL de chloroforme et lavé par 1 mL

29

d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite. Le solide est trituré avec du méthanol et essoré puis séché pour donner 42 mg de {3-[2-(2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol sous la forme d'un solide blanc.

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

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

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

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

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

Intermédiaire 1 : 6-Diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et acide 6-diméthylaminoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

1.1 : 6-Diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

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

20 1.2 : Acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

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

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

Intermédiaire 2 : 6-Méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et acide 6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

2.1 : 6-Méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,37 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,42 (q, J=6,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,87 (d large, J=9,8 Hz, 1H), 8,73 (s large, 1H).

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

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

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,52 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,47 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J=9,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

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

3.1 : 6-(3-Hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

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

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

A une suspension de 17,9 g de 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans un mélange de 180 mL de tétrahydrofuranne et 9 mL de méthanol, on ajoute 90 mL d'une solution aqueuse 2N de lithine. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes à 20 °C. De l'acide chlorhydrique 2N est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel refroidi à 0 °C jusqu'à atteindre un pH de 4-5. Le précipité est filtré et lavé deux fois par 50 mL d'éther éthylique pour donner 15,3 g d'acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,7, 1H), 7,48 (t, J = 7,6, 1H), 7,39 (d, J = 7,5, 1H), 5,7-4,8 (s large, 1H), 4,60 (s, 2H), (1 H acide peu visible).

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

4.1 : 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(diphénylphosphino)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 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 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]⁺.

4.2 : 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 1,14 mL de di-tert-butylédicarbonate. Le mélange est agité pendant 16 heures à 25 °C puis concentré. Le

33

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

10 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]⁺.

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

15 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 HCl 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.

25 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 5 : Acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

5.1 : (6-Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

30 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

34

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

5 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).

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

5.2 : 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 4 (étape 4.3) pour donner 280 mg d'acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

15 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]⁺.

20 Intermédiaire 6 : 6-(1-Triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et acide 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

6.1 : 6-(1-Triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

25 873 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)-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

30 chauffé 15 minutes à 100 °C sous microondes, 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 donner 508 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 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]⁺.

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

500 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-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 4 (étape 4.3) pour donner 346 mg d'acide 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 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 7 : Acide 6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

6-[1-(Triisopropylsilyl)-1*H*-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-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique et 18 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) sont 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)-1*H*-pyrrol-3-yl]-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

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): $m/z = 412$ $[M+H]^+$.

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

5 292 mg de 6-[1-(triisopropylsilyl)-1*H*-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 4 (étape 4.3) pour donner 140 mg de chlorhydrate (1:1) de l'acide 6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

10 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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 8 : Acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

8.1 : 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

15 Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 7 (étape 7.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-pyrrazole-3-boronique.

20 Spectre RMN ^1H (MeOD- d_4 , δ en ppm) : 8,89 (t, J = 1,2, 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): $m/z = 257$ $[M+H]^+$.

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

25 128 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 4 (étape 4.3) pour donner 113 mg d'acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 13,50-12,50 (s large, 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).

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

30 9.1 : 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

préparation de l'intermédiaire 7 (étape 7.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-furanne-2-boronique.

Spectre 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).

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

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

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- 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).

Intermédiaire 10 : Acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylique

10.1 : 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 7 (étape 7.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-furanne-3-boronique.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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): $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10.2 : 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 4 (étape 4.3) pour donner 287 mg d'acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylique.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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): $m/z = 229$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermédiaire 11 : Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylique

11.1 : 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-formylfuran-2-boronique et 231 mg de [1,1'-bis(diphenylphosphino)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
5 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.

10 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]⁺.

11.2 : 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
15 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.
20 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.

25 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 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]⁺.

11.3 : Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
30 400 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 4 (étape 4.3) 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-d₆, 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).

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

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

5 1 g de 6-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 350 mg de tétrakis-(triphénylphosphine)palladium(0) et 360 mg de chlorure de lithium sont dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans 15 mL de dioxane 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
10 200 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-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre 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).

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

20 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 4 (étape 4.3) pour donner 365 mg d'acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

25 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

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

30 470 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 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.

- 5 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 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).

Spectre de masse (APCI): m/z= 262 [M+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 agité 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-d₆, δ en ppm) : 8,77 (s large, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,70 (m, 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 [M+H]⁺.

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

- 20 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 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-(1*H*-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)

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

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 4 (étape 4.3)

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.

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).

5 **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

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 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.

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]⁺.

20 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 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.

30 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).

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 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).

- 5 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.

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),
10 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

- 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 4 (étape 4.3)
15 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.

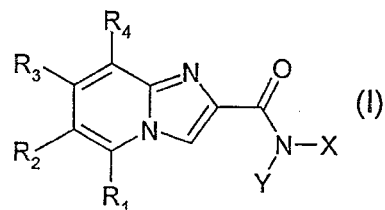
Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 16,0-15,0 (s large, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s large, 1H), 7,96 (dd, J = 1,4, 9,5, 1H), 7,80 (d, J = 9,5, 1H).

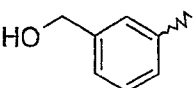
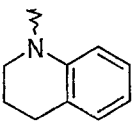
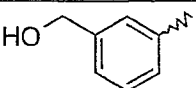
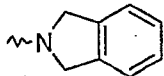
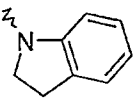
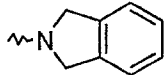
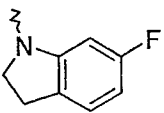
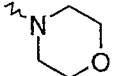
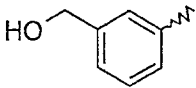
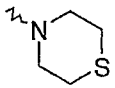
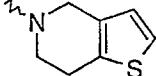
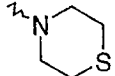
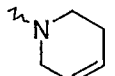
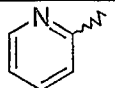
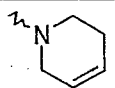
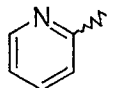
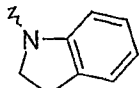
- 20 Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques de formule générale (I) (tableau 1) et les caractéristiques spectroscopiques (tableau 2) de quelques exemples de composés selon l'invention.

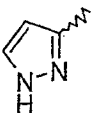
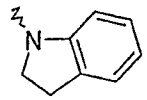
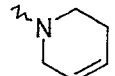
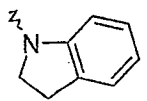
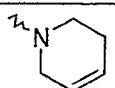
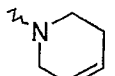
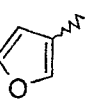
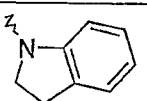
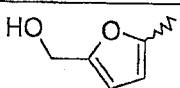
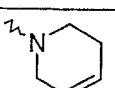
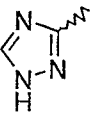
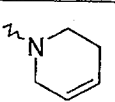
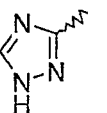
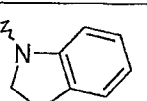
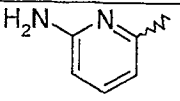
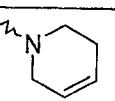
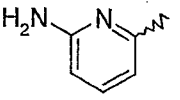
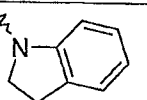
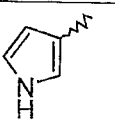
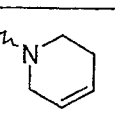
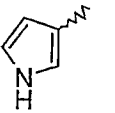
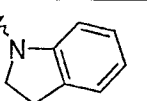
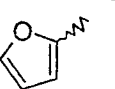
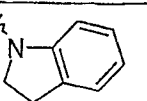
Dans le tableau 1 :

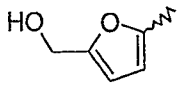
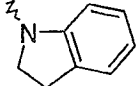
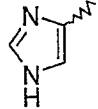
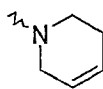
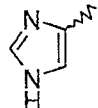
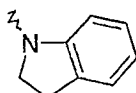
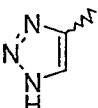
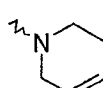
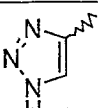
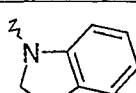
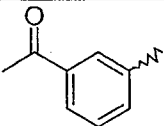
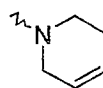
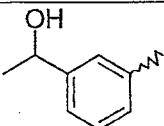
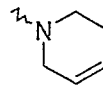
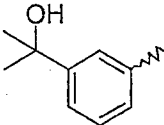
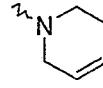
- la colonne « sel », « - » représente un composé sous forme de base libre,
- 25 - « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate,
- « CF₃COOH » représente un composé sous forme de trifluoroacétate,
- le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base),

Tableau 1



12	H		H	H		-
13	H		H	H		-
14	H	~NMe ₂	H	H		-
15	H	~NMe ₂	H	H		-
16	H	~NMe ₂	H	H		-
17	H	~NMe ₂	H	H		-
18	H	~NMe ₂	H	H		-
19	H	~NMe ₂	H	H		-
20	H		H	H		-
21	H	~NMe ₂	H	H		-
22	H	~NMe ₂	H	H		-
23	H	~NMe ₂	H	H		-
24	Me	~OMe	H	H		-
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		HCl (2 : 1)
37	H		H	H		HCl (2 : 1)
38	H		H	H		-
39	H		H	H		-
40	H		H	H		CF ₃ COOH (1 : 1)

41	H		H	H		CF ₃ COOH (1 :1)
42	H		H	H		-
43	H		H	H		-
44	H		H	H		-
45	H		H	H		-
46	H		H	H		-
47	H		H	H		-
48	H		H	H		-

47

Tableau 2

Ex	Caractérisations
01	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,48 à 1,70 (m, 6H), 3,62 (m étalé, 2H), 4,08 (m étalé, 2H), 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,62 à 7,73 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,91 (t, J = 1,5 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 336 [M+H] ⁺ .
02	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,31 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,60 (d, J=5,7 Hz, 2H), 5,27 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,85 (m 1H), 6,92 (dd, J=8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,38 (dt, J=7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,59 (dt, J=7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,77 (m, 4H), 8,46 (s, 1H), 8,96 (t, J=1,6 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 386 [M+H] ⁺ .
03	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,67 (m étalé, 6H), 4,27 (m étalé, 2H), 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,61 à 7,79 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,93 (t, J = 1,5 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 338 [M+H] ⁺ .
04	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,18 (m large, 2H), 2,84 (s, 6H), 3,76 (m large, 1H), 4,00 - 4,32 (m large, 2H), 4,71 (m large, 1H), 5,65 - 5,92 (m large, 2H), 7,28 (dd, J=9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,47 (dt, J=9,9, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J=0,8 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 271 [M+H] ⁺ .
05	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,23 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,68 (t, J=8,4 Hz, 2H), 7,09 (td, J=7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (t large, J=7,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (dt, J=7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,60 (dt, J=7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J=1,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,5, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (m étalé, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,04 (t, J=1,6 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 370 [M+H] ⁺ .
06	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,18 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,60 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,80 (t, J=8,4 Hz, 2H), 5,28 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,88 (td, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (dd large, J=8,7, 5,9 Hz, 1H), 7,37 (dt, J=7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,61 (dt, J=7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (s large, 1H), 7,71 (dd, J=9,7, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d large, J=9,7 Hz, 1H), 7,97 (d large, J=9,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,99 (t, J=1,3 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 388 [M+H] ⁺ .
07	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,34 (m, 2H), 4,59 (d, J=5,7 Hz, 2H), 4,85 (m, 2H), 5,27 (t, J=5,7 Hz, 1H), 5,91 - 6,03 (m, 2H), 7,37 (dt, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,58 (dt, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,72 (dt, J=9,5, 1,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,93 (t, J=1,3 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 320 [M+H] ⁺ .
08	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,20 (m large, 2H), 3,74 (m large, 1H), 4,04 - 4,25 (m large, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,67 (m large, 1H), 5,20 (m très étalé, 1H), 5,70 - 5,92 (m, 2H), 7,36 (dt, J=7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,57 (dt, J=7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,94 (t, J=1,5 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 334 [M+H] ⁺ .
09	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,78 - 1,98 (m, 4H), 3,52 (t, J=6,7 Hz, 2H), 4,04 (t, J=6,7 Hz, 2H), 4,59 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,26 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,36 (dt, J=7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,58 (dt, J=7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (s masqué, 1H), 7,70 (d large, J=9,5 Hz, 1H), 8,37 (s large, 1H), 8,93 (t, J=1,7 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺ .

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

Ex	Caractérisations
20	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,69 (m, 4H), 3,91 (m étalé, 2H), 4,42 (m étalé, 2H), 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 354 [M+H] ⁺ .
21	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 1,69 - 2,00 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 3,49 (t, J=6,8 Hz, 2H), 4,01 (t, J=6,6 Hz, 2H), 7,26 (dd, J=9,9, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dt, J=9,9, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J=0,9 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 259 [M+H] ⁺ .
22	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,84 (s, 6H), 2,92 (m large, 2H), 3,94 (m large, 1H), 4,22 - 4,77 (m étalé, 2H), 5,31 (m large, 1H), 6,94 (m étalé, 1H), 7,29 (dd, J=9,9, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d large, J=5,1 Hz, 1H), 7,50 (dt J=9,9, 0,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J=0,9 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 327 [M+H] ⁺ .
23	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,66 (m, 4H), 2,84 (s, 6H), 3,88 (m étalé, 2H), 4,45 (m étalé, 2H), 7,28 (dd, J=9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dt, J=9,9, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J=0,9 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 291 [M+H] ⁺ .
24	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,19 (m large, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,73 (m large, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,10 (m large, 1H), 4,19 (m large, 1H), 4,65 (m large, 1H), 5,63 - 5,93 (m étalé, 2H), 7,45 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,55 (d large, J=9,8 Hz, 1H), 8,13 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 272 [M+H] ⁺ .
25	2,14 - 2,29 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 4,06 - 4,25 (m, 2H), 4,63 - 4,72 (m, 1H), 5,71 - 5,93 (m, 2H), 7,41 (ddd, J=7,2, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,93 - 8,07 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (ddd, J=4,8, 1,5, 0,9 Hz, 1H), 9,35 - 9,39 (dd, J=1,5, 0,9 Hz, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 305 [M+H] ⁺
26	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 3,20 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,72 (t, J=8,4 Hz, 2H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 7,24 (t, J=7,5, 1H), 7,29 (d, J=7,5, 1H), 7,42 (ddd, J=7,2, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,91 - 8,05 (m, 2H), 8,08 (dd, J=9,6, 1,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,26 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (ddd, J=4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 9,39 - 9,44 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 341 [M+H] ⁺
27	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 3,20 (t, J=8,5 Hz, 2H), 4,62 - 4,82 (t, J=8,5 Hz, 2H), 6,76 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,01 - 7,13 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,94 (m, 2H), 8,20 (m large, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 13,03 (s, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 328 [M+H] ⁺ , m/z 330 [M+H] ⁺
28	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 2,12 - 2,32 (m, 2H), 3,64 - 3,83 (m, 1H), 4,03 - 4,28 (m, 2H), 4,58 - 4,75 (m, 1H), 5,67 - 5,95 (m, 2H), 6,64 (dd, J=3,3, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=1,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,93 (s, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 294 [M+H] ⁺
29	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 3,19 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,71 (t, J=8,4 Hz, 2H), 6,66 (dd, J=3,4, 1,9 Hz, 1H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 7,21 (t large, J=7,6 Hz, 1H), 7,30 (d large, J=7,6 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,19 (m étalé, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,98 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 330 [M+H] ⁺

Ex	Caractérisations
30	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,10 - 2,29 (m, 2H), 3,69 - 3,78 (m, 1H), 4,05 - 4,24 (m, 2H), 4,54 - 4,72 (m, 1H), 5,67 - 5,95 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,72 - 7,78 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,80 - 7,85 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,32 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$
31	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,20 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 4,05 - 4,26 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,69 - 5,93 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,26 (s large, 1H), 8,87 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$
32	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,19 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,70 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,98 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,03 - 7,46 (m, 3H), 7,65 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,18 (m étalé, 1H), 8,28 (s large, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,92 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$
33	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,13 - 2,25 (m, 2H), 3,65 - 3,79 (m, 1H), 4,05 - 4,25 (m, 2H), 4,47 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 5,28 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 5,69 - 5,93 (m, 2H), 6,45 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,89 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$
34	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,10 - 2,30 (m, 2H), 3,65 - 3,82 (m, 1H), 4,05 - 4,30 (m, 2H), 4,59 - 4,74 (m, 1H), 5,68 - 5,95 (m, 2H), 7,72 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (m étalé, 1H), 9,26 (s large, 1H), 14,12 - 14,43 (m étalé, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$
35	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,22 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,69 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,19 (m étalé, 1H), 8,63 (m étalé, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,32 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$
36	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,15 - 2,33 (m, 2H), 3,70 (m masqué, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 5,63 - 5,96 (m, 2H), 6,94 (d large, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,80 - 8,01 (m, 3H), 8,05 (m étalé, 3H), 8,48 (s, 1H), 9,29 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$
37	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,23 (t, $J=8,3$ Hz, 2H), 4,66 (t, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,84 - 8,03 (m, 3H), 8,05 (m étalé, 2H), 8,14 - 8,29 (m étalé, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,34 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$
38	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,19 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,95 - 4,33 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,64 - 5,95 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,56 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,70 (s large, 1H), 11,02 (m étalé, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$
39	Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,19 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,72 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,05 (td, $J=7,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (t large, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,59 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,19 (m étalé, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,75 (s large, 1H), 11,03 (m étalé, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$

51

Ex	Caractérisations
40	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,20 (t, J=8,3 Hz, 2H), 4,70 (t, J=8,3 Hz, 2H), 7,07 (td, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (t large, J=7,4 Hz, 1H), 7,31 (d large, J=7,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,20 (m étalé, 1H), 8,30 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,37 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 331 [M+H]⁺
41	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,20 (t, J=8,5 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,70 (t, J=8,5 Hz, 2H), 5,45 (m étalé, 1H), 6,46 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,06 (td, J=7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (td, J=7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,19 (m étalé, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,94 (s large, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 360 [M+H]⁺, m/z = 404 [M+HCO₂H-H]⁻
42	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,13 - 2,29 (m, 2H), 3,66 - 3,81 (m, 1H), 4,05 - 4,29 (m, 2H), 4,62 - 4,75 (m, 1H), 5,69 - 5,94 (m, 2H), 7,58 - 7,79 (m, 4H), 8,35 (s, 1H), 8,93 (s large, 1H), 12,26 (m étalé, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 292 [M+H]⁻, m/z 294 [M+H]⁺
43	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,19 (t, J=8,5 Hz, 2H), 4,72 (t, J=8,5 Hz, 2H), 7,05 (td, J=7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (t large, J=7,4 Hz, 1H), 7,30 (d large, J=7,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,68 (s large, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 2H), 8,19 (m étalé, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,98 (s large, 1H), 12,41 (m étalé, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 328 [M+H]⁻, m/z 330 [M+H]⁺
44	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,08 - 2,30 (m, 2H), 3,66 - 3,82 (m, 1H), 4,05 - 4,28 (m, 2H), 4,59 - 4,77 (m, 1H), 5,68 - 5,97 (m, 2H), 7,72 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,14 (s large, 1H), 15,23 (m étalé, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 293 [M+H]⁻, m/z 295 [M+H]⁺
45	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,20 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,71 (t, J=8,4 Hz, 2H), 7,06 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,83 (d large, J=9,5 Hz, 1H), 8,19 (m étalé, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s large, 1H), 15,19 (m étalé, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 329 [M+H]⁻, m/z 331 [M+H]⁺
46	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,23 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 4,02 - 4,28 (m, 2 H), 4,68 (m, 1H), 5,67 - 5,98 (m, 2H), 7,68 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H) 8,26 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,05 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 346 [M+H]⁺
47	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,39 (d, J=6,7 Hz, 3H), 2,22 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,06 - 4,26 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 5,23 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,69 - 5,92 (m, 2H), 7,38 (d large, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,56 (d large, J=7,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,78 (m, 3H), 8,34 (s, 1H) 8,93 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 348 [M+H]⁺
48	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,49 (s, 6H), 2,15 - 2,29 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,05 - 4,26 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 5,69 - 5,95 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,67 (dd, J=9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d large, J=9,5 Hz, 1H), 7,80 (t, J=1,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 362 [M+H]⁺

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

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

L'activité des composés selon l'invention a été évaluée sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et transfectée de manière stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC₅₀ sont comprises entre 0,01 et 1000 nM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.

La lignée cellulaire Neuro-2A provient de source commerciale standard (ATCC). Le 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° 7, 8, 17, 30, 35 et 43 ont montré une CE₅₀ de respectivement 5 nM, 0,8 nM, 6,7 nM, 56 nM, 11 nM et 2,4 nM.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont un effet modulateur de NOT. Les composés choisis parmi les composés de formule (I) tels que définis précédemment, le 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine et le 2-(4-thiomorpholin-1-ylcarbonyl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable, 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 un médicament qui comprend un composé choisi parmi les composés de formule (I) tels que définis précédemment, le 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine et le

S2

2-(4-thiomorpholin-1-yl-carbonyl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]-pyridine, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement qui comprend un composé de formule (I) ou un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire, la démence fronto temporale, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Pick); les traumatismes cérébraux comme l'ischémie et les traumatismes crâniens et l'épilepsie ; les maladies psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité ; les maladies inflammatoires du système nerveux central comme la sclérose en plaque, encéphalite, myélite et encéphalomyélite et autres maladies inflammatoires comme les pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les inflammations des articulations, l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde ; l'ostéoarthrite, la maladie de Crohn, colite ulcéreuse; les maladies inflammatoires allergiques telle que l'asthme, les maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, lupus, sclérodermies, Syndrome de Guillain-Barré, maladie d'Addison et autres maladies immuno-médiées; l'ostéoporose; les cancers.

Ainsi, la présente invention vise un composé choisi parmi un composé de formule (I) tel que défini précédemment, le 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine et le 2-(4-thiomorpholin-1-yl-carbonyl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]-pyridine, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour le traitement et la prévention de l'une des maladies précitées.

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

Selon un autre des ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé choisi parmi les composés mentionnés ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'une des maladies mentionnées ci-dessus.

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

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

SA

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
5 orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif choisi parmi le groupe des composés définis 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.

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

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

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

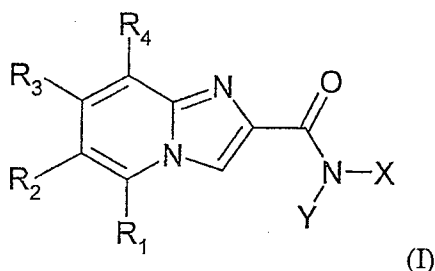
25 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse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

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

Il est entendu que l'ensemble des objets de l'invention définis ci-dessus, notamment

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

X et Y forment, avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chaînons comportant éventuellement 1 à 4 hétéroatomes supplémentaires choisis parmi O, S, N, éventuellement substituée par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, COOR₈, lesdits groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

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

- 57
- . un groupe $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$
 - . un atome d'halogène,
 - . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 - . un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylthio}$,
 - 5 . un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylsulfinyle}$,
 - . un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylsulfonyle}$,
 - . un groupe $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl})_3\text{silyléthynyle}$
 - . un groupe $-\text{SO}_2-\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 - . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
 - 10 indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$, cyano, NRaRb , $-\text{CO-R}_5$, $-\text{CO-NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CO-O-R}_8$, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb ,
 - . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$, cyano, NRaRb , COOR_8 , les groupes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$
 - 15 et $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou hydroxy ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$ ou un atome d'halogène ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alcoxy}$ ou un
- 20 atome de fluor ;
- R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$;
- R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- 25 R_8 représente un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$;
- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$;
- R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$;
- 30 Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons ;
- Rc est hydrogène et Rd est $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$;
- à l'exception du 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine et du 2-(4-thiomorpholin-1-yl-carbonyl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine ;

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

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

R₂ est différent d'un atome d'hydrogène et de chlore.

5

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que :

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy,
- 10 . un groupe NR₁₁R₁₂,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un groupe -CO-R₅, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;
- . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un groupe NRaRb, ;
- R₅ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- 15 R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle.

4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, 20 caractérisé en ce que :

X et Y forment avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chainons, comportant éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi O ou S, éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un atome d'halogène.

25

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

-NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline, isoindoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoléine, thiomorpholine, 30 tétrahydrothiénopyridine, éventuellement substitué par un atome d'halogène ;

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy,
- . un groupe NR₁₁R₁₂,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un halogène, un

- groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un hydroxy ou un groupe C(O)R₅,
 . un groupe pyridyle, un groupe pyrazolyle, un groupe furyle, un groupe oxazolyle, un groupe triazolyle, un groupe pyrrolyle ou un groupe imidazoyle, éventuellement substitué
 5 par un groupe NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;
 R₅ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
 R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
 Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ;
 10 R₁, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène.

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

- NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline éventuellement substituée
 15 par un atome de fluor, isoindoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoléine, thiomorpholine, tétrahydrothiénopyridine ;

- R₂ représente un groupe méthoxy, un groupe phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle, hydroxy-éthyle, hydroxy-méthyl-éthyl, acétyle, N-diméthyle, un groupe pyridyle éventuellement substitué par un groupe amino, un groupe pyrazolyle, un groupe furyle
 20 éventuellement substitué par un groupe hydroxyméthyle, un groupe oxazolyle, un groupe triazolyle, un groupe pyrrolyle ou un groupe imidazoyle ;

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

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

- {3-[2-(Pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- {3-[2-(2,3-Dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- {3-[2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- 2-(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- {3-[2-[(6-Fluoro-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- {3-[2-(2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- {3-[2-[(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- {3-[2-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

- {3-[2-(4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[3,2-*c*]pyridine-5-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- 2-(2,3-Dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(1,2,3,4-Tétrahydroquinoléin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- {3-[2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- N,N*-diméthyl-2-(pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-[(6-Fluoro-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)carbonyl]-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(Thiomorpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- *N,N*-diméthyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[3,2-*c*]pyridine-5-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(thiomorpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine,
- 6-(Pyridin-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Furan-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Oxazol-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Furan-3-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- [(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son dichlorhydrate
- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son trifluoroécétate

(1,1)

- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine et son trifluoroécétate (1,1)
- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-[(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(3-Acétylphényl)-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-[3-(1-Hydroxy-éthyl)-phényl]-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)-carbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine (RS)
- 6-[3-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)phényl]-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)-carbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine

et leurs sels d'addition à un acide.

8. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé choisi parmi les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, le 2-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine ou le 2-(4-thiomorpholin-1-yl-carbonyl)-6-chloro-5 imidazo[1,2-*a*]pyridine, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

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

10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15

11. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies neurodégénératives.

20

12. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.

13. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies psychiatriques.
- 5
14. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.
- 10
15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose.
16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des cancers.
- 15
17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies, de la sclérose en plaque.
- 20
18. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité.
- 25
19. . Composés
- 6-Méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
- Acide 6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
- 6-(3-Hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
- Acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
- 30 6-(6-{{(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl}amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
- Acide 6-(6-{{(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl}amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
- (6-Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;

- Acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
6-(1-Triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
6-[1-(Triisopropylsilyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
5 Acide 6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
6-(Furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
10 6-(Furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
6-(Oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
15 Acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique ;
6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ; et
Acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

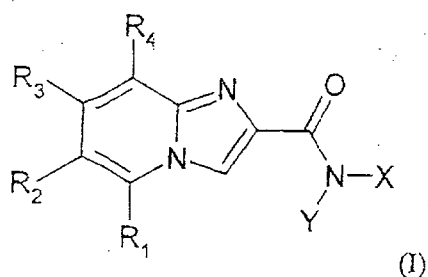
20

20. Utilisation des composés selon la revendication 15 pour la synthèse des composés tels que définis dans les revendications 6 ou 7.

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

La presente invención se refiere a derivados de imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamidas, a su preparación y a su aplicación 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 la fórmula (I):



en la que:

X e Y forman, con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, una amina cíclica, mono o bicíclica, saturada o parcialmente saturada, de 5 a 10 eslabones, que opcionalmente incluye 1 a 4 heteroátomos suplementarios escogidos entre O, S, N, opcionalmente sustituida por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb o COOR₈, estando dichos grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

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

R₂ representa uno de los grupos siguientes :

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre sí entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un grupo fenilo,

- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre sí entre un hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo NRaRb,

- . un grupo alqueno(C₂-C₆),

- . un grupo alquino (C₂-C₆),

- . un grupo -CO-R₅,

- . un grupo -CO-NR₆R₇,

- . un grupo $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_8$,
- . un grupo $-\text{NR}_9-\text{CO}-\text{R}_{10}$,
- . un grupo $-\text{N}=\text{CH}-\text{NRaRb}$,
- . un grupo $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$,
- 5 . un átomo de halógeno,
- . un grupo ciano, nitro, hidroximinioalquilo, alcoximinoalquilo,
- . un grupo alquiltio(C_1-C_6),
- . un grupo alquilsulfinilo(C_1-C_6),
- . un grupo alquilsulfonilo(C_1-C_6),
- 10 . un grupo $((\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6))_3)\text{sililetinilo}$,
- . un grupo $-\text{SO}_2-\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre sí entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C_1-C_6), ciano, NRaRb , $-\text{CO}-\text{R}_5$, $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_8$, un grupo alquilo(C_1-C_6) opcionalmente
- 15 sustituido por uno o varios hidroxilo o NRaRb ,
- . un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), un grupo alcoxi(C_1-C_6), ciano, NRaRb , COOR_8 , estando dichos grupos alquilo(C_1-C_6) y alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o hidroxilo;
- 20 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_2-C_6), un grupo alcoxi(C_1-C_6) o un átomo de halógeno;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo alcoxi(C_1-C_4) o un átomo de flúor;
- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C_1-C_6);
- 25 R_6 y R_7 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) o forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O ó S;
- R_8 representa un grupo alquilo(C_1-C_6);
- R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo
- 30 alquilo(C_1-C_6);
- R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);
- Ra y Rb son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un ciclo de 4 a 7 eslabones;

Rc es hidrógeno y Rd es alquilo(C₁-C₆) ;

con excepción de 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il-carbonil)-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina y de 2-(4-tiomorfolin-1-il-carbonil)-6-cloroimidazo[1,2-*a*]-piridina, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

5 Los compuestos 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il-carbonil)-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina y 2-(4-tiomorfolin-1-il-carbonil)-6-cloroimidazo[1,2-*a*]-piridina se citan respectivamente en las referencias con los números RN = 878113-13-4 y RN = 951974-53-1. No se ha demostrado para estos compuestos ninguna actividad farmacológica o terapéutica. Dichos compuestos han sido específicamente excluidos de la fórmula (I) según la presente invención.

10 Por otra parte, por medio del documento US 2006/0211747, se conoce un método para identificar compuestos inhibidores de Cdc34, siendo uno de los compuestos identificados un derivado imidazo[1,2-*a*]piridina no incluido en la fórmula (I) según la presente invención.

Las nomenclaturas siguientes se consideran equivalentes :

- 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il-carbonil)-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina y (2,3-dihidro-15 1*H*-indol-1-il)-(5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metanona, y
- 2-(4-tiomorfolin-1-il-carbonil)-6-cloroimidazo[1,2-*a*]-piridina y (6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-4-tiomorfolinilmetanona.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos 20 enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

Estas sales se pueden preparar con ácidos farmacéuticamente aceptables, si bien las 25 sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

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

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

- átomo de halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;
- grupo alquilo : un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. A modo de ejemplo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,

- tercbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, etc ;
- grupo alquenilo : un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas ;
 - grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
 - grupo alquinilo : un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas ;
 - amina cíclica : un grupo mono o bicíclico que contiene de 5 a 10 eslabones y que incluye al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo comprender además 1 a 4 heteroátomos escogidos entre N, O y S, pudiendo este grupo ser saturado o parcialmente saturado. A modo de ejemplo de aminas cíclicas se pueden citar benzoxazina, indolina, isoindolina, tetrahydroisoquinoleína, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahydroquinoleína, tiomorfolina, dihidrobenzoxazina, tetrahidrotienopiridina ;
 - grupo heterocíclico : grupo mono o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos de los que de 1 a 4 son heteroátomos escogidos entre N, O y S, aromático, insaturado, saturado o parcialmente saturado. 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, furofurano, tienotiofeno, pirrolopirrol, pirroloimidazol, pirrolopirazol, pirrolotriazol, imidazoimidazol, imidazopirazol, furopirrol, furoimidazol, furopirazol, furotriazol, pirrolo-oxazol, imidazo-oxazol, pirazolo-oxazol, furo-oxazol, oxazolo-oxazol, oxazoloisoxazol, pirrolo-isoxazol, imidazo-isoxazol, pirazolo-isoxazol, isoxazolo-isoxazol, furo-isoxazol, isoxazolo-oxadiazol, pirrolo-oxadiazol, furo-oxadiazol, isoxazolo-oxadiazol, tienopirrol, tienoimidazol, tienoprazol, tienotriazol, pirrolo-tiazol, imidazo-tiazol, pirazolo-tiazol, triazolo, tiazol, furo-tiazol, oxazolo-tiazol, oxazoloisotiazol, pirrolo-isotiazol, imidazo-isotiazol, pirazolo-isotiazol, isoxazolo-isotiazol, furo-isotiazol, pirrolo-tiadiazol, imidazo-tiadiazol, furo-tiadiazol, isoxazolo-tiadiazol, oxazolo-tiadiazol, isotiazolo-tiadiazol, indol, isoindol, benzimidazol, indazol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, pirrolopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, triazolopiridina, tetrazolopiridina, pirrolopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, pirrolopirazina, imidazopirazina, pirazolopirazina, pirrolopiridazina, imidazopiridazina, pirazolopiridazina, triazolopiridazina, pirrolotriazina, furopiridina, furopirimidina, furopirazina, furopiridazina, furotriazina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopirazina, oxazolopiridazina, isoxazolopiridina, isoxazolopirimidina, isoxazolopirazina, isoxazolopiridazina, oxadiazolopiridina, benzoxazol, benzisoxazol, benzoxadiazol,

5 tienopiridina, tienopirimidina, tienopirazina, tienopiridazina, tienotriazina, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopirazina, tiazolopiridazina, isotiazolopiridina, isotiazolopirimidina, isotiazolopirazina, isotiazolopiridazina, tiadiazolopiridina, tiadiazolopirimidina, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, naftiridina, benzotriazina, piridopirimidina, piridopirazina, piridopiridazina, piridotriazina, pirimidopirimidina, pirimidopirazina, pirimidopiridazina, pirazinopirazina, pirazinopiridazina, pirazinotriazina, piridazinopiridazina. Estos grupos pueden existir en forma saturada o parcialmente saturada.

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

Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 es diferente de un átomo de hidrógeno y de cloro y los otros sustituyentes son tal como se ha definido anteriormente, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

15 Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa uno de los grupos siguientes :

. un grupo alcoxi (C_1-C_6),

. un grupo $NR_{11}R_{12}$,

20 . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo $-CO-R_5$ o un alquilo(C_1-C_6) él mismo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxí ;

. un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un grupo $NRaRb$ o un alquilo(C_1-C_6) él mismo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxí ;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6),

25 R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;

Ra y Rb son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) ;

y los otros sustituyentes son tal como se ha definido anteriormente, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

30 Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa uno de los grupos siguientes :

. un grupo alcoxi (C_1-C_6),

. un grupo $NR_{11}R_{12}$,

. un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo $-\text{CO}-\text{R}_5$ o un alquilo(C_1-C_6) él mismo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo ;

. un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirrolilo o un grupo imidazolilo, opcionalmente sustituido por un grupo
5 NRaRb o un alquilo(C_1-C_6) él mismo opcionalmente sustituido por un hidroxilo ;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6).

R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;

Ra y Rb son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) ;

10 y los otros sustituyentes son tal como se ha definido anteriormente, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa uno de los grupos siguientes :

15 . un grupo alcoxi (C_1-C_6),

. un grupo $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$,

. un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo $-\text{CO}-\text{R}_5$ o un alquilo(C_1-C_6) él mismo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo ;

. un grupo piridilo opcionalmente sustituido por un grupo amino, un grupo pirazolilo,
20 un grupo furilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroximetilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirrolilo o un grupo imidazolilo ;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6),

R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;

25 y los otros sustituyentes son tal como se ha definido anteriormente, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X e Y forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados una amina cíclica, mono o bicíclica, saturada o
30 parcialmente saturada, de 5 a 10 eslabones, que contiene opcionalmente un heteroátomo suplementario escogido entre O ó S , opcionalmente sustituido por un grupo escogido entre un átomo de halógeno,

y los otros sustituyentes son tal como se ha definido anteriormente, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un sexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que -NXY representa un grupo dihidrobenzoxazina, indolina, isoindolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahydroquinoleína, tiomorfolina, tetrahidrotienopiridina, opcionalmente
5 sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

y los otros sustituyentes son tal como se ha definido anteriormente, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un séptimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :
10 -NXY representa un grupo dihidrobenzoxazina, indolina, isoindolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahydroquinoleína, tiomorfolina, tetrahidrotienopiridina, opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno ;

R₂ representa uno de los grupos siguientes :

- . un grupo alcoxi (C₁-C₆),
- 15 . un grupo NR₁₁R₁₂,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo escogido entre un halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por un hidroxilo o un grupo C(O)R₃,
- . un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo
20 triazolilo, un grupo pirrolilo o un grupo imidazolilo, opcionalmente sustituido por un grupo NRaRb, un alquilo(C₁-C₆) él mismo opcionalmente sustituido por un hidroxilo ; R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆),

R₁₁ y R₁₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;

25 Ra y Rb son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) ;

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un octavo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

30 -NXY representa un grupo dihidrobenzoxazina, indolina opcionalmente sustituida por un átomo de flúor, isoindolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahydroquinoleína, tiomorfolina, tetrahidrotienopiridina ;

R₂ representa un grupo metoxi, un grupo fenilo sustituido por un grupo hidroximetilo, hidroxietilo, hidroximetil-etilo, acetilo, N-dimetilo, un grupo piridilo opcionalmente sustituido

por un grupo amino, un grupo pirazolilo, un grupo furilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroximetilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirrolilo o un grupo imidazolilo;

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

Entre los compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, un noveno grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que NXY representa un grupo dihidrobenzoxazina, indolina, isoindolina, tetrahydroisoquinoleína, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahydroquinolina, tiomorfolina, 10 tetrahidrotienopiridina, estando estos grupos opcionalmente sustituidos por un átomo de flúor;

R_1 , R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno;

R_2 representa un grupo metoxi o un grupo fenilo sustituido por un grupo hidroximetilo o N-dimetilo, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar 15 principalmente los compuestos siguientes :

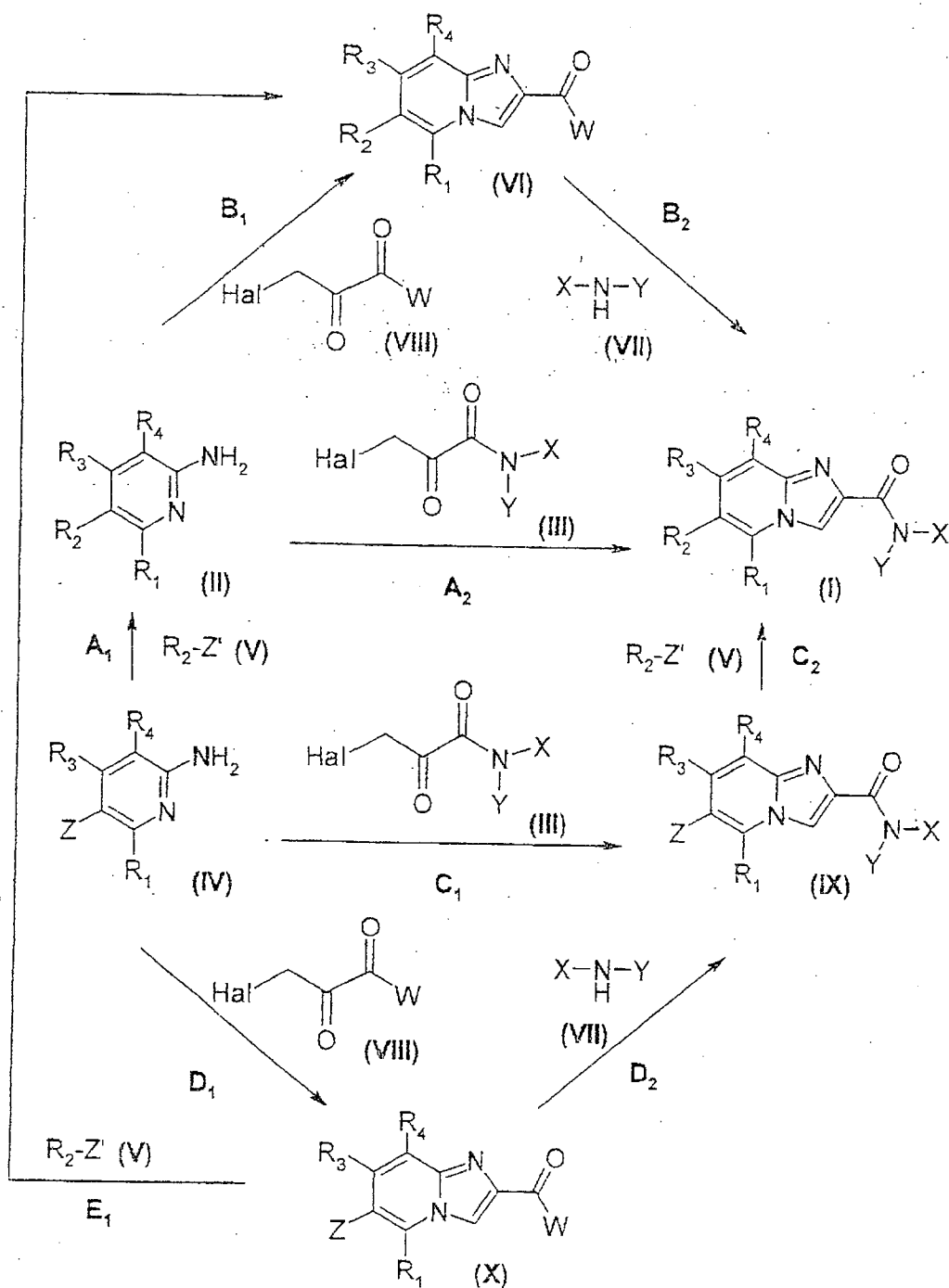
- {3-[2-(Piperidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(2,3-Dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(Morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- 2-(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- {3-[2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-[(6-Fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(2,5-Dihidro-1*H*-pirrol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-[(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-*c*]piridin-5-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- 2-(2,3-Dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- {3-[2-(1,2,3,4-Tetrahydroquinolein-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

- {3-[2-(1,3-Dihidro-2*H*-isoindol-2-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(1,3-Dihidro-2*H*-isoindol-2-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-[(6-Fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*] piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(2,5-Dihidro-1*H*-pirrol-1-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- {3-[2-(Tiomorfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol
- *N,N*-dimetil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-*c*]piridin-5-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*] piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil-6-metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*] piridina,
- 6-(Piridin-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Furan-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Oxazol-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Furan-3-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-[5-(*H*idroximetil)furan-2-il]-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- [(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*] piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*] piridina
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*] piridina y su dihidrocloruro
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina y su dihidrocloruro
- 6-(1*H*-Pirrol-3-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina

- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina y su trifluoroacetato (1,1)
 - 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina y su trifluoroacetato (1,1)
 - 6-(1*H*-Imidazol-4-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 2-[(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil]-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 6-(3-Acetilfenil)-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 6-[3-(1-Hidroxietil)-fenil]-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)-carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina (RS)
 - 6-[3-(1-Hidroxietil)-fenil]-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)-carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina
- 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.

7S



Esquema 1

- 5 La primera vía 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 e Y se definen como anteriormente, por analogía, por ejemplo, con los métodos descritos por J-J. Bourguignon et coll. 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-propionamida (III) se pueden obtener, por ejemplo, según el método descrito por R. Kluger et coll. en J. Am. Chem. Soc., 106, 4017 (1984).

Las 2-amino-piridinas de fórmula (II) en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, se pueden preparar, por ejemplo, mediante la transformación A₁, es decir:

- por reacción de acoplamiento de un derivado de 2-aminopiridina de fórmula (IV), en la que R₁, R₃ y R₄ se definen como anteriormente y Z representa un grupo borilo, estannilo o sililo, y un derivado R₂-Z' (V), en el que R₂ 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 (IV), en la que R₁, R₃ y R₄ se definen como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, con un derivado R₂-Z' (V), en el 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,

o por cualquier otro método conocido por el experto en la materia.

La segunda vía de síntesis (transformación B₂) consiste en acoplar un ácido imidazopiridin-2-carboxílico o uno de sus derivados de fórmula (VI), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, W representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi (C₁-C₆), con una amina cíclica X-NH-Y de fórmula (VII), en la que X e Y se definen 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 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 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 coll. (Tet. Lett. (1977), 18, 4171), o tercbutilato de zirconio.

Los derivados de los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos de fórmula (VI), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente y W es alcoxi (C₁-C₆), hidroxilo o 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 y W es alcoxi(C_1-C_6), en condiciones similares a las utilizadas para la condensación de un derivado de fórmula (II) con un derivado de fórmula 5 (III), seguida, si fuera necesario, por la conversión del éster en ácido y a continuación en cloruro de ácido o en otro derivado reactivo (transformación B_1).

La tercera vía de síntesis (transformación C_2) consiste en acoplar un derivado de fórmula general (IX), en la que R_1 , R_3 , R_4 , X e Y se definen como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, un grupo sulfonilo o un grupo reactivo, tal 10 como borilo, estannilo o sililo, con un derivado de fórmula R_2-Z' (V), en la 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 cuando Z representa un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo, o

- Z' representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, cuando Z representa un 15 grupo reactivo, tal como un grupo borilo, estannilo o sililo, o un átomo de hidrógeno.

Los derivados de fórmula general (IX), en la que R_1 , R_3 , R_4 , X, Y y Z se definen como anteriormente, se pueden preparar :

- por condensación de una 2-amino-piridina de fórmula (IV), en la que R_1 , R_3 , R_4 y Z se definen como anteriormente, con un derivado de 2-oxo-propionamida (III), en la que Hal 20 representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo y X e Y se definen como anteriormente (transformación C_1), según métodos citados para la conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I), o

- por amidificación de un ácido imidazopiridin-2-carboxílico o uno de sus derivados de fórmula (X), en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente, W representa un grupo 25 hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi(C_1-C_6), con una amina $X-NH-Y$ (VII), en la que X e Y se definen como anteriormente (transformación D_2), según métodos citados para la conversión de un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (I).

Los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos o sus derivados de fórmula (X), en la que R_1 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente, W es alcoxi(C_1-C_6), hidroxilo o halógeno y Z representa 30 un grupo borilo, estannilo o sililo o un átomo de halógeno, se pueden preparar (transformación D_1) por condensación de una 2-aminopiridina de fórmula (IV), en la que R_1 , R_3 y R_4 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 y W es un grupo alcoxi(C_1-C_6), 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, si fuera necesario, por la conversión del éster en ácido y a continuación en cloruro de ácido u otro derivado reactivo.

- 5 Los ácidos imidazopiridin-2-carboxílicos o sus derivados de fórmula (VI), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, W es alcoxi(C₁-C₆), hidroxilo 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, W es alcoxi(C₁-C₆) y Z representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, un grupo sulfonyloxi o un grupo reactivo, tal como
10 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
15 grupo reactivo, tal como un grupo borilo, estannilo o sililo, o un átomo de hidrógeno,

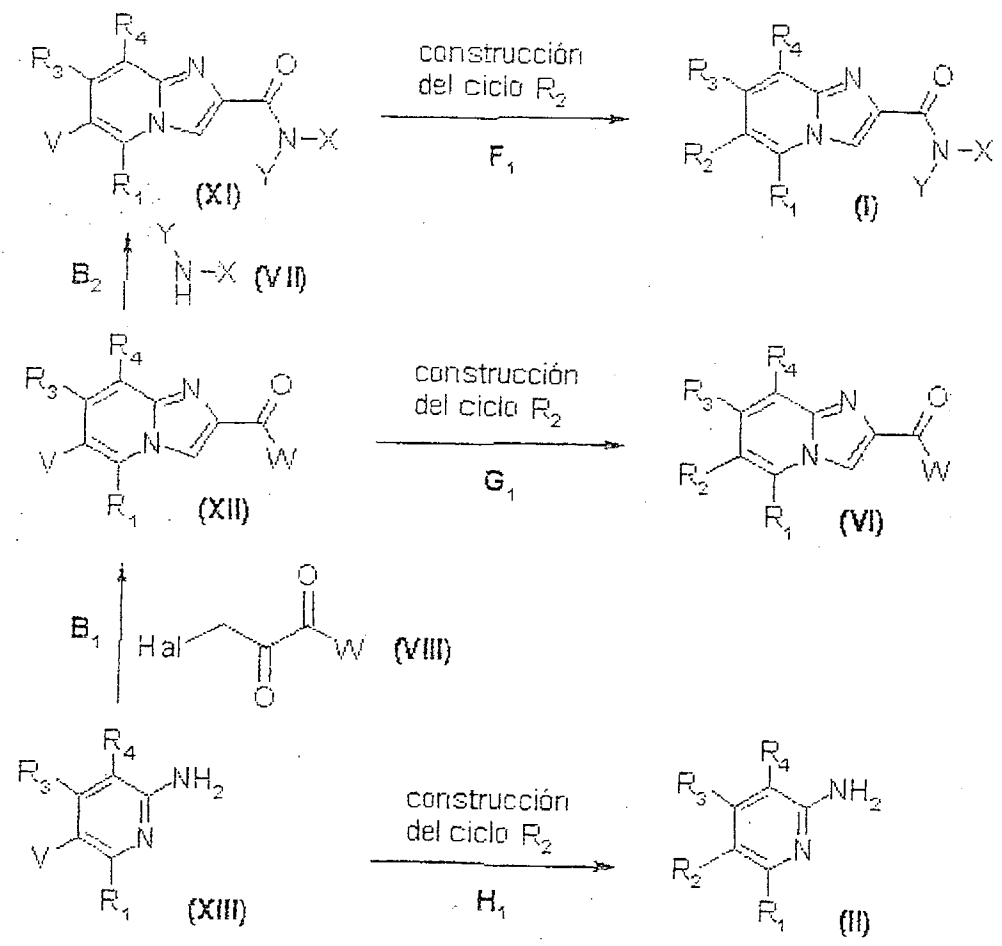
seguido, si fuera necesario, por la conversión del éster en ácido y seguidamente en cloruro de ácido u otro derivado reactivo.

- 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
20 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),
- 25 - para las reacciones de tipo Stille : V. Farina et coll., Org. React., 50, 1 (1997),
- para las reacciones de tipo Hiyama : T. Hiyama et coll., Top. Curr. Chem., 2002, 219, 61 (2002),
- para las reacciones de tipo Negishi : E. Negishi et coll., Chem. Rev., 103, 1979 (2003),
- 30 - para las reacciones de tipo Bellina : M. Miura et coll., Chem. Lett., 200 (2007).

Para efectuar el acoplamiento, es igualmente posible formar, intermediariamente pero sin aislarlos, derivados organometálicos, tales como derivados de zinc.

Según la invención, se pueden preparar igualmente los compuestos de fórmula general (I), (VI) y (II), en las que R₂ es un heterociclo, según los procedimientos del esquema 2.



Esquema 2

5

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

10

A modo de ejemplo, V puede representar :

- un grupo 2-halógeno-acilo, tal como bromoacetilo, o 1-halo-2-oxo-alquilo, tal como 1-bromo-2-oxo-etilo, que se puede convertir, por ejemplo, en un grupo tiazolilo, imidazol u oxazolilo, por tratamiento con derivados de tiourea, tioamida, guanidina, urea o amida.

15

- un grupo alquinilo, tal como etinilo, que se puede convertir en un 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.

5 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.

10 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.

Los productos de fórmula (I) y sus precursores de fórmula (II) o (IV) se pueden someter, si se desea y si es necesario, con objeto de obtener productos de fórmula (I) o de ser transformados en otros productos de fórmula (I), a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en un orden cualquiera :

- a) una reacción de esterificación o de amidificación de la función ácido,
- b) una reacción de hidrólisis de la función éster en función ácido,
- c) una reacción de amidificación de la función amina,
- 20 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 transformación de las funciones aldehído o cetona en función alcohol por reducción o acción de un organometálico, tal como un organomagnesiano,
- g) una reacción de conversión de las funciones aldehído o cetona en derivado oxima,
- 25 h) una reacción de transformación del radical nitrilo en función aldehído,
- i) una reacción de transformación del radical nitrilo en función cetona,
- j) una reacción de oxidación de un grupo alquenilo en función aldehído o cetona,
- k) una reacción de olefinación de una función aldehído o cetona en un grupo alquenilo,
- l) una reacción de deshidratación de un grupo hidroxialquilo en un alquenilo,
- 30 m) una reacción de hidrogenación total o parcial de un grupo alquenilo o alquinilo en un grupo alquenilo o alquilo,
- n) una reacción de acoplamiento catalítico de un derivado organometálico, tal como un derivado de boro, de estaño o de silicio, con un derivado halogenado, para introducir un sustituyente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo,

- o) una reacción de reducción de un grupo nitro en un grupo amino primario,
- p) una reacción de conversión de un grupo amino primario o secundario en un grupo amino secundario o terciario por aminación reductora o alquilación,
- q) una reacción de conversión de un grupo amino primario en un grupo amidina,
- 5 r) una reacción de protección de funciones reactivas,
- s) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden englobar funciones reactivas protegidas,
- t) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
- 10 u) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en enantiómeros, estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos, llegado el caso, en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, tautómeros.

En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, se encuentran disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía, 15 o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en la misma, o que son conocidos por el experto en la materia.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y son sólo para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, 20 que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Ejemplo 1 (compuesto nº 1): {3-[2-(Piperidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol

Se añaden, bajo argón y a una temperatura de 0°C, 253 µL de una disolución 2M de 25 trimetilaluminio en tolueno a una disolución de 40 µL de piperidina en 1 mL de xileno. Se retira el baño de hielo y se añaden 100 mg de ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (Intermedio 3). Se agita la mezcla de reacción durante 30 horas a una temperatura de 110°C y a continuación se diluye con agua, se acidifica a pH 3 con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo y seguidamente con diclorometano. Las fases 30 orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente de hexano, acetato de etilo y metanol (de 47/50/3 a 0/84/16) para dar lugar a 72 mg de {3-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 2 (compuesto n° 2): {3-[2-(2,3-Dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

Se añaden 76 mg de piperidina a una suspensión bajo argón de 50 mg de ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico (Intermedio 3) y 72 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 2 mL de piridina anhidra. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a una temperatura de 50°C y seguidamente se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se diluye el residuo con 3 mL de diclorometano y se lava con 1 mL de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se tritura el sólido con metanol y se decanta, secándose a continuación para dar lugar a 42 mg de {3-[2-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 3 (compuesto n° 3): {3-[2-(Morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

Se añaden 24,4 µL de morfolina a una mezcla de 50 mg de ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico (Intermedio 3), 95,5 µL de diisopropiletilamina, 107 mg de hexafluorofosfato de 1-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) y 38 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) en 1 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 25°C durante 16 horas, se diluye con 1,6 mL de una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y 1 mL de agua y se agita a continuación durante 30 minutos. Se decanta y se lava el sólido con 5 mL de una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y seguidamente 2 veces con 5 mL de agua y 2 veces con 5 mL de hexano, para dar lugar a 48 mg de {3-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol en forma de un sólido beige rosado.

Ejemplo 4 (compuesto n° 4): 2-(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina

Se añaden 160 µL de tetrahidro-1,2,5,6-piridina a una suspensión bajo argón de 120 mg de ácido 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico (Intermedio 1) y 224 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 2 mL de piridina anhidra. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a una temperatura de 50°C y seguidamente se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente de hexano, acetato de etilo y metanol (de 47/50/3 a 0/84/16),

para dar lugar a 90 mg de 2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina en forma de un sólido blanco.

Los intermedios que se describen a continuación son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.

5 Intermedio 1: 6-Dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo y ácido 6-dimetilaminoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

1.1 : 6-Dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se añaden 26,2 mL de bromopiruvato de etilo a una disolución de 19,05 g de 5-dimetilaminopiridin-2-amina (J. Chem. Soc. Perkin 1, 68 (1973)) en 380 mL de DME. Se
10 agita la mezcla de reacción a una temperatura de 20°C durante 6 horas, se añaden a continuación 380 mL de etanol durante 20 horas a reflujo y finalmente, después de enfriar, se concentra a presión reducida. Se recoge el sólido dos veces con 350 mL de éter etílico a reflujo y se filtra en caliente, a continuación, dos veces en 350 mL de acetato de etilo a reflujo y se filtra en caliente para dar lugar a 39,66 g de hidrobromuro de 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]
15 *a*]piridin-2-carboxilato de etilo crudo. Se recoge esta sal en 800 mL de agua y se trata con carbonato de sodio sólido, agitando vigorosamente hasta alcanzar un pH 8-9. Se extrae tres veces la fase acuosa con 500 mL de diclorometano, se juntan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en una columna de sílice, eluyendo con mezclas de hexano y
20 acetato de etilo (de 5/1 a 1/1) para dar lugar a 16,7 g de 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite verde.

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

25 1.2: Ácido 6-Dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Se añaden, a una temperatura de 0°C, 107 mL de una disolución acuosa de litina 2N a una suspensión de 16,7 g de 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en una mezcla de 220 mL de tetrahidrofurano y 9,5 mL de metanol. La mezcla de reacción se calienta a continuación a una temperatura de 20°C durante 4 horas. Se añade gota a gota ácido clorhídrico
30 2N al medio de reacción enfriado a una temperatura de 0°C hasta alcanzar un pH de 4-5. Se filtra el precipitado y se lava dos veces con 50 mL de éter etílico, para dar lugar a 14,8 g de ácido 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

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

Intermedio 2 : 6-Metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo y ácido 6-metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

2.1 : 6-Metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara de manera análoga al 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo, utilizando 5-metoxi-6-metilpiridin-2-amina en lugar de 5-dimetilaminopiridin-2-amina.

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

10 2.2 Ácido 6-metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Este producto se prepara por saponificación de 6-metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del ácido 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.

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

Intermedio 3: 6-(3-Hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo y ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

3.1 : 6-(3-Hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

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

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$, 1H), 7,39 (d, $J = 7,5$, 1H), 5,29 (t, $J = 5,7$, 1H), 4,61 (d, 5,66, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H).

3.2 : Ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

Se añaden 90 mL de una disolución acuosa de litina 2N a una suspensión de 17,9 g de 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en una mezcla de 180 mL

de tetrahydrofurano y 9 mL de metanol. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 30 minutos a una temperatura de 20°C. Se añade gota a gota ácido clorhídrico 2N al medio de reacción enfriado a una temperatura de 0°C hasta alcanzar un pH de 4-5. Se filtra el precipitado y se lava dos veces con 50 mL de éter etílico, para dar lugar a 15,3 g de ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,7, 1H), 7,48 (t, J = 7,6, 1H), 7,39 (d, J = 7,5, 1H), 5,7-4,8 (s ancho, 1H), 4,60 (s, 2H), (1 H ácido poco visible).

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

4.1 : 6-(6-Aminopiridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican a vacío 350 mg de 2-amino-6-bromopiridina, 750 mg de ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-borónico 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 bajo 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 bajo presión reducida, para dar lugar a 446 mg de 6-(6-aminopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo.

Espectro de 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 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]⁺.

4.2 : 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 ditercbutilo 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-dimetilaminopiridina 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 de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

y 163 mg de 6-(6-{[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 383$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.3 : 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 tetrahydrofurano y metanol. Se agita la mezcla de reacción durante 7 horas a una temperatura de 25°C y se trata seguidamente con ácido clorhídrico 2 N, gota a gota y a una temperatura de 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 de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ 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).

Intermedio 5: Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

5.1 : (6-Piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Se calienta durante 2 horas a una temperatura de 110°C 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]dicloropalladio y 848 mg de hidrobromuro (1:1) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo y seguidamente se concentra parcialmente, se diluye con diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con

87

agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo 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 bajo 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 de 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 ancho, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (s ancho, 1H).

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

5.2 : 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 intermedio 4 (etapa 4.3), 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 de 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 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 [M+H]⁺.

Intermedio 6: 6-(1-Trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo y 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.

6.1 : 6-(1-Trifenilmetil-1*H*-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-borónico, 23 mg de acetato de paladio y 70 mg de (2-bifenil)diciclohexilfosfina 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 bajo 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 bajo 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 de 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).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 499$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 6.2 : 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 intermedio 4 (etapa 4.3), para dar lugar a 346 mg de ácido 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.

10 Espectro de 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). No se observa el protón intercambiable.

Espectro de masas (APCI): $m/z = 471$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 7: Ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

15 7.1 6-[1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-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-borónico 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 μL 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 bajo 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
20 producto esperado y se concentran a sequedad bajo presión reducida, para dar lugar a 121 mg
25 de 6-[1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo.

Espectro de 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).

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

7.2: Hidrocloruro (1:1) del ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-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 intermedio 4

(etapa 4.3), para dar lugar a 140 mg de hidrocloreto (1:1) del ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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).

5 Espectro de masas (APCI): $m/z = 228$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 8: Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

8.1 : 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 intermedio 7 (etapa 7.1), reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico por el
10 ácido pirazol-3-borónico.

Espectro de RMN ^1H (MeOD- d_4 , δ en ppm) : 8,89 (t, $J = 1,2, 2,4$, 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): $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 8.2 : Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

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 intermedio 4 (etapa 4.3), para dar lugar a 113 mg de ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 13,50-12,50 (s ancho, 1H), 9,03 (s, 1H),
20 8,40 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 9,4$, 1H), 6,74 (s, 1H).

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

9.1 : 6-(Furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 7 (etapa 7.1), reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico por el
25 ácido furan-2-borónico.

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

30 9.2 : Ácido 6-(furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico

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

Espectro de 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).

Intermedio 10: Ácido 6-(furan-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

10.1 : 6-(Furan-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
5 intermedio 7 (etapa 7.1), reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico por el
ácido furan-3-borónico.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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): $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 10.2 : Ácido 6-(furan-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

Se saponifican 384 mg de 6-(furan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo en
condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 4 (etapa 4.3), para dar
lugar a 287 mg de ácido 6-(furan-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H),
15 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).

Espectro de masas (APCI): $m/z = 229$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 11: Ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

11.1 : 6-(5-Formilfuran-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican a vacío 2 g de 6-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo, 1,42
20 g de ácido 5-formil-furan-2-borónico y 231 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-
paladio 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, se agita a continuación 16
horas a una temperatura de 20 °C y se concentra a sequedad. Se cromatografía el residuo en
25 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 bajo presión reducida, para dar
lugar a 884 mg de 6-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,64 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H),
30 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): $m/z = 285$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

11.2 : 6-[5-(Hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-a]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-*a*]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). Se reúnen las fracciones que contienen el producto esperado 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-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco.

10 Espectro de 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]⁺.

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

15 Se saponifican 400 mg de 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 4 (etapa 4.3), para dar lugar a 346 mg de ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 9,06 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,03 (d, J = 20 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]⁺.

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 a vacío 1 g de 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo, 350, 25 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 una temperatura de 90°C durante 3,5 horas y a continuación se enfría, 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 30 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 bajo 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.

Espectro de 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): $m/z = 258$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

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 intermedio 4 (etapa 4.3), 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 de 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).

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

13.1 : 6-[Etoxi(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-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 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 de 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).

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 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 de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,77 (s ancho, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,70 (m,

93

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): $m/z = 248 [M+H]^+$.

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

5 Se calienta durante 20 horas a una temperatura de 85°C una suspensión de 580 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,
10 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 de 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)

15 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 intermedio 4 (etapa 4.3), 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
20 forma de un sólido blanco roto.

Espectro de 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).

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

25 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
30 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 bajo 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 de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

14.2 : 6-Etinilimidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo

- 5 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- α]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
10 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 bajo presión reducida, para dar lugar a 280 mg de 6-etinilimidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,86 (d, J = 1,0, 1H), 8,50 (d, J = 0,6, 15 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

- Se añaden 9,8 mg de yoduro cuproso a una disolución de 220 mg de 6-etinilimidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo y 0,21 mL de azidotrimetilsilano en 4 mL de
20 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
25 para dar lugar a 125 mg de : 6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco roto.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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).

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

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

Se saponifican 125 mg de 6-(1H-1,2,3-triazol-3-il)imidazo[1,2- α]piridin-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 4 (etapa 4.3),

95

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.

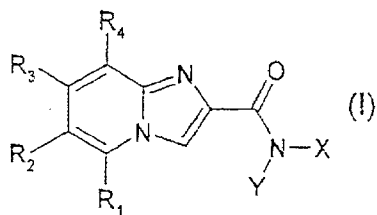
Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 16,0-15,0 (s ancho, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 7,96 (dd, J = 1,4, 9,5, 1H), 7,80 (d, J = 9,5, 1H).

5 Las tablas que se dan a continuación ilustran las estructuras químicas de fórmula general (I) (tabla 1) y las características espectroscópicas (tabla 2) de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

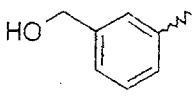
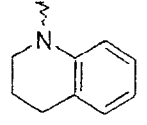
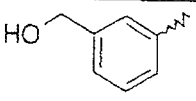
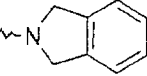
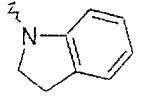
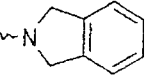
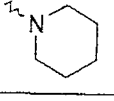
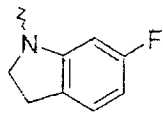
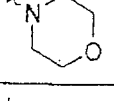
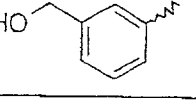
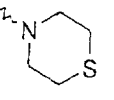
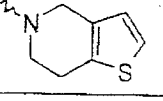
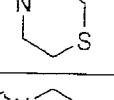
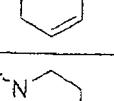
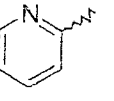
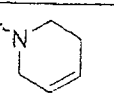
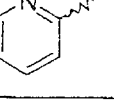
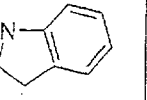
En la tabla 1 :

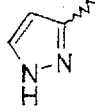
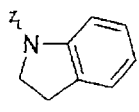
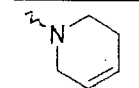
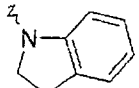
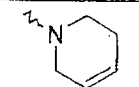
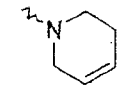
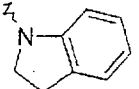
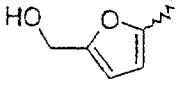
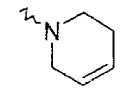
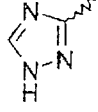
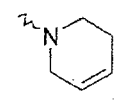
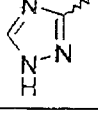
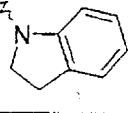
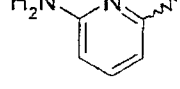
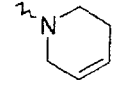
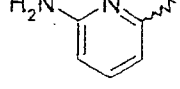
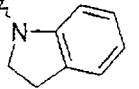
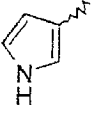
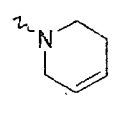
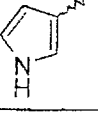
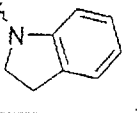
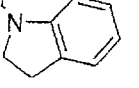
- en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre,
- 10 - « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro,
- « CF₃COOH » representa un compuesto en forma de trifluoroacetato,
- la proporción entre paréntesis es la proporción (ácido:base),

Tabla 1



Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	~NXY	sal
01	H		H	H		-
02	H		H	H		-
03	H		H	H		-
04	H	~NMe ₂	H	H		-
05	H		H	H		-
06	H		H	H		-
07	H		H	H		-
08	H		H	H		-
09	H		H	H		-
10	H		H	H		-
11	H	~NMe ₂	H	H		-

12	H		H	H		-
13	H		H	H		-
14	H	~NMe ₂	H	H		-
15	H	~NMe ₂	H	H		-
16	H	~NMe ₂	H	H		-
17	H	~NMe ₂	H	H		-
18	H	~NMe ₂	H	H		-
19	H	~NMe ₂	H	H		-
20	H		H	H		-
21	H	~NMe ₂	H	H		-
22	H	~NMe ₂	H	H		-
23	H	~NMe ₂	H	H		-
24	Me	~OMe	H	H		-
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		HCl (2 : 1)
37	H		H	H		HCl (2 : 1)
38	H		H	H		-
39	H		H	H		-
40	H		H	H		CF ₃ COOH (1 : 1)

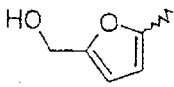
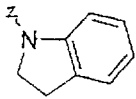
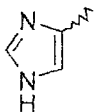
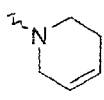
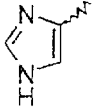
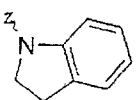
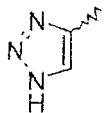
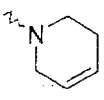
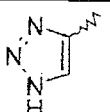
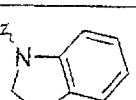
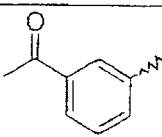
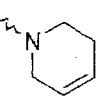
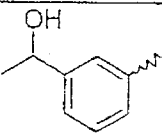
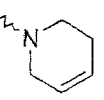
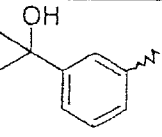
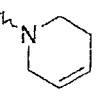
41	H		H	H		CF ₃ COOH (1:1)
42	H		H	H		-
43	H		H	H		-
44	H		H	H		-
45	H		H	H		-
46	H		H	H		-
47	H		H	H		-
48	H		H	H		-

Tabla 2

Ej.	Caracterizaciones
01	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,48 a 1,70 (m, 6H), 3,62 (m extendido, 2H), 4,08 (m extendido, 2H), 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,62 a 7,73 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,91 (t, J = 1,5 Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 336 [M+H] ⁺ .
02	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,31 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,85 (m 1H), 6,92 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,38 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,77 (m, 4H), 8,46 (s, 1H), 8,96 (t, J = 1,6 Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 386 [M+H] ⁺ .
03	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,67 (m extendido, 6H), 4,27 (m extendido, 2H), 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,61 a 7,79 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,93 (t, J = 1,5 Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 338 [M+H] ⁺ .
04	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,18 (m ancho, 2H), 2,84 (s, 6H), 3,76 (m ancho, 1H), 4,00 - 4,32 (m ancho, 2H), 4,71 (m ancho, 1H), 5,65 - 5,92 (m ancho, 2H), 7,28 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 9,9, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 271 [M+H] ⁺ .
05	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,23 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,68 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (t ancho, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (m extendido, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,04 (t, J = 1,6 Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 370 [M+H] ⁺ .

Ej.	Caracterizaciones
06	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,80 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,28 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J = 8,7$, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (dd ancho, $J = 8,7$, 5,9 Hz, 1H), 7,37 (dt, $J = 7,6$, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (dt, $J = 7,6$, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,71 (dd, $J = 9,7$, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d ancho, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,97 (d ancho, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,99 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
07	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 4,34 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,85 (m, 2H), 5,27 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,91 - 6,03 (m, 2H), 7,37 (dt, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,72 (dt, $J = 9,5$, 1,3 Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,93 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
08	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,20 (m ancho, 2H), 3,74 (m ancho, 1H), 4,04 - 4,25 (m ancho, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,67 (m ancho, 1H), 5,20 (m muy extendido, 1H), 5,70 - 5,92 (m, 2H), 7,36 (dt, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (dt, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,94 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
09	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 1,78 - 1,98 (m, 4H), 3,52 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,26 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,36 (dt, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (s enmascarado, 1H), 7,70 (d ancho, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,37 (s ancho, 1H), 8,93 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,96 (m ancho, 2H), 3,97 (m ancho, 1H), 4,45 (m ancho, 1H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,73 (m ancho, 1H), 5,28 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,29 (m ancho, 1H), 6,76 - 7,00 (m ancho, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,78 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,95 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ej.	Caracterizaciones
11	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,85 (s, 6H), 4,28 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,32 (dd, $J = 10,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 10,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,70 (dd ancho, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 1,94 (m, 2H), 2,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,26 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (d ancho, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d ancho, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,92 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 4,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,92 (s ancho, 2H), 5,28 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,47 (s ancho, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 5H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,60 (d ancho, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,68 (s enmascarado, 1H), 7,70 (dd, $J = 9,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,77 (d ancho, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,86 (s, 6H), 3,17 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,71 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,03 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,19 (t ancho, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d ancho, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,87 (d ancho, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,17 (m extendido, 1H), 8,33 (s, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,86 (s, 6H), 4,89 (s ancho, 2H), 5,43 (s ancho, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,54 (d ancho, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,88 (d ancho, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 1,44 - 1,70 (m, 6H), 2,83 (s, 6H), 3,58 (m extendido, 2H), 4,12 (m extendido, 2H), 7,26 (dd, $J = 9,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 9,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,86 (s, 6H), 3,15 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,78 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,85 (ddd, $J = 9,2, 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd ancho, $J = 8,2, 5,7$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (dt, $J = 9,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,95 (d ancho, $J = 11,7$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ej.	Caracterizaciones
18	Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,83 (s, 6H), 3,64 (m ancho, 6H), 4,30 (m ancho, 2H), 7,28 (dd, $J = 10,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,45 (dt, $J = 10,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19	Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,84 (s, 6H), 4,30 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 5,89 - 6,01 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 9,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,85 (dt, $J = 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20	Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,69 (m, 4H), 3,91 (m extendido, 2H), 4,42 (m extendido, 2H), 4,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 5,27 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,38 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
21	Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,69 - 2,00 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 3,49 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,26 (dd, $J = 9,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 9,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
22	Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,84 (s, 6H), 2,92 (m ancho, 2H), 3,94 (m ancho, 1H), 4,22 - 4,77 (m extendido, 2H), 5,31 (m ancho, 1H), 6,94 (m extendido, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,34 (d ancho, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,50 (dt $J = 9,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
23	Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,66 (m, 4H), 2,84 (s, 6H), 3,88 (m extendido, 2H), 4,45 (m extendido, 2H), 7,28 (dd, $J = 9,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 9,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
24	Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,19 (m ancho, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,73 (m ancho, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,10 (m ancho, 1H), 4,19 (m ancho, 1H), 4,65 (m ancho, 1H), 5,63 - 5,93 (m extendido, 2H), 7,45 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,55 (d ancho, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,13 (s ancho, 1H). Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ej.	Caracterizaciones
25	2,14 - 2,29 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 1H), 4,06 - 4,25 (m, 2H), 4,63 - 4,72 (m, 1H), 5,71 - 5,93 (m, 2H), 7,41 (ddd, J = 7,2, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,93 - 8,07 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (ddd, J = 4,8, 1,5, 0,9 Hz, 1H), 9,35 - 9,39 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 305 [M+H]⁺
26	Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,20 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,5, 1H), 7,29 (d, J = 7,5, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,2, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,91 - 8,05 (m, 2H), 8,08 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,26 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 9,39 - 9,44 (s ancho, 1 H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-), : m/z 341 [M+H]⁺
27	Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,20 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,62 - 4,82 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 - 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,94 (m, 2H), 8,20 (m ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 13,03 (s, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 328 [M+H]⁺, m/z 330 [M+H]⁺
28	Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,12 - 2,32 (m, 2H), 3,64 - 3,83 (m, 1H), 4,03 - 4,28 (m, 2H), 4,58 - 4,75 (m, 1H), 5,67 - 5,95 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,93 (s, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 294 [M+H]⁺
29	Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,19 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,71 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 7,21 (t ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,19 (m extendido, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 330 [M+H]⁺
30	Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,10 - 2,29 (m, 2H), 3,69 - 3,78 (m, 1H), 4,05 - 4,24 (m, 2H), 4,54 - 4,72 (m, 1H), 5,67 - 5,95 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,72 - 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,85 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,32 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 295 [M+H]⁺

105

Ej.	Caracterizaciones
31	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,20 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 4,05 - 4,26 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,69 - 5,93 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,26 (s ancho, 1H), 8,87 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$
32	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,19 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,70 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,98 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,03 - 7,46 (m, 3H), 7,65 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,18 (m extendido, 1H), 8,28 (s ancho, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$
33	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,13 - 2,25 (m, 2H), 3,65 - 3,79 (m, 1H), 4,05 - 4,25 (m, 2H), 4,47 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 5,28 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,69 - 5,93 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,89 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$
34	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,10 - 2,30 (m, 2H), 3,65 - 3,82 (m, 1H), 4,05 - 4,30 (m, 2H), 4,59 - 4,74 (m, 1H), 5,68 - 5,95 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz 1H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (m extendido, 1H), 9,26 (s ancho, 1H), 14,12 - 14,43 (m extendido, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$
35	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,22 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,69 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,19 (m extendido, 1H), 8,63 (m extendido, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,32 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$
36	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,15 - 2,33 (m, 2H), 3,70 (m enmascarado, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 5,63 - 5,96 (m, 2H), 6,94 (d ancho, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,80 - 8,01 (m, 3H), 8,05 (m extendido, 3H), 8,48 (s, 1H), 9,29 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ej.	Caracterizaciones
37	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,23 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,66 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,84 - 8,03 (m, 3H), 8,05 (m extendido, 2H), 8,14 - 8,29 (m extendido, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,34 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$
38	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,19 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,95 - 4,33 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,64 - 5,95 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,70 (s ancho, 1H), 11,02 (m extendido, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$
39	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,19 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,72 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,05 (td, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,20 (t ancho, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,19 (m extendido, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,75 (s ancho, 1H), 11,03 (m extendido, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$
40	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,20 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,70 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,07 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,22 (t ancho, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,31 (d ancho, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,20 (m extendido, 1H), 8,30 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,37 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$
41	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 3,20 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,70 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,45 (m extendido, 1H), 6,46 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,21 (td, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,19 (m extendido, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,94 (s ancho, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 404$ $[\text{M}+\text{HCO}_2\text{H}-\text{H}]^+$
42	Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6, δ en ppm) : 2,13 - 2,29 (m, 2H), 3,66 - 3,81 (m, 1H), 4,05 - 4,29 (m, 2H), 4,62 - 4,75 (m, 1H), 5,69 - 5,94 (m, 2H), 7,58 - 7,79 (m, 4H), 8,35 (s, 1H), 8,93 (s ancho, 1H), 12,26 (m extendido, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-), : m/z 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ej.	Caracterizaciones
43	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,19 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (t ancho, J = 7,4 Hz, 1H), 7,30 (d ancho, J = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 2H), 8,19 (m extendido, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 12,41 (m extendido, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 328 [M+H] ⁺ , m/z 330 [M+H] ⁺
44	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,08 - 2,30 (m, 2H), 3,66 - 3,82 (m, 1H), 4,05 - 4,28 (m, 2H), 4,59 - 4,77 (m, 1H), 5,68 - 5,97 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,14 (s ancho, 1H), 15,23 (m extendido, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 293 [M+H] ⁺ , m/z 295 [M+H] ⁺
45	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 3,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,71 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,83 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H), 8,19 (m extendido, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s ancho, 1H), 15,19 (m extendido, 1 H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 329 [M+H] ⁺ , m/z 331 [M+H] ⁺
46	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,23 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 4,02 - 4,28 (m, 2 H), 4,68 (m, 1H), 5,67 - 5,98 (m, 2H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H) 8,26 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,05 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 346 [M+H] ⁺
47	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,22 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,06 - 4,26 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 5,23 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,69 - 5,92 (m, 2H), 7,38 (d ancho, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d ancho, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,78 (m, 3H), 8,34 (s, 1H) 8,93 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 348 [M+H] ⁺
48	Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,49 (s, 6H), 2,15 - 2,29 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,05 - 4,26 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 5,69 - 5,95 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 362 [M+H] ⁺

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

Evaluación de la actividad *in vitro* sobre células N2A

La actividad de los compuestos según la invención se ha evaluado sobre una línea celular (N2A) que expresa de manera endógena el receptor de ratón Nurr1 y que está transfectada de manera estable con el elemento de respuesta que une NOT (NBRE) acoplado 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.

La línea celular Neuro-2A proviene de una fuente comercial estándar (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 suplementado con 10% de suero fetal de ternera, 4,5 g/L de glucosa y 0,4 mg/mL de Geneticina. Después de una semana de cultivo, las células se recuperan mediante tripsina 0,25% durante 30 segundos, se vuelven a poner seguidamente en suspensión en DMEM sin rojo de fenol que contiene 4,5 g/L de glucosa y 10% de suero deslipidizado 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 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 película adhesiva. Los productos se preparan en forma de disolución madre 10⁻² M, y se diluyen en 100% de DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en medio de cultivo antes de la incubación con las células, que contienen así 0,625% final de DMSO.

Por ejemplo, los compuestos n° 7, 8, 17, 30, 35 y 43 han presentado una CE_{50} de respectivamente 5 nM, 0,8 nM, 6,7 nM, 56 nM, 11 nM y 2,4 nM.

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

Los compuestos escogidos entre los compuestos de fórmula (I) tales como los definidos anteriormente, el 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina y el 2-(4-tiomorfolin-1-il-carbonil)-6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina, así como las sales de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable pueden, por tanto, utilizarse para la preparación de medicamentos para su aplicación terapéutica en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican a los receptores NOT.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto un medicamento que comprende un compuesto escogido entre los compuestos de fórmula (I) tales como los definidos anteriormente, el 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina, y el 2-(4-tiomorfolin-1-il-carbonil)-6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina, así como las sales de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable y, más particularmente, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales de adición 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 y las tauopatías (ej., parálisis progresiva supranuclear, demencia fronto temporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick); traumatismos cerebrales como la isquemia y traumatismos craneales y la epilepsia; enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, como la esclerosis en placa, encefalitis, mielitis y encefalomiелitis y otras enfermedades inflamatorias, como las patologías vasculares, aterosclerosis, inflamaciones de las articulaciones, artrosis, artritis reumatoide; osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades inflamatorias alérgicas, tales como asma, enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, lupus, esclerodermias, Síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmunomediadas; osteoporosis; cánceres.

Así, la presente invención visa un compuesto escogido entre un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, el 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina y el 2-(4-tiomorfolin-1-il-carbonil)-6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina, así como las sales de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento y la prevención de una de las enfermedades anteriormente citadas.

Según un modo de realización particular, estos medicamentos encuentran su utilización en el tratamiento y la prevención de una de las enfermedades anteriormente citadas, con excepción de los cánceres.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto escogido entre los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de una de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto escogido entre el grupo de los compuestos definidos anteriormente. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto escogido entre el grupo de compuestos anteriormente definidos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen, según la forma farmacéutica y el modo de administración 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, escogido entre el grupo de los compuestos anteriormente definidos o de sus sales, se puede administrar, 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 anteriormente citados.

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. 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 :

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

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; y dichas dosis no están fuera del ámbito de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de

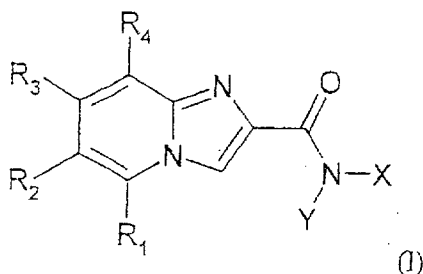
administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías anteriormente indicadas, que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto escogido entre el grupo de los compuestos
5 anteriormente definidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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 de fórmula (I) :



5

en la que:

X e Y forman, con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, una amina cíclica mono o bicíclica, saturada o parcialmente saturada, de 5 a 10 eslabones, que opcionalmente incluye 1 a 4 heteroátomos suplementarios escogidos entre O, S, N, opcionalmente sustituida por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb o COOR₈, estando dichos grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

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

R₂ representa uno de los grupos siguientes :

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre sí entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un grupo fenilo,

- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre sí entre un hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo NRaRb,

- . un grupo alqueno(C₂-C₆),

- . un grupo alquino(C₂-C₆),

- . un grupo -CO-R₅,

- . un grupo -CO-NR₆R₇,

- . un grupo -CO-O-R₈,

- . un grupo -NR₉-CO-R₁₀,

- . un grupo -N=CH-NRaRb,

- . un grupo NR₁₁R₁₂,

- . un átomo de halógeno,
- . un grupo ciano, nitro, hidroxiiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo,
- . un grupo alquiltio(C₁-C₆),
- . un grupo alquilsulfinilo(C₁-C₆),
- 5 . un grupo alquilsulfonilo(C₁-C₆),
- . un grupo ((alquil(C₁-C₆))₃)sililetinilo,
- . un grupo -SO₂-NR₉R₁₀,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre sí entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C₁-C₆),
- 10 ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios hidroxilo o NRaRb,
- . un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb, COOR₈, estando los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o hidroxilo ;
- 15 R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₂-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un átomo de halógeno;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi (C₁-C₄) o un átomo de flúor ;
- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- 20 R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O ó S ;
- R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo
- 25 alquilo(C₁-C₆) ;
- R₁₁ y R₁₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- Ra y Rb son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un ciclo de 4 a 7 eslabones ;
- 30 Rc es hidrógeno y Rd es alquilo(C₁-C₆) ;
- con excepción de 2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina y de 2-(4-tiomorfolin-1-il-carbonil)-6-cloroimidazo[1,2-a]-piridina ;
- en estado de base o de sal de adición a un ácido.
- 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque :

R_2 es diferente de un átomo de hidrógeno y de cloro.

3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que:

R_2 representa uno de los grupos siguientes :

- 5 . un grupo alcoxi (C_1-C_6),
- . un grupo $NR_{11}R_{12}$,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo escogido entre un grupo $-CO-R_5$ o un alquilo(C_1-C_6) él mismo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxí ;
- . un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un grupo $NRaRb$;

10 R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) ;

R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;

Ra y Rb son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

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

X e Y forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados una amina cíclica mono o bicíclica, saturada o parcialmente saturada, de 5 a 10 eslabones, incluyendo opcionalmente un heteroátomo suplementario escogido entre O ó S , opcionalmente sustituido por un grupo escogido entre un átomo de halógeno.

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

$-NXY$ representa un grupo dihidrobenzoxazina, indolina, isoindolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahydroquinoleína, tiomorfolina, tetrahidrotienopiridina, opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno ;

25 R_2 representa uno de los grupos siguientes :

- . un grupo alcoxi(C_1-C_6),
- . un grupo $NR_{11}R_{12}$,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo escogido entre un halógeno, un grupo alcoxi(C_1-C_6), un grupo alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido por un hidroxí o un
30 grupo $C(O)R_5$,

. un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirrolilo o un grupo imidazolilo, opcionalmente sustituido por un grupo $NRaRb$, un alquilo(C_1-C_6) él mismo opcionalmente sustituido por un hidroxí ;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) ;

R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);

R_a y R_b son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C_1-C_6);

R_1 , R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno.

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

-NXY representa un grupo dihidrobenzoxazina, indolina opcionalmente sustituida por un átomo de flúor, isoindolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahydroquinoleína, tiomorfolina, tetrahidrotienopiridina;

10 R_2 representa un grupo metoxi, un grupo fenilo sustituido por un grupo hidroximetilo, hidroxietilo, hidroximetil-etilo, acetilo, N-dimetilo, un grupo piridilo opcionalmente sustituido por un grupo amino, un grupo pirazolilo, un grupo furilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroximetilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirrolilo o un grupo imidazolilo;

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

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se elige entre:

- {3-[2-(Piperidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(2,3-Dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(Morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- 2-(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina
- {3-[2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-[(6-Fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(2,5-Dihidro-1*H*-pirrol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-[(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-*c*]piridin-5-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- 2-(2,3-Dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina

- {3-[2-(1,2,3,4-Tetrahydroquinolein-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol
- {3-[2-(1,3-Dihidro-2*H*-isoindol-2-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(1,3-Dihidro-2*H*-isoindol-2-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-[(6-Fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(2,5-Dihidro-1*H*-pirrol-1-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- {3-[2-(Tiomorfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol
- *N,N*-dimetil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-*c*]piridin-5-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*] piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil-6-metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Piridin-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Furan-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Oxazol-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Furan-3-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-[5-(Hidroximetil)furan-2-il]-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- [(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*] piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*] piridina y su dihidrocloruro
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina y su dihidrocloruro
- 6-(1*H*-Pirrol-3-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina

- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina y su trifluoroacetato (1,1)
 - 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina y su trifluoroacetato (1,1)
 - 6-(1*H*-Imidazol-4-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 2-[(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil]-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 6-(3-Acetilfenil)-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina
 - 6-[3-(1-Hidroxi-etil)-fenil]-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)-carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina (RS)
 - 6-[3-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)-carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina
- y sus sales de adición a un ácido.

8. Medicamento caracterizado porque comprende un compuesto escogido entre los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el 2-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina o el 2-(4-tiomorfolin-1-il-carbonil)-6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina, y las sales de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable.
9. Medicamento caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable.
10. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7 o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades neurodegenerativas.
12. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los traumatismos cerebrales y de la epilepsia.

13. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades psiquiátricas.
14. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades inflamatorias.
15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la osteoporosis.
- 10 16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de cánceres.
- 15 17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, de las tauopatías y de la esclerosis en placa.
18. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad.
- 20 19.. Compuestos
- 6-Metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(3-Hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- 25 Ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(6-{{(1,1-Dimetiletoxi)carbonil}amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(6-{{(1,1-dimetiletoxi)carbonil}amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico;
- (6-Piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- 30 Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(1-Trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(1-Trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-[1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;

- 6-(1*H*-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(Furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 5 6-(Furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-[5-(Hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(Oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- 10 Ácido 6-(oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ; y
- Ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.
- 15 20.Utilización de los compuestos según la reivindicación 15 para la síntesis de compuestos tales como los definidos en las reivindicaciones 6 ó 7.

120

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00 A61P35/00 A61P19/10 A61P9/00 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 30 September 2007 (2007-09-30), XP002496308 retrieved from STN Database accession no. 951974-53-1 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 August 2001 (2001-08-28), XP002496309 retrieved from STN Database accession no. 353258-37-4 (RN) abstract ----- -/--	1
☒ 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 20 août 2009		Date of mailing of the international search report 31/08/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/001835

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 25 July 2006 (2006-07-25), XP002496310 retrieved from STN Database accession no. 896086-91-2 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 25 July 2006 (2006-07-25), XP002496311 retrieved from STN Database accession no. 896087-13-1 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 August 2001 (2001-08-28), XP002496312 retrieved from STN Database accession no. 353258-49-8 (RN) abstract	1,2
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 12 September 2005 (2005-09-12), XP002496313 retrieved from STN Database accession no. 865101-43-5 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 August 2001 (2001-08-28), XP002496314 retrieved from STN Database accession no. 353258-48-7 (RN) abstract	1,2
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 21 August 2003 (2003-08-21), XP002496315 retrieved from STN Database accession no. 570361-46-5 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 August 2001 (2001-08-28), XP002496316 retrieved from STN Database accession no. 353258-39-6 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 February 2007 (2007-02-28), XP002496317 retrieved from STN Database accession no. 923808-72-4 (RN) abstract	1
	----- -/--	

122

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001835

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 29 November 2006 (2006-11-29), XP002496318 retrieved from STN Database accession no. 914226-44-1 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 12 October 2005 (2005-10-12), XP002496319 retrieved from STN Database accession no. 865097-45-6 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 13 September 2004 (2004-09-13), XP002496320 retrieved from STN Database accession no. 743451-57-2 (RN) abstract	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 27 March 2006 (2006-03-27), XP002496323 retrieved from STN Database accession no. 878113-13-4 (RN) abstract	1,2
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 20 March 2002 (2002-03-20), XP002496321 retrieved from STN Database accession no. 401929-80-4 (RN) abstract	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 29 November 2006 (2006-11-29), XP002496322 retrieved from STN Database accession no. 914226-86-1 (RN) abstract	1
X	US 2006/211747 A1 (FURET PASCAL [FR] ET AL) 21 September 2006 (2006-09-21) paragraph [0036]; claims 4,6-9	1,8,9,15
A	EP 0 591 027 A (SYNTHELABO [FR]) 6 April 1994 (1994-04-06) tableau, composé no. 5; page 9, ligne 52 à page 10, ligne 8; revendications 2, 5, 6	1,8-13, 18
A	EP 0 370 381 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 30 May 1990 (1990-05-30) claims 1-4,6-8	1,8-10
	-/--	

113

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001835

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2009/023179 A2 (GENELABS TECHNOLOGIES, INC., USA) 19 February 2009 (2009-02-19) abstract; claims 11-13,18-20,70 & WO 2009/023179 A2 (GENELABS TECHNOLOGIES, INC., USA) 19 February 2009 (2009-02-19)	1,8-10
E	-& DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SCHMITZ, FRANZ ULRICH ET AL: "Preparation of substituted imidazopyridine derivatives and analogs for use as antiviral agents" XP002542224 retrieved from STN Database accession no. 2009:197297 RN: 1121053-42-6; 1121057-61-1; 1121057-63-3; 1121057-66-6; 1121057-68-8 abstract	1,8-10

124

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001835

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006211747	A1	21-09-2006	NONE	
EP 0591027	A	06-04-1994	AP 424 A	04-11-1995
			AU 658533 B2	13-04-1995
			AU 4860693 A	14-04-1994
			CA 2107061 A1	29-03-1994
			CN 1087339 A	01-06-1994
			CZ 9302015 A3	13-04-1994
			DZ 1718 A1	17-02-2002
			FI 934221 A	29-03-1994
			FR 2696177 A1	01-04-1994
			HU 65303 A2	02-05-1994
			HU 9500490 A3	28-09-1995
			IL 107133 A	10-03-1998
			JP 6211838 A	02-08-1994
			MA 22981 A1	01-04-1994
			MX 9305932 A1	29-04-1994
			NO 933435 A	29-03-1994
			NZ 248776 A	26-09-1995
			OA 9840 A	15-08-1994
			PL 300515 A1	05-04-1994
			SK 103193 A3	10-08-1994
			US 5434169 A	18-07-1995
			ZA 9307156 A	23-05-1994
EP 0370381	A	30-05-1990	AT 122350 T	15-05-1995
			AU 4454289 A	24-05-1990
			CA 2003397 A1	21-05-1990
			CN 1042905 A	13-06-1990
			DE 68922583 D1	14-06-1995
			DE 68922583 T2	05-10-1995
			DK 583089 A	22-05-1990
			HU 52092 A2	28-06-1990
			JP 2167266 A	27-06-1990
			NO 894610 A	22-05-1990
			PT 92318 A	31-05-1990
			US 4988698 A	29-01-1991
			ZA 8908522 A	29-08-1990
WO 2009023179	A2	19-02-2009	US 2009176778 A1	09-07-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001835

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00 A61P35/00 A61P19/10 A61P9/00 A61P29/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 30 septembre 2007 (2007-09-30), XP002496308 extrait de STN Database accession no. 951974-53-1 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002496309 extrait de STN Database accession no. 353258-37-4 (RN) abrégé	1
-/--		
☒ 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 "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 20 août 2009		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 31/08/2009
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Rufet, Jacques

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001835

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 25 juillet 2006 (2006-07-25), XP002496310 extrait de STN Database accession no. 896086-91-2 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 25 juillet 2006 (2006-07-25), XP002496311 extrait de STN Database accession no. 896087-13-1 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002496312 extrait de STN Database accession no. 353258-49-8 (RN) abrégé	1,2
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 12 septembre 2005 (2005-09-12), XP002496313 extrait de STN Database accession no. 865101-43-5 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002496314 extrait de STN Database accession no. 353258-48-7 (RN) abrégé	1,2
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 21 août 2003 (2003-08-21), XP002496315 extrait de STN Database accession no. 570361-46-5 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002496316 extrait de STN Database accession no. 353258-39-6 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 février 2007 (2007-02-28), XP002496317 extrait de STN Database accession no. 923808-72-4 (RN) abrégé	1
	----- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001835

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 29 novembre 2006 (2006-11-29), XP002496318 extrait de STN Database accession no. 914226-44-1 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 12 octobre 2005 (2005-10-12), XP002496319 extrait de STN Database accession no. 865097-45-6 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 13 septembre 2004 (2004-09-13), XP002496320 extrait de STN Database accession no. 743451-57-2 (RN) abrégé	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 27 mars 2006 (2006-03-27), XP002496323 extrait de STN Database accession no. 878113-13-4 (RN) abrégé	1,2
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 20 mars 2002 (2002-03-20), XP002496321 extrait de STN Database accession no. 401929-80-4 (RN) abrégé	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 29 novembre 2006 (2006-11-29), XP002496322 extrait de STN Database accession no. 914226-86-1 (RN) abrégé	1
X	US 2006/211747 A1 (FURET PASCAL [FR] ET AL) 21 septembre 2006 (2006-09-21) alinéa [0036]; revendications 4,6-9	1,8,9,15
A	EP 0 591 027 A (SYNTHELABO [FR]) 6 avril 1994 (1994-04-06) tableau, composé no. 5; page 9, ligne 52 à page 10, ligne 8; revendications 2, 5, 6	1,8-13, 18
A	EP 0 370 381 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 30 mai 1990 (1990-05-30) revendications 1-4,6-8	1,8-10
	-/--	

128.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°

PCT/FR2008/001835

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	WO 2009/023179 A2 (GENELABS TECHNOLOGIES, INC., USA) 19 février 2009 (2009-02-19) abrégé; revendications 11-13,18-20,70 & WO 2009/023179 A2 (GENELABS TECHNOLOGIES, INC., USA) 19 février 2009 (2009-02-19)	1,8-10
E	-& DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SCHMITZ, FRANZ ULRICH ET AL: "Preparation of substituted imidazopyridine derivatives and analogs for use as antiviral agents" XP002542224 extrait de STN Database accession no. 2009:197297 RN: 1121053-42-6; 1121057-61-1; 1121057-63-3; 1121057-66-6; 1121057-68-8 abrégé	1,8-10

119

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001835

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2006211747	A1	21-09-2006	AUCUN	
EP 0591027	A	06-04-1994	AP 424 A	04-11-1995
			AU 658533 B2	13-04-1995
			AU 4860693 A	14-04-1994
			CA 2107061 A1	29-03-1994
			CN 1087339 A	01-06-1994
			CZ 9302015 A3	13-04-1994
			DZ 1718 A1	17-02-2002
			FI 934221 A	29-03-1994
			FR 2696177 A1	01-04-1994
			HU 65303 A2	02-05-1994
			HU 9500490 A3	28-09-1995
			IL 107133 A	10-03-1998
			JP 6211838 A	02-08-1994
			MA 22981 A1	01-04-1994
			MX 9305932 A1	29-04-1994
			NO 933435 A	29-03-1994
			NZ 248776 A	26-09-1995
			OA 9840 A	15-08-1994
			PL 300515 A1	05-04-1994
			SK 103193 A3	10-08-1994
			US 5434169 A	18-07-1995
			ZA 9307156 A	23-05-1994
EP 0370381	A	30-05-1990	AT 122350 T	15-05-1995
			AU 4454289 A	24-05-1990
			CA 2003397 A1	21-05-1990
			CN 1042905 A	13-06-1990
			DE 68922583 D1	14-06-1995
			DE 68922583 T2	05-10-1995
			DK 583089 A	22-05-1990
			HU 52092 A2	28-06-1990
			JP 2167266 A	27-06-1990
			NO 894610 A	22-05-1990
			PT 92318 A	31-05-1990
			US 4988698 A	29-01-1991
			ZA 8908522 A	29-08-1990
WO 2009023179	A2	19-02-2009	US 2009176778 A1	09-07-2009

230.

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/PEA/416	
Demande internationale No. PCT/FR2008/001835	Date du dépôt international (jour/mois/année) 31.12.2008	Date de priorité (jour/mois/année) 02.01.2008
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D471D4		
Déposant Sanofi-Aventis		
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☒ un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) 8 feuilles, définies comme suit : ☒ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listing de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listing de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).		
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base du rapport ☒ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☒ Cadre n° VI Certains documents cités ☐ Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 2009-11-27	Date d'achèvement du présent rapport 07.01.2010	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tél. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Fonctionnaire autorisé Rufet, Jacques N° de téléphone +49 30 25901-332 	

Formulaire PCT/IPEA/409 (janvier 2009)

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001835

Case No. II Priorité

1. ☐ Le présent rapport a été établi comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que le ou les documents exigés suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
 - ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règle 66.7.a))
 - ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règle 66.7.b))
2. ☐ Le présent rapport a été établi comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de priorité a été jugée non valable (règle 64.1). Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.
3. Observations complémentaires, le cas échéant :

voir feuille séparée

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	<u>1-18</u>
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	<u>1-18</u>
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	<u>1-18</u>
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Cadre n° VI Certains documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou
2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001835

Concernant le point II.

Il est souligné que le document D20 indiqué dans le rapport de recherche avec la catégorie E n'a pas été considéré pour l'évaluation de la nouveauté ni de l'activité inventive, puisque il est présumé que la priorité est valide pour l'objet de la revendication 1 (voir J.O. de l'OEB, 11/2001, p. 539-542, point 13) qui n'a pas été modifiée. Ce document décrit des composés structurellement similaires qui se distinguent de ceux tombant sous l'objet de la revendication 1 présente par la nature du substituant R4 (voir les passages du rapport de recherche).

Concernant le point V.

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 30 septembre 2007 (2007-09-30),
XP002496308 extrait de STN Database accession no. 951974-53-1 (RN)
- D2: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28),
XP002496309 extrait de STN Database accession no. 353258-37-4 (RN)
- D3: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 25 juillet 2006 (2006-07-25),
XP002496310 extrait de STN Database accession no. 896086-91-2 (RN)
- D4: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 25 juillet 2006 (2006-07-25),
XP002496311 extrait de STN Database accession no. 896087-13-1 (RN)
- D5: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28),
XP002496312 extrait de STN Database accession no. 353258-49-8 (RN)
- D6: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 12 septembre 2005 (2005-09-12),
XP002496313 extrait de STN Database accession no. 865101-43-5 (RN)
- D7: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28),
XP002496314 extrait de STN Database accession no. 353258-48-7 (RN)
- D8: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 21 août 2003 (2003-08-21),
XP002496315 extrait de STN Database accession no. 570361-46-5 (RN)
- D9: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28),
XP002496316 extrait de STN Database accession no. 353258-39-6 (RN)
- D10: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 février 2007 (2007-02-28),
XP002496317 extrait de STN Database accession no. 923808-72-4 (RN)
- D11: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 29 novembre 2006 (2006-11-29),
XP002496318 extrait de STN Database accession no. 914226-44-1 (RN)

134

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001835

- D12: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 12 octobre 2005 (2005-10-12),
XP002496319 extrait de STN Database accession no. 865097-45-6 (RN)
- D13: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 13 septembre 2004 (2004-09-13),
XP002496320 extrait de STN Database accession no. 743451-57-2 (RN)
- D14: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 20 mars 2002 (2002-03-20),
XP002496321 extrait de STN Database accession no. 401929-80-4 (RN)
- D15: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 29 novembre 2006 (2006-11-29),
XP002496322 extrait de STN Database accession no. 914226-86-1 (RN)
- D16: DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 27 mars 2006 (2006-03-27),
XP002496323 extrait de STN Database accession no. 878113-13-4 (RN)
- D17: US 2006/211747 A1 (FURET PASCAL [FR] ET AL) 21 septembre 2006
- D18: EP-A-0 591 027 (SYNTHELABO [FR]) 6 avril 1994
- D19: EP-A-0 370 381 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 30 mai 1990
- D20: WO-A-2009/023179 (GENELABS TECHNOLOGIES INC) 19.02.2009

1 Modifications

Le nouveau jeu de revendications se fonde sur les revendications initiales. Les modifications apportées à la revendication principale (suppression des possibilités pour R2 d'être l'atome d'hydrogène ou l'atome de chlore) trouvent leur fondement à la revendication 2 initiale.

2 Nouveauté

2.1 Les modifications apportées à la revendication 1 permettent de rétablir la nouveauté de l'objet des revendications 1 à 18 présentes.

2.2 Les documents D1 à D16 (voir abrégé) décrivent des composés présentant soit un groupe R2 étant un atome d'hydrogène ou de chlore, soit un groupe R4 différent.

2.3 L'antériorité D17 décrit au paragraphe (036) le composé (6-chloro-imidazo(1,2-a)pyridinyl)-(3,5-diméthyl-pyrozol-1-yl)-méthanone (composé III), qui présente deux différences structurales à savoir: R2 est un atome d'hydrogène et l'amine cyclique formée par N, Y et X est complètement insaturée (aromatique).

Cette antériorité décrit aussi des compositions pharmaceutiques contenant le composé (III) ainsi que son utilisation pour le traitement des cancers (voir revendications 4, 6-9).

135

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001835

2.4 Les documents D18 et D19 décrivent des dérivés imidazo(1,2-a)pyridinyles ayant aussi en position 2 le groupe -C(=O)-NYX. Les composés de D18 et D19 se différencient de l'objet de la revendication 1 par la nature du substituant R2 (hydrogène) mais aussi par la nature du substituant sur l'amine cyclique formée par Y-N-X (substituant hétérocyclique). Les composés de D18 sont aussi utiles pour le traitement des troubles du système nerveux central (schizophrénie, dépression, etc..) et des troubles de la dépendance (voir page 9, lignes 53 à 58). Les composés de D19 ont des applications thérapeutiques différentes (traitement de l'hypertension et des maladies cardiaques).

3 Activité Inventive

3.1 Etat de la technique le plus proche et différence

Il est souligné qu'aucune activité biologique n'est divulguée pour les composés décrits dans les antériorités D1 à D16, rendant de ce fait ces documents non pertinents pour l'évaluation d'une activité inventive.

Les antériorités D17 et D18 décrivent des composés imidazo(1,2a)pyridines présentant deux différences structurales aussi utiles au traitement des cancers (D17) et des troubles du système nerveux central (schizophrénie, dépression, etc..) ou des troubles de la dépendance (D18). Les composés de D17 et D18 se différencient par la nature du substituant R2 (atome d'hydrogène). Le composé de D17 structurellement le plus proche (composé III, paragraphe (0036)) possède une amine cyclique formée par Y-N-X étant de plus aromatique, tandis que le composé n. 5 de D18 présente un substituant sur l'amine cyclique différent (imidazole).

De ce fait le document D18 est considéré comme représentant l'état de la technique le plus proche, puisque le composé n. 5 ne diffère que par la nature de substituants, tandis que le composé III de D17 présente une amine cyclique formée par Y-N-X de nature chimique différente, à savoir aromatique au lieu de saturée ou partiellement saturée.

3.2 Effet technique et problème

La demande telle que déposée ne contient aucune donnée comparative démontrant un

136.

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001835

quelconque effet surprenant lié à la nature du substituant R2 ni à l'absence ou à la nature d'un substituant sur l'amine cyclique formée par Y-N-X.

De ce fait, le problème que la présente demande se propose de résoudre doit être considéré comme étant l'obtention d'autres substituants pour des dérivés imidazo(1,2a)pyridines utiles au traitement des cancers, des troubles du système nerveux central (schizophrénie, dépression, etc..) ou des troubles de la dépendance.

A la vue des exemples et des données biologiques de la page 41, lignes 23 à 24 (CI₅₀), il est crédible que le problème tel que défini au dessus a bien été résolu par les composés revendiqués.

3.3 Evidence de la solution

Partant de l'enseignement technique de l'antériorité la plus proche D18 rien n'aurait permis à l'homme de métier, même connaissant D17, de prévoir les modifications à apporter aux composés de D18, en particulier la suppression du substituant imidazole (caractéristique essentielle des composés de D18) sur l'amine cyclique formée par Y-N-X, s'il avait souhaité préparer d'autres composés imidazo(1,2a)pyridines utiles dans le traitement des cancers, des troubles du système nerveux central ou des troubles de la dépendance.

De ce fait, l'objet des revendications 1 à 16 est considéré comme impliquant une activité inventive.

Concernant le point VI

Certains documents cités

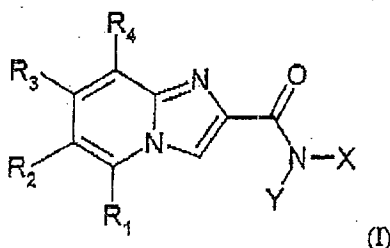
Certains documents publiés

Application No	date de Publication (jour/mois/an)	date de Dépôt	dates de Priorité
WO 2009/023179	19.02.2009	08.08.2008	10.08.2007/31.03.20038

Voir point II au dessus.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

X et Y forment, avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chaînons comportant éventuellement 1 à 4 hétéroatomes supplémentaires choisis parmi O, S, N, éventuellement substituée par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, COOR_c, lesdits groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

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

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

. un groupe (C₂-C₆)alcényle,

. un groupe (C₂-C₆)alcynyle,

. un groupe -CO-R₃,

. un groupe -CO-NR₆R₇,

. un groupe -CO-O-R₈,

. un groupe -NR₉-CO-R₁₀,

. un groupe -N=CH-NRaRb,

. un groupe NR₁₁R₁₂

- . un atome d'halogène, R_2 étant différent d'un atome de chlore,
 . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 . un groupe (C_1-C_6) alkylthio,
 . un groupe (C_1-C_6) alkylsulfinyle,
 5 . un groupe (C_1-C_6) alkylsulfonyl,
 . un groupe $((C_1-C_6)alkyl)_3$ silyléthynyle
 . un groupe $-SO_2-NR_9R_{10}$,
 . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
 indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, $(C_1-$
 10 $C_6)$ alcoxy, cyano, $NRaRb$, $-CO-R_3$, $-CO-NR_6R_7$, $-CO-O-R_8$, un groupe (C_1-C_6) alkyle
 éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou $NRaRb$,
 . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupe
 (C_1-C_6) alkyle, un groupe (C_1-C_6) alcoxy, cyano, $NRaRb$, $COOR_8$, les groupes (C_1-C_6) alkyle
 et (C_1-C_6) alcoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou
 15 hydroxy ;
 R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_2-C_6) alkyle, un groupe (C_1-C_6) alcoxy ou un
 atome d'halogène ;
 R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ou un
 atome de fluor ;
 20 R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
 R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle
 ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons incluant
 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
 R_8 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
 25 R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-$
 $C_6)$ alkyle ;
 R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-$
 $C_6)$ alkyle ;
 Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C_1-C_6) alkyle ou forment avec l'atome
 30 d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons ;
 Rc est hydrogène et Rd est (C_1-C_6) alkyle ;
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

R_2 représente l'un des groupes suivants :

- . un groupe (C_1-C_6) alcoxy,
- 5 . un groupe $NR_{11}R_{12}$,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un groupe $-CO-$
 R_3 , (C_1-C_6) alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;
- . un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un groupe $NRaRb$;
- R_3 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
- 10 R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
- Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C_1-C_6) alkyle.

3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en

15 ce que :

X et Y forment avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique mono ou bicyclique saturée ou partiellement saturée, de 5 à 10 chaînons, comportant éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi O ou S, éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un atome d'halogène.

20

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

-NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline, isoindoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrrolène, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoléine, thiomorpholine, 25 tétrahydrothiénopyridine, éventuellement substitué par un atome d'halogène ;

R_2 représente l'un des groupes suivants :

- . un groupe (C_1-C_6) alcoxy,
- . un groupe $NR_{11}R_{12}$,
- . un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe choisi parmi un halogène, un
- 30 groupe (C_1-C_6) alcoxy, un groupe (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un hydroxy ou un groupe $C(O)R_3$,
- . un groupe pyridyle, un groupe pyrazolyle, un groupe furyle, un groupe oxazolyle, un groupe triazolyle, un groupe pyrrolyle ou un groupe imidazoyle, éventuellement substitué par un groupe $NRaRb$, (C_1-C_6) alkyle lui-même éventuellement substitué par un hydroxy ;

R₅ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

R₁₁ et R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ;

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

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

-NXY représente un groupe dihydrobenzoxazine, indoline éventuellement substituée
10 par un atome de fluor, isoindoline, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pyrroline, tétrahydropyridine, tétrahydroquinoléine, thiomorpholine, tétrahydrothiénopyridine ;

R₂ représente un groupe méthoxy, un groupe phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle, hydroxy-éthyle, hydroxy-méthyl-éthyl, acétyle, N-diméthyle, un groupe pyridyle éventuellement substitué par un groupe amino, un groupe pyrazolyle, un groupe furyle
15 éventuellement substitué par un groupe hydroxyméthyle, un groupe oxazolyle, un groupe triazolyle, un groupe pyrrolyle ou un groupe imidazoyle ;

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

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

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

- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(1,3-Dihydro-2*H*-isoindol-2-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- N,N*-diméthyl-2-(pipéridin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-[(6-Fluoro-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)carbonyl]-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- {3-[2-(Thiomorpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol
- *N,N*-diméthyl-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[3,2-*c*]pyridine-5-ylcarbonyl)-*N,N*-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- *N,N*-diméthyl-2-(thiomorpholin-4-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-amine
- 2-(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine,
- 6-(Pyridin-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Furan-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Oxazol-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(Furan-3-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- [(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son dichlorhydrate
- 6-(1*H*-Pyrrol-3-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son trifluoroécétate (1,1)
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine et son trifluoroécétate (1,1)
- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-2-[(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

142

50

- 2-[(1,2,5,6-Tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]-6-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine
- 2-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-ylcarbonyl)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine
- 6-(3-Acétylphényl)-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl-imidazo[1,2-a]pyridine
- 6-[3-(1-Hydroxy-éthyl)-phényl]-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)-carbonyl-imidazo[1,2-a]pyridine (RS)
- 6-[3-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)phényl]-2-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-1-yl)-carbonyl-imidazo[1,2-a]pyridine

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 ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5

8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé tel que défini 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 tel que défini 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.

15 10. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.

20 11. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies psychiatriques.

12. Utilisation d'un composé tel que défini 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.

FEUILLE MODIFIÉE

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 tel que défini 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 dépression, la dépendance à une substance les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité.
17. Composés
- 15 6-Méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-méthoxy-5-méthylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
6-(3-Hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
6-(6-((1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl)amino)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate
20 d'éthyle ;
Acide 6-(6-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)amino)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
(6-Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
25 6-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
6-[1-(Triisopropylsilyl)-1H-pyrrol-3-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(1H-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
6-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
30 Acide 6-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
6-(Furan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
6-(Furan-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
Acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;

149

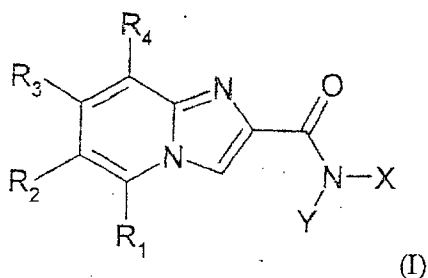
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
- Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
- 6-(Oxazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
- Acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
- 5 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ;
- Acide 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique ;
- 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle ; et
- Acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique.

- 10 18. Utilisation des composés selon la revendication 17 pour la synthèse des composés tels que définis dans les revendications 1 à 6.

- REIVINDICACIONES MODIFICADAS
- PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



en la que:

- 10 X e Y forman, con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, una amina cíclica mono o bicíclica, saturada o parcialmente saturada, de 5 a 10 eslabones, que opcionalmente incluye 1 a 4 heteroátomos suplementarios escogidos entre O, S, N, opcionalmente sustituida por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb o COOR₈, estando dichos grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos por
- 15 uno o varios átomos de halógeno;
- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆) o NRcRd, pudiendo los grupos alquilo y alcoxi estar opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, amino o alcoxi(C₁-C₆);
- R₂ representa uno de los grupos siguientes:
- 20 . un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre sí entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un grupo fenilo,
- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre sí entre un hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo NRaRb,
- 25 . un grupo alquenoilo(C₂-C₆),
- . un grupo alquiniilo (C₂-C₆),
- . un grupo -CO-R₅,
- . un grupo -CO-NR₆R₇,
- . un grupo -CO-O-R₈,
- 30 . un grupo -NR₉-CO-R₁₀,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,
- . un grupo NR₁₁R₁₂,

- . un átomo de halógeno, siendo R_2 diferente de un átomo de cloro
- . un grupo ciano, nitro, hidroxiiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo,
- . un grupo alquiltio(C_1-C_6),
- 5 . un grupo alquilsulfinilo(C_1-C_6),
- . un grupo alquilsulfonilo(C_1-C_6),
- . un grupo ((alquil(C_1-C_6))₃)sililetinilo,
- . un grupo $-SO_2-NR_9R_{10}$,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos
- 10 independientemente entre sí entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C_1-C_6), ciano, $NRaRb$, $-CO-R_5$, $-CO-NR_6R_7$, $-CO-O-R_8$, un grupo alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido por uno o varios hidroxilo o $NRaRb$,
- . un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), un grupo alcoxi(C_1-C_6), ciano, $NRaRb$, $COOR_8$, estando los grupos alquilo(C_1-
- 15 C_6) y alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o hidroxilo ;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_2-C_6), un grupo alcoxi(C_1-C_6) o un átomo de halógeno;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo alcoxi (C_1-C_4) o un átomo de flúor ;
- 20 R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;
- R_6 y R_7 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) o forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O ó S ;
- R_8 representa un grupo alquilo(C_1-C_6) ;
- 25 R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;
- R_{11} y R_{12} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;
- Ra y Rb son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o forman con el
- 30 átomo de nitrógeno al que están enlazados un ciclo de 4 a 7 eslabones ;
- Rc es hidrógeno y Rd es alquilo(C_1-C_6) ;
- en estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que:
R₂ representa uno de los grupos siguientes :
- . un grupo alcoxi (C₁-C₆),
 - . un grupo NR₁₁R₁₂,
 - 5 . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo escogido entre un grupo -CO-R₅ o un alquilo(C₁-C₆) él mismo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxil ;
 - . un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un grupo NRaRb ;
- R₅ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- R₁₁ y R₁₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo
- 10 alquilo(C₁-C₆) ;
- Ra y Rb son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo(C₁-C₆).
3. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque:
- X e Y forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados una amina cíclica mono
- 15 o bicíclica, saturada o parcialmente saturada, de 5 a 10 eslabones, incluyendo opcionalmente un heteroátomo suplementario escogido entre O ó S, opcionalmente sustituido por un grupo escogido entre un átomo de halógeno.
4. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque
- 20 -NXY representa un grupo dihidrobenzoxazina, indolina, isoindolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrahydroquinoleína, tiomorfolina, tetrahidrotienopiridina, opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno ;
- R₂ representa uno de los grupos siguientes :
- . un grupo alcoxi(C₁-C₆),
 - 25 . un grupo NR₁₁R₁₂,
 - . un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo escogido entre un halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por un hidroxil o un grupo C(O)R₅,
 - . un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo
- 30 triazolilo, un grupo pirrolilo o un grupo imidazolilo, opcionalmente sustituido por un grupo NRaRb, un alquilo(C₁-C₆) él mismo opcionalmente sustituido por un hidroxil ;

R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;

R₁₁ y R₁₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;

Ra y Rb son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) ;

5 R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno.

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

-NXY representa un grupo dihidrobenzoxazina, indolina opcionalmente sustituida por un átomo de flúor, isoindolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidropiridina,
10 tetrahydroquinoleína, tiomorfolina, tetrahidrotienopiridina ;

R₂ representa un grupo metoxi, un grupo fenilo sustituido por un grupo hidroximetilo, hidroxietilo, hidroximetil-etilo, acetilo, N-dimetilo, un grupo piridilo opcionalmente sustituido por un grupo amino, un grupo pirazolilo, un grupo furilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroximetilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo pirrolilo o un grupo
15 imidazolilo;

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se elige entre:

- {3-[2-(Piperidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(2,3-Dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(Morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- 2-(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina
- {3-[2-(2,3-Dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- (3-{2-[(6-Fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-[(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin-5-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- 2-(2,3-Dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina
- {3-[2-(1,2,3,4-Tetrahydroquinolein-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol
- {3-[2-(1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-ilcarbonil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol

- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(1,3-Dihidro-2*H*-isoindol-2-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(piperidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-[(6-Fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(morfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(2,5-Dihidro-1*H*-pirrol-1-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- {3-[2-(Tiomorfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol
- *N,N*-dimetil-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-*c*]piridin-5-ilcarbonil)-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*] piridin-6-amina
- *N,N*-dimetil-2-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina
- 2-(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil-6-metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Piridin-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Furan-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Oxazol-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(Furan-3-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-[5-(Hidroximetil)furan-2-il]-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- [(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*] piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*] piridina y su dihidrocloruro
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina y su dihidrocloruro
- 6-(1*H*-Pirrol-3-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina y su trifluoroacetato (1,1)

- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina y su trifluoroacetato (1,1)
- 6-(1*H*-Imidazol-4-il)-2-[(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-[(1,2,5,6-Tetrahidropiridin-1-il)carbonil]-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 2-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-(3-Acetilfenil)-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina
- 6-[3-(1-Hidroxi-etil)-fenil]-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)-carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina (RS)
- 6-[3-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il)-carbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina

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 estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable.

8. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto tal como se ha definido 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.

9. Utilización de un compuesto tal como se ha definido 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.

10. Utilización de un compuesto tal como se ha definido 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 de la epilepsia.

11. Utilización de un compuesto tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades psiquiátricas.

12. Utilización de un compuesto tal como se ha definido 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.

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.

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. 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, de las tauopatías y de la esclerosis en placa.

16. Utilización de un compuesto tal como se ha definido 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, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad.

17.. Compuestos

- 6-Metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-metoxi-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 15 6-(3-Hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(6-(((1,1-Dimetiletoxi)carbonil)amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(6-(((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 20 (6-Piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(1-Trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(1-Trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-[1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- 25 Ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(1*H*-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 6-(Furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
- 30 6-(Furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
- Ácido 6-(furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;

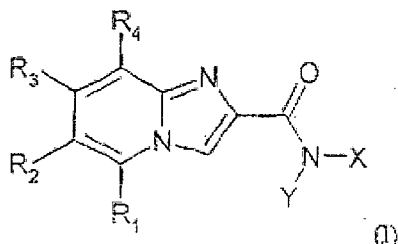
- 6-[5-(Hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
Ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
6-(Oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
Ácido 6-(oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
5 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ;
Ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico ;
6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo ; y
Ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico.

18.Utilización de los compuestos según la reivindicación 17 para la síntesis de
10 compuestos tales como los definidos en las reivindicaciones 1 a 6.

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl: C07D 471/004		
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS		
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País	
		0800004		02/01/2008		FR	
					(72) Inventor(es) JEAN-FRANÇOIS PEYRONEL		
					(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 02/08/2010					(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha:	17/09/2009
	Fecha de presentación de la solicitud: 31/12/2008					N° publicación:	WO 2009/112651 A1
	No. de solicitud PCT/FR2008/001835						
(54) Titulo: DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-α]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA							

Reivindicación(es):

1. Compuestos de fórmula (I) :



en la que:

X e Y forman, con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, una amina cíclica mono o bicíclica, saturada o parcialmente saturada, de 5 a 10 eslabones, que opcionalmente incluye 1 a 4 heteroátomos suplementarios escogidos entre O, S, N: opcionalmente sustituida por un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb o COOR₈, estando dichos grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

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

R₂ representa uno de los grupos siguientes:

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre si entre un grupo hidroxil; un átomo de halógeno, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un grupo fenilo,
- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios -grupos escogidos independientemente entre si entre un hidroxil, un átomo de halógeno, un grupo NRaRb,
- . un grupo alquenoil(C₂-C₆),
- . un grupo alquinoil (C₂-C₆):
- . un grupo C0 - R₅,
- . un grupo - C O-NR₆ R₇,
- . un grupo -CO-O-R₈,

- . un grupo -NR₉-CO-R₁₀,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,
- . un grupo NR₁₁R₁₂,
- . un átomo de halógeno,
- . un grupo de ciano, nitro, hidroxilaminoalquilo, alcoxiiminoalquilo;
- . un grupo alquilo(C₁-C₆),
- . un grupo alquilsulfonilo(C₁-C₆)-
- . un grupo alquilsulfonilo(C₁-C₆),
- . un grupo ((alquilo(C₁-C₆))₃)sililetinilo,
- . un grupo -SO₂-NR₉R₁₀,

. un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos independientemente entre si entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb: -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈ un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o varios hidroxil o NRaRb,

. un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) un grupo alcoxi(C₁-C₆), ciano; NRaRb: COOR₈, estando los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno o hidroxil,

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

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo o 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, un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N: O ó S;

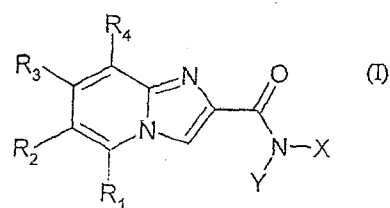
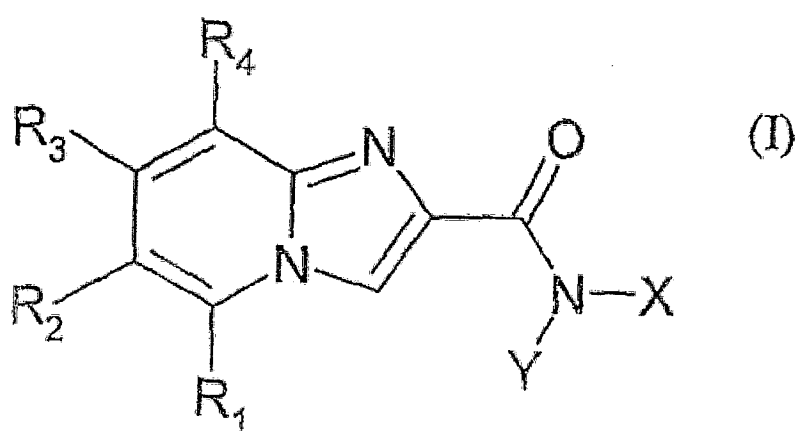
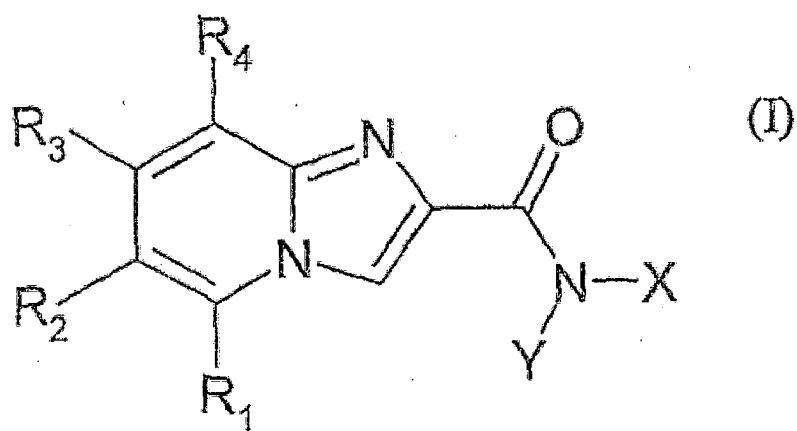
R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;

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

R₁₁ y R₁₂: idénticos o diferentes: representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);

Ra y Rb son independientemente entre si hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un ciclo de 4 a 7 eslabones;

Rc es hidrógeno y Rd es alquilo(C₁-C₆);



30 JUL 2007

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

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

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

2. VINCULACIÓN DE LAS INVESTIGADOS

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

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

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

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

3. MARCO JURIDICO

Alcance de las garantías

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

156

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 42,138
FECHA : MAYO 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080876- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:16:04 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664663	24/05/2010	23,760,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-841-134-1

151

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080876- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:16:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,732
FECHA : JUNIO 21 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	354701734	21/06/2010	53,549,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-07	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 9 a 12 CUATRENIO	437,000.00

TOTAL : \$ 437,000.00

SON: CUATROCIENTOS TREINTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14256-812-0177 - Cdo 14775-841-134-1

158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,119
FECHA : JUNIO 28 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-080876-00000-0000
Fecha: 2010-07-02 17:16:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

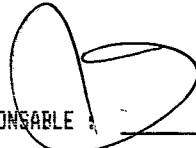
***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14725-841-B4-1

259

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 52,257
FECHA : JUNIO 28 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080876- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:16:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE 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.

Cdo 14775-841-134-1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080876- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:16:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decision 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser 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

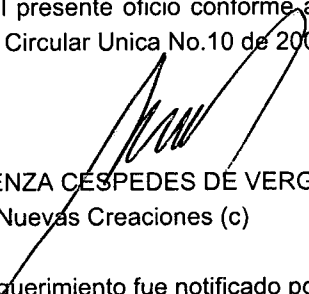
REFERENCIA	Radicación No.	10 080876
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001835
	Fecha inicio fase nacional	02/08/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11649

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

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

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

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


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

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

10 SET. 2010