

Organización y
Digitalización USA Ltda



CSA836157

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SECRETARÍA DE ECONOMÍA
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-80881

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE N-FENIL-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.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080881- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

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/FR2008/001833</u> Fecha: <u>31 de diciembre de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/106748 A3</u> Fecha: <u>3 de septiembre de 2009</u>			
6 Título (54) <u>DERIVADOS DE N-FENIL-IMIDAZO[1,2-<i>a</i>]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEÚTICA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/004</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR</u>	(32) Fecha <u>2 de enero de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>0800002</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>10-48,285</u> Fecha: <u>15 de junio de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-49,825</u> Fecha: <u>21 de junio de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-50,665</u> Fecha: <u>24 de junio de 2010</u>			

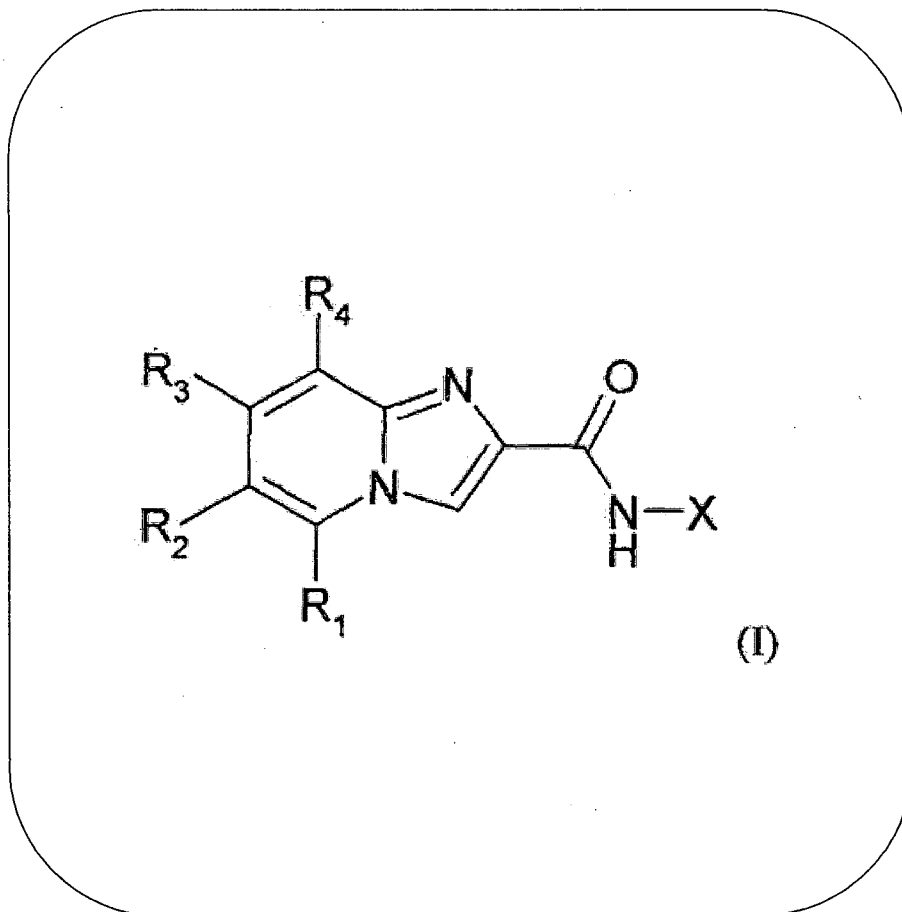
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$182.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA:

Luz Clemencia Cobres

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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/106748 A3

Descripción:

Páginas 16 en el idioma original

Páginas 15 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a 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
SANOFL-AVENTIS

14175
7804

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

E-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

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

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

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

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 and service marks, slogans, commercial names, trade marks, defensive, of service, commercial names, trade emblems, domain names, varieties of plants and denominations of origin; their renewal, transfer, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, precautionary measures, concession of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, industrial secrets, penal, and administrative actions and suits related to these rights and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

COMERCIALIA SEXIA DEL CIRCULO DE BOGOTA
CON EL ORIGINAL QUE HE REMITIDO A LA
BOGOTA D. REPUBLICA DE COLOMBIA
29 JUL 2010
AMPARO CUMERO ARTURO
NOTARIO

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

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

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

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par fr. Koenig

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

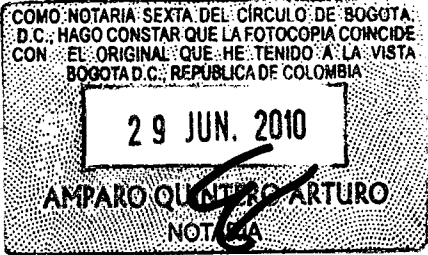
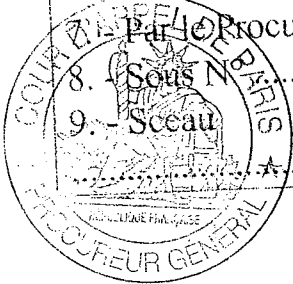
5. - à Paris _____ le 21 JUIN 2005

6. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

7. - Sous N^o 81902/2005

8. - Sceau _____

9. - Le _____ signature _____



K. L. ASSOCIÉS



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

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

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

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

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

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à

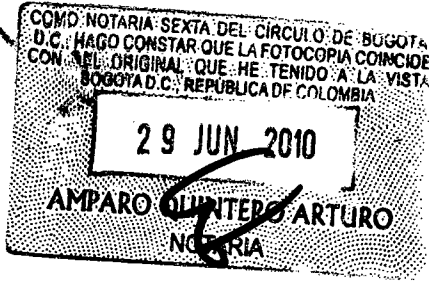
6. le

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. 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.

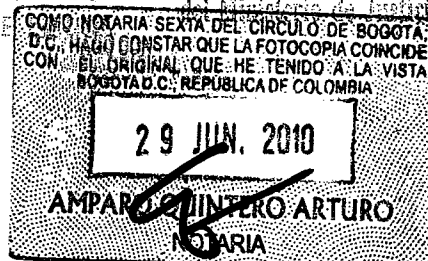
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA
5 DE SEPT. 2005



(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. 471 S/S
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

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

29 JUN 2010

AMPARO ALONSO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

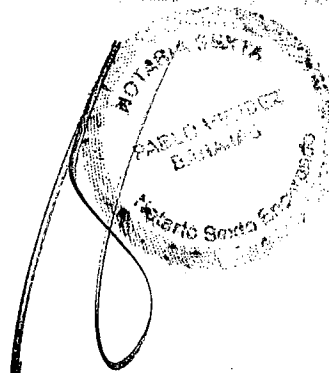
ES/SON AUTENTICA(S)

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Sam Samin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
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

106

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **SANOFI-AVENTIS**

Poder conferido el : 20/06/2005

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

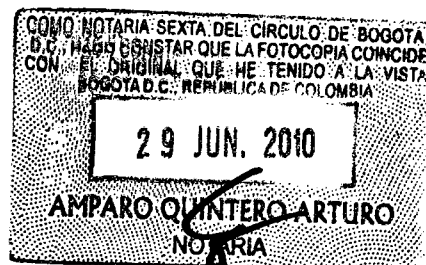
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) *Emilio Tenorio*
Williamson y Luz Clemencia
Sobres de Boez
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se hace(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

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



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

PCT

(10) Numéro de publication internationale

WO 2009/106748 A3

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (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/FR2008/001833

(22) Date de dépôt international :

31 décembre 2008 (31.12.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0800002 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR

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

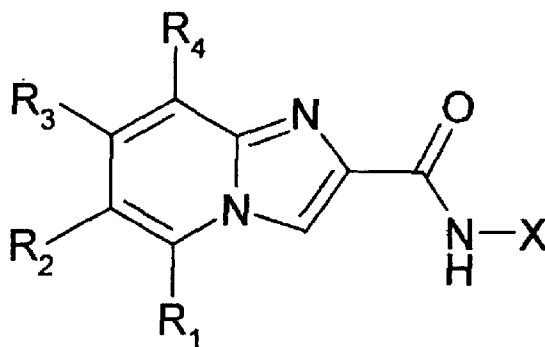
(74) Mandataire : GASLONDE, Aude; Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).

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

[Suite sur la page suivante]

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

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



(I)

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

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



(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))

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

30 décembre 2009

Composés de formule (I) dans laquelle: X représente un groupe phényle substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe NRaRb; R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué, un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué, un groupe (C₂-C₆)alcényle, un groupe (C₂-C₆)alcynyle, un groupe -CO-R₃, un groupe -CO-NR₆R₇, un groupe -CO-O-R₈, un groupe -NR₉-CO-R₁₀, un groupe -NR₁₁R₁₂, un groupe -N=CH-NRaRb, un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, un groupe (C₁-C₆)alkylthio, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle, un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyl, un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle, un groupe -SO₂-NR₆R₁₀, un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, -CO-R₃, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb, R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène, R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



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

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/106748 A2

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) C07D 233/70 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 233/74 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 29/00 (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).

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

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001833

(22) Date de dépôt international :

31 décembre 2008 (31.12.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0800002 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

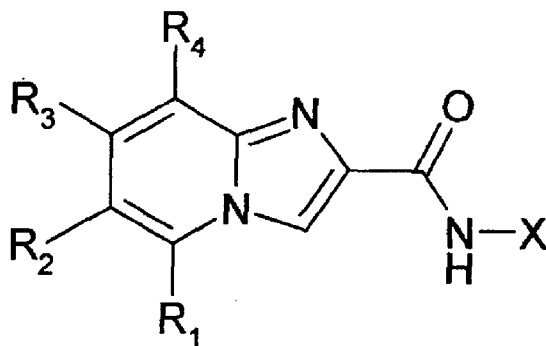
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

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

[Suite sur la page suivante]

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

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



(I)

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

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/106748 A2



(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 :

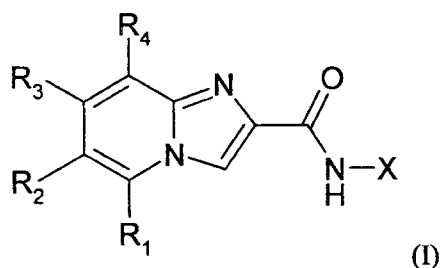
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

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

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

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

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



10 dans laquelle :

X représente un groupe phényle substitué par un cyano, un (C₁-C₆)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₆)alcoxy substitué par un ou plusieurs halogènes ou (C₁-C₆)alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, le groupe phényle étant éventuellement substitué une seconde fois par un halogène;

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un atome d'hydrogène,
- 20 . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un halogène, un amino, un groupe NRaRb, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe phényle,
- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi hydroxy, halogène, amino, groupe NRaRb,
- 25 . un groupe (C₂-C₆)alcényle,
- . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
- . un groupe -CO-R₅,
- . un groupe -CO-NR₆R₇,
- . un groupe -CO-O-R₈,
- 30 . un groupe -NR₉-CO-R₁₀,
- . un groupe -NR₁₁R₁₂,

- . un groupe $-N=CH-NRaRb$,
 . un atome d'halogène,
 . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
 . un groupe (C_1-C_6) alkylthio,
 5 . un groupe (C_1-C_6) alkylsulfinyle,
 . un groupe (C_1-C_6) alkylsulfonyle,
 . un groupe $((C_1-C_6)alkyl)_3$ silyléthynyle,
 . un groupe $-SO_2-NR_9R_{10}$,
 . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
 10 indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C_1-C_6) alcoxy, cyano, $NRaRb$, $-CO-R_5$, $-CO-NR_6R_7$, $-CO-O-R_8$, un groupe (C_1-C_6) alkyle
 éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou $NRaRb$;
 R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, un groupe (C_1-C_6) alcoxy ou un
 atome d'halogène ;
 15 R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy ou un
 atome de fluor ;
 R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
 R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle
 ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un
 20 autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
 R_8 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
 R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;
 R_{11} et R_{12} identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle
 25 ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un
 autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
 Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons ;
 à l'exception des composés où R_1 représente un groupe méthyle ou R_2 représente un atome de
 30 chlore ou R_3 représente un groupe méthyle,
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,
 à l'exception des composés :
 N -(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
 3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl} amino)benzoate de méthyle,
 35 2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl} amino)benzoate de méthyle,
 N -[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,

N-[3-(trifluorométhoxy)phényle]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
N-[3-(difluorométhoxy)phényle]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, et
N-[3-(trifluorométhyle)phényle]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

5 On connaît de WO 2008/003856 des composés ayant une activité sur les récepteurs
précités. Les composés N-[3-(trifluorométhoxy)phényle]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-
2-carboxamide (exemple 76), N-[3-(difluorométhoxy)phényle]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-
a]pyridine-2-carboxamide (exemple 82), et N-[3-(trifluorométhyle)phényle]-6-
(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (exemple 83), sont spécifiquement exclus
10 de la formule générale (I) selon l'invention.

En outre, les composés (3-chloro-4-cyanophényle)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
(Database accession No. 924038-88-0), 3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-
yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle (No. 924031-00-5), 2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-
yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle (No. 924102-15-8) et N-[2-(difluorométhoxy)phényle]-
15 imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (No. 924040-86-8), pour lesquels aucune activité
pharmacologique ou thérapeutique n'a été démontrée, sont également spécifiquement exclus de
ladite formule (I) selon l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone
asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces
20 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
25 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.

30

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
35 d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle,
tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyl etc ;

27

- un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 5 - un groupe alcynyle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthylniques.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle X, R₁ à R₄ sont tels que définis précédemment, étant entendu qu'au moins l'un
10 des R₁, R₂, R₃ et R₄ est différent d'un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,

à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,

à l'exception des composés :

15 N-[3-(trifluorométhoxy)phényle]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,

N-[3-(difluorométhoxy)phényle]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,

et

N-[3-(trifluorométhyle)phényle]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

20

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle X, R₁ à R₄ sont tels que définis précédemment, étant entendu qu'au moins l'un des R₁, R₂, R₃ et R₄ est différent d'un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,

25 à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,

à l'exception des composés pour lesquels R₂ représente un groupe N-diméthyle et X représente :

. un groupe phényle substitué par un groupe méthoxy lui-même substitué par deux ou trois atomes de fluor, ou

30 . un groupe phényle substitué par un groupe méthyle lui-même substitué par trois atomes de fluor.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet un premier groupe de composés de formule (I) dans laquelle :

35 X représente un groupe phényle substitué par un cyano, un (C₁-C₆)alcoxycarbonyl, un (C₁-C₆)alcoxy substitué par plusieurs halogènes, ledit groupe phényle étant éventuellement substitué

une seconde fois par un halogène ;

R₂ représente un groupe -NR₁₁R₁₂ ou un groupe phényle substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle lui-même substitué par un groupe hydroxy ;

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

- 5 R₁₁ et R₁₂ identiques ou différents, représentent un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,

à l'exception des composés :

- 10 N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et
N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

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

- 15 X représente un groupe phényle substitué par un cyano, CO₂Me, OCHF₂, éventuellement substitué une seconde fois par un atome de fluor ;

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

R₂ représente un groupe N-diméthyle, ou un groupe phényle substitué par un groupe hydroxyméthyle ;

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

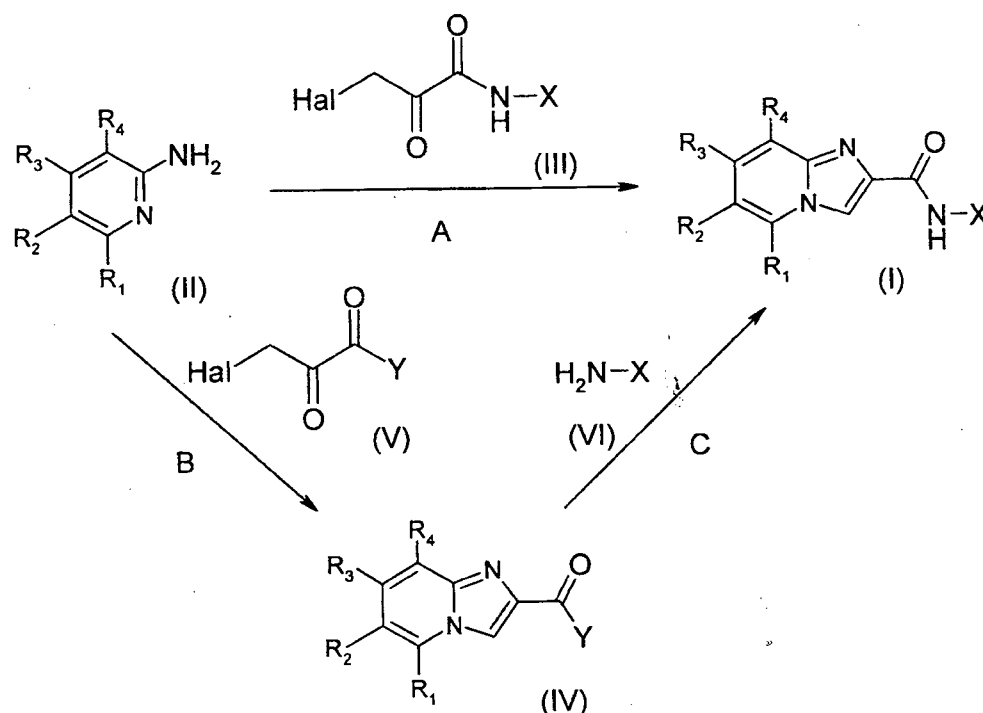
à l'exception du N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

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

- N-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(3-cyanophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 3-([6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl)amino)benzoate de méthyle
- N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(3-cyanophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(4-cyano-2-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(2-cyano-3-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(2-cyano-3-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,

et leurs sels d'addition à un acide.

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



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

La seconde voie de synthèse B, C consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-
 carboxylique ou l'un de ses dérivés, de formule (IV) dans laquelle Y représente un groupe
 hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxy}$, avec une arylamine $\text{X}-\text{NH}_2$ (VI) dans
 15 laquelle X est défini comme précédemment selon des méthodes connues de l'homme du métier.
 Ainsi l'acide peut être préalablement converti en l'un de ses dérivés réactifs tel que halogénure
 d'acide, anhydride, anhydride mixte ou ester activé puis mis en réaction avec l'amine (VI) en
 présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou la pyridine, dans un
 solvant inerte tel que le THF, le DMF ou le dichlorométhane. Le couplage peut également être
 20 réalisé en présence d'un agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU dans les mêmes

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

- Les produits de formule (I) et leurs précurseurs de formule (II) ou (IV), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, pour obtenir des produits de formule (I) ou être transformés en d'autres produits de formule (I) à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
 - b) une réaction d'amidification de fonction amine,
 - 15 c) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
 - d) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
 - e) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
 - f) une réaction de transformation des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool par réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
 - 20 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,
 - 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,
 - 25 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,
 - 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, alcynyle ou aryle,
 - 30 o) une réaction de réduction d'un groupe nitro en groupe amino primaire,
 - p) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un groupe amino, secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation,
 - q) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire en un groupe amidine,
 - 35 r) une réaction d'oxydation de fonction thioéther en fonction sulfoxide ou sulfone,
 - s) une réaction de protection des fonctions réactives,

- t) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- u) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- 5 v) une réaction de dédoublement des formes racémiques en énantiomères, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, tautomères.

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

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les
15 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 : *N*-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 55 mg de 3-amino-5-fluorobenzonitrile dans 1 mL de toluène refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 253 µL d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène puis
20 après retour à 20°C, on ajoute 100 mg de 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 30 heures puis refroidi et dilué par 2 mL d'eau, acidifié à pH 3 par de l'acide chlorhydrique N et extrait par 5 mL d'acétate d'éthyle puis 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu joint à l'insoluble isolé à
25 l'interface est lavé successivement par de l'éther éthylique, des mélanges éther éthylique-dichlorométhane (1/1) et dichlorométhane-méthanol (99/1) et par du méthanol pour donner 63 mg de *N*-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 2 : *N*-(3-cyanophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

30 A une solution de 200 mg d'acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique dans 4 mL de *N,N* diméthylformamide on ajoute 147 mg de 3-aminobenzonitrile, 474 mg d'hexafluorophosphate de 1-oxyde de 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium (HATU), 169 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) et 424 µl de diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 48 heures, dilué par 3
35 mL d'eau et 5 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et agité

pendant 30 minutes puis extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient d'hexane, acétate d'éthyle et méthanol (de 60/37/3 à 0/85/15) pour donner 61 mg de *N*-(3-cyanophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-
5 *a*]pyridine-2-carboxamide.

Exemple 3 : 3-({[6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle

A une suspension de 120 mg d'acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique et 224 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 2 mL de
10 pyridine anhydre, placée sous argon, on ajoute 265 mg de 3-aminobenzoate de méthyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à 50 °C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 5 mL de chloroforme et lavé par 2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée 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
15 85/15/0 à 0/85/15) pour donner 105 mg de 3-({[6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle.

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

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

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

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

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

23

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 tétrahydrofuranne et 9,5 mL de méthanol, on ajoute à 0°C 107 mL d'une solution aqueuse 2N de lithine. Le mélange réactionnel est ensuite réchauffé à 20°C et agité pendant 4 heures. De l'acide chlorhydrique 2N est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel

5 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).

10 **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

15 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.

20 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).

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

25 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-

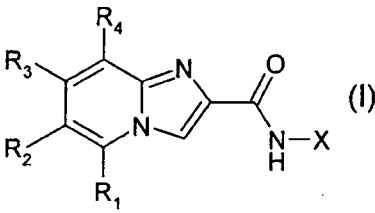
30 carboxylique sous forme d'un solide blanc.

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).

Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques (tableau 1) et les caractéristiques

LS

Tableau 1



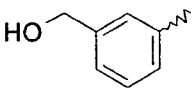
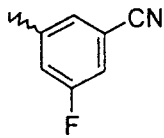
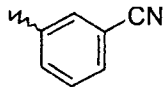
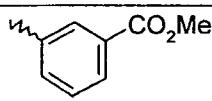
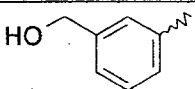
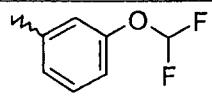
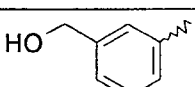
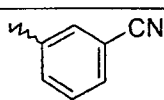
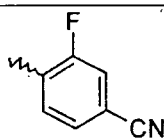
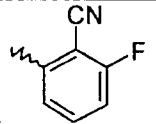
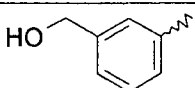
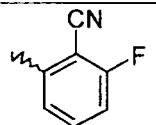
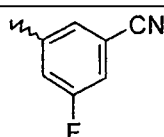
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
01	H		H	H	
02	H	~NMe ₂	H	H	
03	H	~NMe ₂	H	H	
04	H		H	H	
05	H		H	H	
06	H	~NMe ₂	H	H	
07	H	~NMe ₂	H	H	
08	H		H	H	
09	H	~NMe ₂	H	H	

Tableau 2

Ex	Caractérisations
01	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,61 (d large, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t large, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,52 à 7,63 (m, 2H), 7,69 (s large, 1H), 7,77 (m, 2H), 8,21 (td, J = 1,5 et 11,5 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 387 [M+H] ⁺ .
02	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,36 (dd, J=9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,60 (m, 3H), 7,89 (dd, J=2,5, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (dt, J=7,1, 2,2 Hz, 1H), 8,33 - 8,41 (m, 2H), 10,56 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M-H] ⁻ , m/z 306 [M+H] ⁺ .
03	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 3,87 (s, 3 H), 7,36 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,51 (dt, J=10,0, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,66 (t, J=2,0 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 339 [M+H] ⁺ .
04	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s large, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 410 [M+H] ⁺ .
05	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,52 à 7,64 (m, 3H), 7,69 (s large, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,24 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,75 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 369 [M+H] ⁺ .
06	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,40 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dt, J=10,0, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J=8,4, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=10,9, 2,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,47 (m, 2H) 9,92 (d, J=2,8 Hz, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .
07	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,88 (s, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dt, J=10,0, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (td, J=8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,95 (m, 2H), 8,42 (d, J=0,9 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .
08	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d large, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s large, 1H), de 7,74 à 7,89 (m, 4H), 8,61 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 387 [M+H] ⁺ .
09	Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,37 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 7,89 (dd, J=2,5, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J=11,8, 2,8, 2,0 Hz, 1H), 8,24 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=1,0 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [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

- 5 L'activité des composés selon l'invention a été évaluée sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant

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

La lignée cellulaire Neuro-2A provient de source commerciale standard (ATCC). Le clone Neuro-2A a été obtenu à partir d'une tumeur spontanée provenant d'une souche de souris A albino par R.J Klebe et col. Cette lignée Neuro-2A est ensuite stablement transfectée avec 8NBRE-luciférase. Les cellules N2A-8NBRE sont cultivées jusqu'à confluence dans des flacons de culture de 75 cm² contenant du DMEM supplémenté par 10% de sérum fœtal de veau, 4,5 g/L de glucose et 0,4 mg/ml de Généticine. Après une semaine de culture les cellules sont récupérées par de la trypsine 0,25% pendant 30 secondes puis remises en suspension dans du DMEM sans rouge de phénol contenant 4,5g/L de glucose, 10% de sérum délipidé Hyclone et déposées dans des plaques blanches 96 puits à fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000 par puits dans 75 µL pendant 24 heures avant l'addition des produits. Les produits sont appliqués dans 25µL et incubés 24 heures supplémentaires. Le jour de la mesure, on ajoute à chaque puits un volume équivalent (100µL) de Steadylite, puis on attend 30 minutes pour obtenir une lyse complète des cellules et la production maximale du signal. Les plaques sont ensuite mesurées dans un compteur de luminescence pour microplaques après avoir été scellées par un film adhésif. Les produits sont préparés sous forme de solution stock à 10⁻² M, puis dilués dans 100% de DMSO. Chaque concentration de produit est préalablement diluée dans du milieu de culture avant incubation avec les cellules contenant ainsi 0,625% final de DMSO.

Par exemple, les composés n° 5 et 8 ont montré une CE₅₀ de 27 nM et 0,4 nM respectivement.

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

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

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

Selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé choisi parmi les composés de formule (I) tels que définis précédemment, ainsi que le N-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, le 3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le 2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, et le N-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, et les sels d'addition de ces composés 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
5 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,
10 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
15 que défini précédemment, ainsi que le N-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, le 3-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le 2-({[imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le N-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour le traitement de l'un(e) des maladies,
20 troubles ou désordres cités ci-dessus.

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

25

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 de composés défini ci-dessus. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé
30 choisi parmi le groupe de composés défini ci-dessus, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

35 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale,

intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif, choisi parmi les composés précités, 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.

- 5 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
- 10 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 :

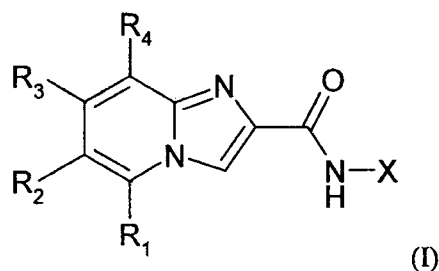
	Composé selon l'invention	50,0 mg
15	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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

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

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



5 dans laquelle :

X représente un groupe phényle substitué par un cyano, un (C₁-C₆)alcoxycarbonyl, un (C₁-C₆)alcoxy substitué par un ou plusieurs halogènes ou (C₁-C₆)alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, le groupe phényle étant éventuellement substitué une seconde fois par un halogène;

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

R₂ représente l'un des groupes suivants :

- . un atome d'hydrogène,
- 15 . un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi un hydroxy, un halogène, un amino, un groupe NRaRb, un groupe (C₁-C₆)alcoxy, un groupe phényle,
- . un groupe (C₁-C₆)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi hydroxy, halogène, amino, groupe NRaRb,
- 20 . un groupe (C₂-C₆)alcényle,
- . un groupe (C₂-C₆)alcynyle,
- . un groupe -CO-R₅,
- . un groupe -CO-NR₆R₇,
- . un groupe -CO-O-R₈,
- 25 . un groupe -NR₉-CO-R₁₀,
- . un groupe -NR₁₁R₁₂,
- . un groupe -N=CH-NRaRb,
- . un atome d'halogène,
- . un groupe cyano, nitro, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle,
- 30 . un groupe (C₁-C₆)alkylthio,
- . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfinyle,

- 31
- . un groupe (C₁-C₆)alkylsulfonyle,
 - . un groupe (((C₁-C₆)alkyl)₃)silyléthynyle,
 - . un groupe -SO₂-NR₉R₁₀,
 - . un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
- 5 indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb,
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène,
- 10 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor,
- R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un
- 15 autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle,
- R₁₁ et R₁₂ identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un
- 20 autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S,
- Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons,
- à l'exception des composés où R1 représente un groupe méthyle ou R2 représente un atome de chlore ou R3 représente un groupe méthyle,
- 25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,
- à l'exception des composés :
- N-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
- 3-(([imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl)amino)benzoate de méthyle,
- 2-([imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl]carbonyl)amino)benzoate de méthyle,
- 30 N-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
- N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
- N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, et
- N-[3-(trifluorométhyl)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.
- 35 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que X, R₁ à R₄ sont tels que définis dans la revendication précédente, étant entendu qu'au moins l'un des R₁, R₂, R₃ et R₄ est

différent d'un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide,
à l'exception des composés où R1 représente un groupe méthyle ou R2 représente un atome de
chlore ou R3 représente un groupe méthyle,
à l'exception des composés

- 5 N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide,
N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide,
et
N-[3-(trifluorométhyl)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

10

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

- X représente un groupe phényle substitué par un cyano, un (C₁-C₆)alcoxycarbonyl, un (C₁-
C₆)alcoxy substitué par plusieurs halogènes, ledit groupe phényle étant éventuellement substitué
15 une seconde fois par un halogène ;

R₂ représente un groupe -NR₁₁R₁₂ ou un groupe phényle substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle lui-
même substitué par un groupe hydroxy ;

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

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

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

à l'exception des composés où R₁ représente un groupe méthyle ou R₂ représente un atome de
chlore ou R₃ représente un groupe méthyle,

à l'exception des composés :

- N-[3-(trifluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et
25 N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

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

- X représente un groupe phényle substitué par un cyano, CO₂Me, -OCHF₂, éventuellement
30 substitué une seconde fois par un atome de fluor ;

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

R₂ représente un groupe N-diméthyle, ou un groupe phényle substitué par un groupe
hydroxyméthyle,

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

- 35 à l'exception du N-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-

carboxamide.

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

- *N*-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-cyanophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 3-({[6-(Diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle
- *N*-[3-(difluorométhoxy)phényl]-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-cyanophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(4-cyano-2-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-cyano-3-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-cyano-3-fluorophényl)-6-[3-(hydroxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-cyano-5-fluorophényl)-6-(diméthylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

5

6. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé choisi parmi les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ainsi que le *N*-(3-chloro-4-cyanophényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, le 3-({[imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le 2-({[imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-yl]carbonyl}amino)benzoate de méthyle, le *N*-[2-(difluorométhoxy)phényl]-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, et les sels d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ces composés à un acide pharmaceutiquement acceptable.

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

9. 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.

25

10. 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.
- 5 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 psychiatriques.
12. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, pour
10 la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.
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 de l'ostéoporose et les
15 cancers.
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 de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies, de la sclérose en plaque.
20
15. 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
16. Composés :
6-Diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
Acide 6-diméthylamino-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
6-(3-Hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
30 Acide 6-(3-hydroxyméthyl-phényl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.
17. Utilisation des composés selon la revendication 16 pour la synthèse de produits de formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1.

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de publicación internacional

WO 2009/106748 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

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

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2008/001833

(22) Fecha de presentación internacional:

31 diciembre 2008 (31.12.2008)

(25) Idioma de la presentación:

francés

(26) Idioma de la publicación:

francés

(30) Datos de prioridad:

0800002 2 enero 2008 (02.01.2008) FR

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

(72) Inventores; e

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

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

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

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

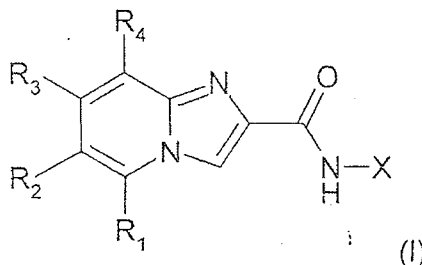
Publicada:

--- Con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
--- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones (Regla 48.2h)

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:

30 diciembre 2009

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



(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo fenilo sustituido; - R₁ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo NRaRb; R₂ representa un átomo de hidrógeno, una grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un grupo alqueno(C₂-C₆), un grupo alquino(C₂-C₆), un grupo -CO-R₅, un grupo -CO-NR₆R₇, un grupo -CO-O-R₈, un grupo -NR₉-CO-R₁₀, un grupo -NR₁₁R₁₂, un grupo -N=CH-NRaRb, un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, hidroxiliminoalquilo, alcoxiliminoalquilo, un grupo alquil(C₁-C₆), un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo ((alquil(C₁-C₆))₂)sililetinilo, un grupo -SO₂-NR₉R₁₀, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxil o NRaRb, R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un átomo de halógeno, R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un átomo de flúor, en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica.

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de publicación internacional

WO 2009/106748 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/04 (2006.01) C07D 233/70 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 233/74 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

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

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

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2008/001833

(22) Fecha de presentación internacional:

31 diciembre 2008 (31.12.2008)

(25) Idioma de la presentación:

francés

(26) Idioma de la publicación:

francés

(30) Datos de prioridad:

0800002 2 enero 2008 (02.01.2008) FR

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

(72) Inventores; e

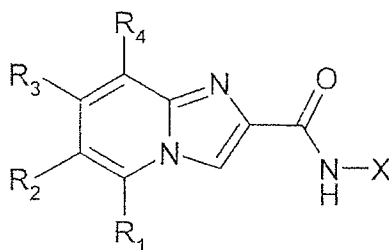
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).

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

Publicada:

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

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



(I)

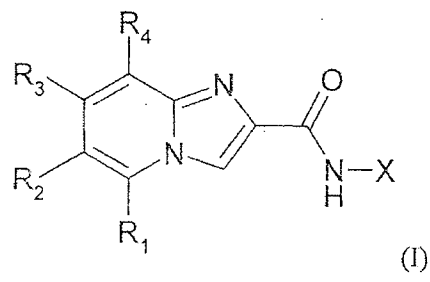
(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo fenilo sustituido; - R₁ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆), un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo NRaRb; R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, un grupo alquenoilo (C₂-C₆), un grupo alquinoilo (C₂-C₆), un grupo -CO-R₅, un grupo -CO-NR₆R₇, un grupo -CO-O-R₈, un grupo -NR₉-CO-R₁₀, un grupo -NR₁₁R₁₂, un grupo -N=CH-NRaRb, un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, hidroxiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo, un grupo alquiltio (C₁-C₆), un grupo alquil (C₁-C₆) sulfonilo, un grupo alquil (C₁-C₆) sulfonilo, un grupo ((alquil (C₁-C₆))₃)siliiletinilo, un grupo -SO₂-NR₉R₁₀, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi (C₁-C₆), ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios hidróxido o NRaRb, R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆) o un átomo de halógeno, R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₄), un grupo alcoxi (C₁-C₄) o un átomo de flúor, en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica.

24

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

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

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



10 en la que:

X representa un grupo fenilo sustituido con un ciano, un alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un alcoxi(C₁-C₆) sustituido con uno o varios halógenos o alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o varios halógenos, estando el fenilo opcionalmente sustituido una segunda vez con un halógeno;

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

R₂ representa uno de los siguientes grupos :

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre un hidroxilo, un halógeno, un amino, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo fenilo,
- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre hidroxilo, halógeno, amino, grupo NRaRb,
- un grupo alqueno(C₂-C₆) :
- . un grupo alquino(C₂-C₆) ;
- . un grupo -CO-R₅,
- . un grupo -CO-NR₆R₇,
- . un grupo -CO-O-R₈,
- . un grupo -NR₉-CO-R₁₀,
- . un grupo -NR₁₁R₁₂,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,

- un átomo de halógeno
- . un grupo ciano, nitro, hidroxiiiminoalquilo, alcoxiiminoalquilo,
- . un grupo alquiltio(C₁-C₆),
- . un grupo alquil(C₁-C₆)sulfinilo,
- 5 . un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo,
- . un grupo ((alquil(C₁-C₆))₃)sililetinilo,
- . un grupo -SO₂-NR₉R₁₀,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno,
- 10 alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo o NRaRb ;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un átomo de halógeno ;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un átomo
- 15 de flúor ;
- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S ;
- 20 R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- R₁₁ y R₁₂ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S ;
- 25 Ra y Rb representan, independientemente uno de otros, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones ;
- con la excepción de los compuestos donde R₁ representa un grupo metilo o R₂ representa un átomo de cloro o R₃ representa un grupo metilo,
- en el estado de base o de sal de adición de un ácido.
- 30 con la excepción de los compuestos :
 - N-(3-cloro-4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 - 3-({[imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo,
 - 2-({[imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo,
 - N-[2-(difluorometoxi)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 - 35 N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 - N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, y

N-[3-(trifluorometil)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

Se conocen del documento WO 2008/003856 compuestos que tienen una actividad sobre los receptores mencionados anteriormente. Los compuestos N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (ejemplo 76), N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (ejemplo 82), y N-[3-(trifluorometil)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (ejemplo 83), están específicamente excluidos de la fórmula general (I) según la invención.

Además, los compuestos (3-cloro-4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (No. de entrada en la base de datos 924038-88-0), 3-({[imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo (No. 924031-00-5), 2-({[imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo (No. 924102-15-8) y N-[2-(difluorometoxi)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (No. 924040-86-8), para los que no se ha demostrado ninguna actividad farmacológica o terapéutica, están igualmente específicamente excluidos de dicha fórmula (I) según la invención.

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

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

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

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

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

- un átomo de halógeno, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
- un grupo alquilo : un grupo alifático saturado, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo saturado, lineal, ramificado o cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, etc ;
- un grupo alquino : un grupo alifático mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas.

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

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

5

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I) en la que X , R_1 a R_4 son tal como se han definido anteriormente, entendiéndose que al menos uno de los R_1 , R_2 , R_3 y R_4 es diferente de un átomo de hidrógeno, en el estado de base o de sal de adición a un ácido,

10 con la excepción de los compuestos en los que R_1 representa un grupo metilo o R_2 representa un átomo de cloro o R_3 representa un grupo metilo,

con la excepción de los compuestos :

N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,

N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, y

15 N-[3-(trifluorometil)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I) en la que X , R_1 a R_4 son tal como se han definido anteriormente, entendiéndose que al menos uno de los R_1 , R_2 , R_3 y R_4 es diferente de un átomo de hidrógeno, en el estado de base o de

20 sal de adición a un ácido,

con la excepción de los compuestos en los que R_1 representa un grupo metilo o R_2 representa un átomo de cloro o R_3 representa un grupo metilo,

con la excepción de los compuestos para los que R_2 representa un grupo N-dimetilo y X representa :

25 . un grupo fenilo sustituido con un grupo metoxi, él mismo sustituido con dos o tres átomos de flúor, o

. un grupo fenilo sustituido con un grupo metilo, él mismo sustituido con tres átomos de flúor.

30 Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene igualmente por objeto un primer grupo de compuestos de fórmula (I) en la que :

X representa un grupo fenilo sustituido con un ciano, un alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, un alcoxi(C_1-C_6) sustituido con uno o varios halógenos, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido una segunda vez con un halógeno ;

35 R_2 representa un grupo $-NR_{11}R_{12}$ o un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6), el mismo sustituido con un grupo hidroxilo ;

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;

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

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

con la excepción de los compuestos en los que R₁ representa un grupo metilo o R₂ representa un

5 átomo de cloro o R₃ representa un grupo metilo,

con la excepción de los compuestos :

N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida y

N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

10 Según también otro de sus aspectos, la presente invención tiene igualmente por objeto un segundo grupo de compuestos de fórmula (I) en la que :

X representa un grupo fenilo sustituido con un ciano, CO₂Me, OCHF₂, opcionalmente sustituido una segunda vez con un átomo de flúor ;

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;

15 R₂ representa un grupo N-dimetilo, o un grupo fenilo sustituido con un grupo hidroximetilo,

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

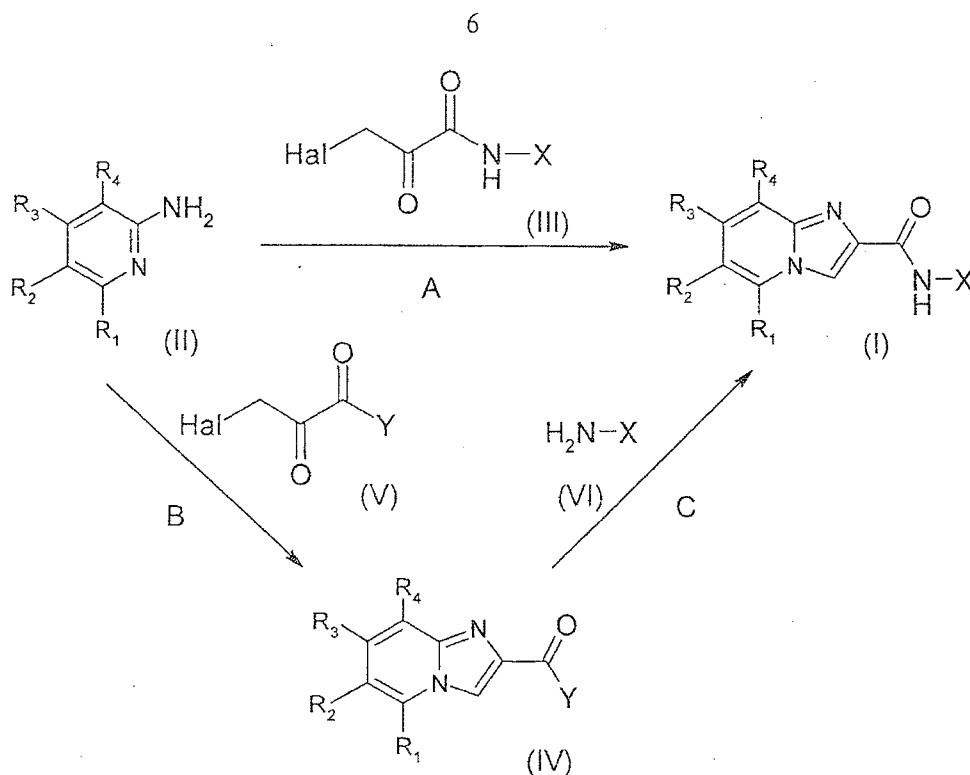
con la excepción de N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

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

20 compuestos siguientes :

- N-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
 - N-(3-cianofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
 - 3-([6-(Dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbonil)amino)benzoato de metilo
 - N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
 - N-(3-cianofenil)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
 - N-(4-ciano-2-fluorofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
 - N-(2-ciano-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
 - N-(2-ciano-3-fluorofenil)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
 - N-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
- y sus sales de adición a un ácido.

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



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

La segunda vía de síntesis B, C consiste en acoplar un ácido imidazopiridina-2-carboxílico o uno de sus derivados de fórmula (IV) en la que Y representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆), con una arilamina X-NH₂ (VI) en la que X se define como anteriormente, según los métodos conocidos por el experto en la técnica. Así, el ácido puede convertirse previamente en uno de sus derivados reactivos tal como halogenuro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto o éster activado y hacerlo reaccionar con la amina (VI) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina o piridina, en un disolvente inerte tal como THF, DMF o diclorometano. El acoplamiento 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 (VI) con un éster del ácido de fórmula (IV) en presencia de un catalizador tal como trimetilaluminio según el método de Weinreb, S. et al (*Tet. Lett.*, **18**, 4171 (1977)) o terbutilato de circonio. Los ácidos imidazopiridina-2-carboxílicos y sus derivados de fórmula (IV) pueden obtenerse condensando las

45

2-aminopiridinas apropiadas sobre un éster del ácido 3-halógeno-2-oxo-propiónico según el método descrito por J.G. Lombardino en J. Org. Chem., 30(7), 2403 (1965), desprotegiendo el éster en ácido y convirtiendo, llegado el caso, el ácido en uno de sus derivados.

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 amidificación de la función amina,
- 10 c) una reacción de hidrólisis de la función éster en función ácido,
- d) una reacción de transformación de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído o cetona,
- f) una reacción de transformación de las funciones aldehído o cetona en función alcohol por reducción o acción de un organometálico, tal como un organomagnesiano,
- 15 g) una reacción de conversión de las funciones aldehído o cetona en derivado oxima,
- h) una reacción de transformación del radical nitrilo en función aldehído,
- i) una reacción de transformación del radical nitrilo en función cetona,
- j) una reacción de oxidación de un grupo alquénilo en función aldehído o cetona,
- k) una reacción de olefinación de la función aldehído o cetona en grupo alquénilo,
- 20 l) una reacción de deshidratación de un grupo hidroxialquilo en un alquénilo,
- m) una reacción de hidrogenación total o parcial de un grupo alquénilo o alquinilo en un grupo alquénilo 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, alquénilo, alquinilo o arilo,
- 25 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,
- 30 r) una reacción de oxidación de la función tioéter sulfóxido o sulfona,
- s) una reacción de protección de funciones reactivas,
- t) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden englobar funciones reactivas protegidas,
- u) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal
- 35 correspondiente,
- v) 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 el esquema 1, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

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

Ejemplo 1 : *N*-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 55 mg de 3-amino-5-fluorobenzonitrilo en 1 mL de tolueno enfriado a 0°C, se añaden gota a gota 253 µL de una disolución 2M de trimetilaluminio en tolueno, a continuación, después de retornar a 20°C, se añaden 100 mg de 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 30 horas, a continuación se enfría y se diluye con 2 ml de agua, se acidifica a pH 3 con ácido clorhídrico 1N y se extrae con 5 ml de acetato de etilo y seguidamente con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo junto con el insoluble aislado en la interfaz se lava sucesivamente con éter etílico, las mezclas éter etílico-diclorometano (1/1) y diclorometano-metanol (99/1) y con metanol para dar 63 mg de *N*-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 2 : *N*-(3-cianofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 200 mg de ácido 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en 4 mL de *N,N* dimetilformamida se añaden 147 mg de 3-amonibenzonitrilo, 474 mg de hexafluorofosfato de 1-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 169 mg de 1-hidrox-7-azabenzotriazol (HOAt) y 424 µl de diisopropiletilamina. Se calienta la mezcla de reacción a 50°C durante 48 horas, se diluye con 3 ml de agua y 5 ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se agita durante 30 minutos, a continuación se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de hexano, acetato de etilo y metanol (de 60/37/3 a

0/85/15) para dar 61 mg de *N*-(3-cianofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida.

Ejemplo 3 : 3-([6-(Dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]carbonil)amino)benzoato de metilo

- 5 Se añaden 265 mg de 3-aminobenzoato de metilo a una suspensión de 120 mg de ácido 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico y 224 mg de hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 2 mL de piridina anhidra, colocada bajo argón. 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 recoge el residuo con 5 mL de cloroformo y se
- 10 lava con 2 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de hexano, acetato de etilo y metanol (de 85/15/0 a 0/85/15) para dar 105 mg de 3-([6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]carbonil)amino)benzoato de metilo.

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

6-Dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-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 dimetoxietano. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 20°C durante 6 horas, se añaden a
- 20 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*]piridin-2-carboxilato de etilo crudo. Se recoge esta sal en 800 mL de agua y se trata con carbonato de sodio
- 25 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 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
- 30 verde.

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

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

- A una suspensión de 16,7 g de 6-dimetilamino-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en
- 35 una mezcla de 220 mL de tetrahidrofurano y 9,5 mL de metanol, se añaden a 0 °C 107 mL de una

disolución acuosa 2N de litina. La mezcla de reacción se vuelve a calentar a 20 °C y se agita durante 4 horas. Se añade ácido clorhídrico 2N gota a gota a la mezcla de reacción enfriada a 0 °C hasta alcanzar un pH de 4-5. 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 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).

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

A una mezcla de 25 g de 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo, 13 g de ácido 3-hidroximetil-fenilborónico, 5 g de 2-(díciclohexilfosfino)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 16 h a 80 °C, se enfría y se diluye con 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 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).

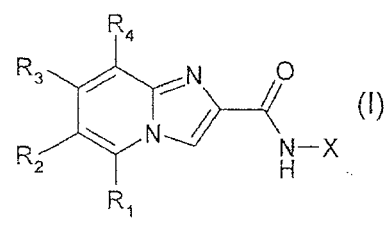
Ácido 6-(3-hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

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 tetrahidrofurano y 9 mL de metanol. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 30 minutos a una temperatura de 20°C. Se añade ácido clorhídrico 2N gota a gota a la mezcla de reacción enfriada a 0 °C hasta alcanzar un pH de 4-5. 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 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,7, 1H), 7,48 (t, J = 7,6, 1H), 7,39 (d, J = 7,5, 1H), 5,7-4,8 (s ancho, 1H), 4,60 (s, 2H), (1 H ácido poco visible).

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

Tabla 1



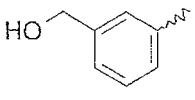
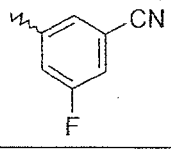
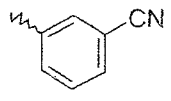
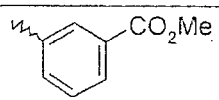
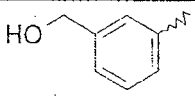
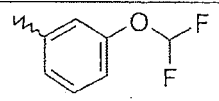
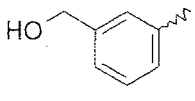
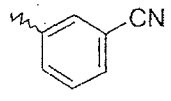
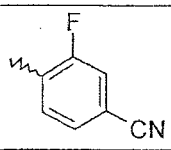
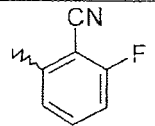
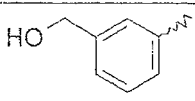
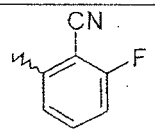
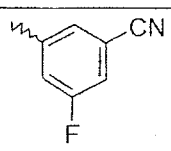
Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
01	H		H	H	
02	H	~NMe ₂	H	H	
03	H	~NMe ₂	H	H	
04	H		H	H	
05	H		H	H	
06	H	~NMe ₂	H	H	
07	H	~NMe ₂	H	H	
08	H		H	H	
09	H	~NMe ₂	H	H	

Tabla 2

Ej	Caracterizaciones
01	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,61 (d ancho, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,52 a 7,63 (m, 2H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,77 (m, 2H), 8,21 (td, J = 1,5 y 11,5 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 387 [M+H] ⁺ .
02	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,36 (dd, J=9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,60 (m, 3H), 7,89 (dd, J=2,5, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (dt, J=7,1, 2,2 Hz, 1H), 8,33 - 8,41 (m, 2H), 10,56 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M-H] ⁻ , m/z 306 [M+H] ⁺ .
03	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 3,87 (s, 3 H), 7,36 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,51 (dt, J=10,0, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,66 (t, J=2,0 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 339 [M+H] ⁺ .
04	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,99 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 410 [M+H] ⁺ .
05	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,52 a 7,64 (m, 3H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,24 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,75 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 369 [M+H] ⁺ .
06	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,40 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dt, J=10,0, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J=8,4, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=10,9, 2,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,47 (m, 2H) 9,92 (d, J=2,8 Hz, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .
07	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,88 (s, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dt, J=10,0, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (td, J=8,5, 6,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,95 (m, 2H), 8,42 (d, J=0,9 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .
08	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), de 7,74 a 7,89 (m, 4H), 8,61 (s, 1H), 9,00 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 387 [M+H] ⁺ .
09	Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,87 (s, 6H), 7,37 (dd, J=10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 7,89 (dd, J=2,5, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J=11,8, 2,8, 2,0 Hz, 1H), 8,24 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=1,0 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M-H] ⁻ , m/z 324 [M+H] ⁺ .

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

Evaluación de la actividad *in vitro* en células N2A

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 5 luciferasa. Las CE_{50} están comprendidas entre 0,01 y 1.000 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 se obtuvo a partir de un tumor espontáneo que provenía de una cepa de ratón A albino por R.J Klebe et al. Esta línea Neuro-2A se transfecta a continuación de manera estable con 8NBRE- 10 luciferasa. Las células N2A-8NBRE se cultivan hasta la confluencia en frascos de cultivo de 75 cm^2 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, después se vuelven a poner en suspensión en DMEM sin rojo de fenol que contiene 4,5g/L de glucosa, 10% de suero deslipidado Hyclone y se depositan en 15 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 20 miden en un contador de luminiscencia para microplacas después de sellarlas con una película adhesiva. Los productos se preparan en forma de disolución madre a 10^{-2}M , y se diluyen en 100% de DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en medio de cultivo antes de la incubación con las células que contienen así 0,625% final de DMSO.

Por ejemplo, los compuestos nº 5 y 8 han mostrado una CE_{50} de 27 nM y 0,4 nM respectivamente.

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

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

30

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

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden 35 un compuesto elegido entre los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente, así como la N-(3-cloro-4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, 3-([imidazo[1,2-

51

a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo, 2-({[imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo, y N-[2-(difluorometoxi)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, y las sales de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Estos medicamentos encuentran su utilización en terapéutica, principalmente en el
5 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
10 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,
15 esclerodermias, Síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmunomediadas; osteoporosis; cánceres.

Así, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, así como la N-(3-cloro-4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, 3-({[imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo,
20 2-({[imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo, N-[2-(difluorometoxi)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, y las sales de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una de las enfermedades, trastornos o desórdenes citados anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un
25 compuesto elegido entre los compuestos tal como se han mencionado anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de una de las enfermedades, problemas o trastornos citados anteriormente.

Estos compuestos también podrían utilizarse como tratamiento asociado a injertos y/o
30 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 compuestos definidos anteriormente. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto elegido entre el grupo de compuestos definido anteriormente, así como al
35 menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

SL

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, 5 transdérmica o rectal, el principio activo, elegido entre los compuestos mencionados anteriormente, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral 10 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.

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

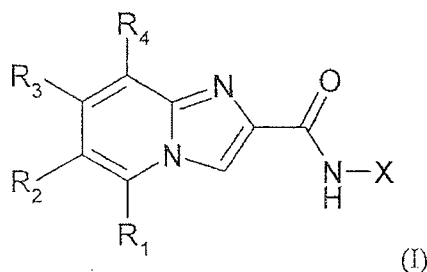
	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
20	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

Se pueden dar casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones mayores o 25 menores, tales dosificaciones no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un 30 paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptable farmacéuticamente.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I) :



5 en la que:

X representa un grupo fenilo sustituido con un ciano, un alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un alcoxi(C₁-C₆) sustituido con uno o varios halógenos o alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o varios halógenos, estando el fenilo opcionalmente sustituido una segunda vez con un halógeno;

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

R₂ representa uno de los siguientes grupos :

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre un hidroxilo, un halógeno, un amino, un grupo NRaRb, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo fenilo,
- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre hidroxilo, halógeno, amino, grupo NRaRb,
- . un grupo alqueno(C₂-C₆) :
- 20 . un grupo alquino(C₂-C₆) ;
- . un grupo -CO-R₅,
- . un grupo -CO-NR₆R₇,
- . un grupo -CO-O-R₈,
- . un grupo -NR₉-CO-R₁₀,
- 25 . un grupo -NR₁₁R₁₂,
- . un grupo -N=CH-NRaRb,
- . un átomo de halógeno
- . un grupo ciano, nitro, hidroxilaminoalquilo, alcoxilaminoalquilo,
- . un grupo alquiltio(C₁-C₆),
- 30 . un grupo alquil(C₁-C₆)sulfinilo,
- . un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo,

- . un grupo ((alquil(C₁-C₆))₃)siletilinilo,
- . un grupo -SO₂-NR₉R₁₀,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno,
- 5 alcoxi(C₁-C₆), ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo o NRaRb,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) o un átomo de halógeno,
- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alcoxi(C₁-C₄) o un átomo
- 10 de flúor,
- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- R₆ y R₇, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S,
- 15 R₈ representa un grupo alquilo(C₁-C₆),
- R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- R₁₁ y R₁₂ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S,
- 20 Ra y Rb representan, independientemente uno de otros, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones,
- con la excepción de los compuestos en los que R1 representa un grupo metilo o R2 representa un átomo de cloro o R3 representa un grupo metilo,
- en el estado de base o de sal de adición de un ácido.
- 25 con la excepción de los compuestos:
- N-(3-cloro-4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
- 3-(([imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo,
- 2-(([imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo,
- N-[2-(difluorometoxi)fenil]-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
- 30 N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
- N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, y
- N-[3-(trifluorometil)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.
- 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que X, R₁ a R₄ son tal
- 35 como se han definido en la reivindicación anterior, entendiéndose que al menos uno de los R₁, R₂, R₃ y R₄ es diferente de un átomo de hidrógeno, en el estado de base o de sal de adición a un ácido,

SS

con la excepción de los compuestos en los que R1 representa un grupo metilo o R2 representa un átomo de cloro o R3 representa un grupo metilo,

con la excepción de los compuestos

- 5 N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida, y
N-[3-(trifluorometil)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

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

- 10 X representa un grupo fenilo sustituido con un ciano, un alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un alcoxi(C₁-C₆) sustituido con uno o varios halógenos, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido una segunda vez con un halógeno ;

R₂ representa un grupo -NR₁₁R₁₂ o un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆), el mismo sustituido con un grupo hidroxilo ;

- 15 R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;

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

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

con la excepción de los compuestos en los que R₁ representa un grupo metilo o R₂ representa un átomo de cloro o R₃ representa un grupo metilo,

- 20 con la excepción de los compuestos :

N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida y
N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

4. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
25 caracterizado porque:

X representa un grupo fenilo sustituido con un ciano, CO₂Me, OCHF₂, opcionalmente sustituido una segunda vez con un átomo de flúor ;

R₁, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;

R₂ representa un grupo N-dimetilo, o un grupo fenilo sustituido con un grupo hidroximetilo,

- 30 en el estado de base o de sal de adición de un ácido.

con la excepción de N-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

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

- *N*-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-cianofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 3-({[6-(Dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo
- *N*-[3-(difluorometoxi)fenil]-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-cianofenil)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(4-ciano-2-fluorofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-ciano-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-ciano-3-fluorofenil)-6-[3-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-ciano-5-fluorofenil)-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

6. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto elegido entre los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como la *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 3-({[imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo, 2-({[imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de metilo, *N*-[2-(difluorometoxi)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, y las sales de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable.

10

7. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal de adición de estos compuestos a un ácido farmacéuticamente aceptable.

15 8. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

9. 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.

10. 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.

25

St

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 psiquiátricas.

5 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 las enfermedades inflamatorias.

10 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 la osteoporosis y los cánceres.

15 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 la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, tauopatías y esclerosis en placa.

20 15. 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.

16. Compuestos :

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

Ácido 6-Dimetilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

25 6-(3-Hidroximetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

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

17. Utilización de los compuestos según la reivindicación 16 para la síntesis de productos de fórmula general (I) tal como se ha definido en la reivindicación 1.

S8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001833

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2008/003856 A (SANOFI AVENTIS [FR]; EL-AHMAD YOUSSEF [FR]; OLIVIER ANNE [FR]; PEYRONE) 10 January 2008 (2008-01-10) page 16, line 20	16
P, X	Tableau 1; exemples 76, 82, 83; revendications	2
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 1 March 2007 (2007-03-01), XP002493975 retrieved from STN Database accession no. 924038-88-0 (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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 novembre 2009

Date of mailing of the international search report

18/11/2009

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

59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001833

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 1 March 2007 (2007-03-01), XP002493976 retrieved from STN Database accession no. 924031-00-5 (RN) abstract	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 1 March 2007 (2007-03-01), XP002493977 retrieved from STN Database accession no. 924102-15-8 (RN) abstract	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 1 March 2007 (2007-03-01), XP002493978 retrieved from STN Database accession no. 924040-86-8 (RN) abstract	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 August 2001 (2001-08-28), XP002493979 retrieved from STN Database accession no. 353258-70-5 (RN) abstract	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 August 2001 (2001-08-28), XP002493980 retrieved from STN Database accession no. 353258-68-1 (RN) abstract	1
A	US 2005/261315 A1 (MEHTA SHAMAL A [US] ET AL) 24 November 2005 (2005-11-24) page 1, paragraphe (0006); page 48, composé A105; revendications 1-8	1,12-14
A	WO 2006/067446 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ALMEIDA LYNISIE [US]; AQU) 29 June 2006 (2006-06-29) abstract; claims 1,2,12-22	1,13
A	FR 2 638 161 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 27 April 1990 (1990-04-27)	1,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001833

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008003856	A	10-01-2008	AU 2007271008 A1	10-01-2008
			CA 2655713 A1	10-01-2008
			CN 101484453 A	15-07-2009
			EP 2041133 A1	01-04-2009
			FR 2903107 A1	04-01-2008
			KR 20090024776 A	09-03-2009
			US 2009149441 A1	11-06-2009
US 2005261315	A1	24-11-2005	AU 2004291147 A1	02-06-2005
			CA 2545711 A1	02-06-2005
			EP 1684762 A2	02-08-2006
			JP 2007512255 T	17-05-2007
			WO 2005048948 A2	02-06-2005
			WO 2005048953 A2	02-06-2005
WO 2006067446	A	29-06-2006	AR 054183 A1	06-06-2007
			AT 427946 T	15-04-2009
			AU 2005317870 A1	29-06-2006
			BR PI0519181 A2	30-12-2008
			CA 2589773 A1	29-06-2006
			CN 101128454 A	20-02-2008
			EP 1831198 A1	12-09-2007
			JP 2008525406 T	17-07-2008
			KR 20070091675 A	11-09-2007
			UY 29300 A1	31-07-2006
			ZA 200705117 A	29-10-2008
FR 2638161	A	27-04-1990	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001833

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/00 A61P35/00 A61P19/00 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		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO 2008/003856 A (SANOFI AVENTIS [FR]; EL-AHMAD YOUSSEF [FR]; OLIVIER ANNE [FR]; PEYRONE) 10 janvier 2008 (2008-01-10) page 16, ligne 20	16
P,X	Tableau 1; exemples 76, 82, 83; revendications	2
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 1 mars 2007 (2007-03-01), XP002493975 extrait de STN Database accession no. 924038-88-0 (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 *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 10 novembre 2009		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 18/11/2009
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 Tél. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Rufet, Jacques

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001833

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 1 mars 2007 (2007-03-01), XP002493976 extrait de STN Database accession no. 924031-00-5 (RN) abrégé	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 1 mars 2007 (2007-03-01), XP002493977 extrait de STN Database accession no. 924102-15-8 (RN) abrégé	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 1 mars 2007 (2007-03-01), XP002493978 extrait de STN Database accession no. 924040-86-8 (RN) abrégé	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002493979 extrait de STN Database accession no. 353258-70-5 (RN) abrégé	1
A	DATABASE REGISTRY [Online] CAS; 28 août 2001 (2001-08-28), XP002493980 extrait de STN Database accession no. 353258-68-1 (RN) abrégé	1
A	US 2005/261315 A1 (MEHTA SHAMAL A [US] ET AL) 24 novembre 2005 (2005-11-24) page 1, paragraphe (0006); page 48, composé A105; revendications 1-8	1,12-14
A	WO 2006/067446 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; ALMEIDA LYNISIE [US]; AQU) 29 juin 2006 (2006-06-29) abrégé; revendications 1,2,12-22	1,13
A	FR 2 638 161 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 27 avril 1990 (1990-04-27)	1,12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

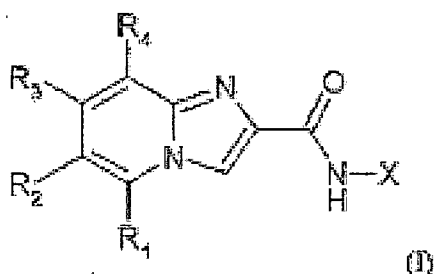
PCT/FR2008/001833

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008003856 A	10-01-2008	AU 2007271008 A1	10-01-2008
		CA 2655713 A1	10-01-2008
		CN 101484453 A	15-07-2009
		EP 2041133 A1	01-04-2009
		FR 2903107 A1	04-01-2008
		KR 20090024776 A	09-03-2009
		US 2009149441 A1	11-06-2009
US 2005261315 A1	24-11-2005	AU 2004291147 A1	02-06-2005
		CA 2545711 A1	02-06-2005
		EP 1684762 A2	02-08-2006
		JP 2007512255 T	17-05-2007
		WO 2005048948 A2	02-06-2005
		WO 2005048953 A2	02-06-2005
WO 2006067446 A	29-06-2006	AR 054183 A1	06-06-2007
		AT 427946 T	15-04-2009
		AU 2005317870 A1	29-06-2006
		BR PI0519181 A2	30-12-2008
		CA 2589773 A1	29-06-2006
		CN 101128454 A	20-02-2008
		EP 1831198 A1	12-09-2007
		JP 2008525406 T	17-07-2008
		KR 20070091675 A	11-09-2007
		UY 29300 A1	31-07-2006
		ZA 200705117 A	29-10-2008
FR 2638161 A	27-04-1990	AUCUN	

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	C07D 471/004
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	SANOFI-AVENTIS
(30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País	(72) Inventor(es)	JEAN-FRANÇOIS PEYRONEL
0800002 02/01/2008 FR	(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/08/2010	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	03/09/2009
Fecha de presentación de la solicitud: 31/12/2008	N° publicación:	WO 2009/106748 A3
No. de solicitud PCT/FR2008/001833		
(54) Título: DERIVADOS DE N-FENIL-IMIDAZO[1,2-α]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA		

Reivindicación(es):

1. Compuestos de fórmula (I)



X representa un grupo fenilo sustituido con un ciano, un alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un alcoxi(C₁-C₆) sustituido con uno o varios halógenos o alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o varios halógenos estando el fenilo opcionalmente sustituido una segunda vez con un halógeno;

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

R_2 representa uno de los siguientes grupos:

- . un átomo de hidrógeno,
- . un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre un hidroxilo, un halógeno, un amino, un grupo NR_aR_b, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo fenilo,
- . un grupo alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre hidroxilo, halógeno, amino, grupo NR_aR_b,
- . un grupo alqueno(C₂-C₆);
- . un grupo alquino(C₂-C₆);
- . un grupo -CO-R₅,
- . un grupo -CO-NR₆R₇
- . un grupo -CO-O-R₈,
- . un grupo -NR₉-CO-R₁₀,
- . un grupo -NR₁₁R₁₂,
- . un grupo -N=CH-NR_aR_b,
- . un átomo de halógeno
- . un grupo ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo,

- . un grupo alquiltio(C₁-C₆),
- . un grupo alquil(C₁-C₆)sulfinilo,
- . un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo,
- . un grupo ((alquil(C₁-C₆))₃)sililetinilo,
- . un grupo -SO₂-NR₉R₁₀,
- . un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos independientemente uno de otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alcoxi(C₁-C₆), ciano; NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo o NRaRb,

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

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

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

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

R₈ representa un grupo alquilo (C₁-C₆),

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

R₁₁, y R₁₂ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o forman con el átomo de nitrógeno un ciclo de 4 a 7 eslabones que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S.

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

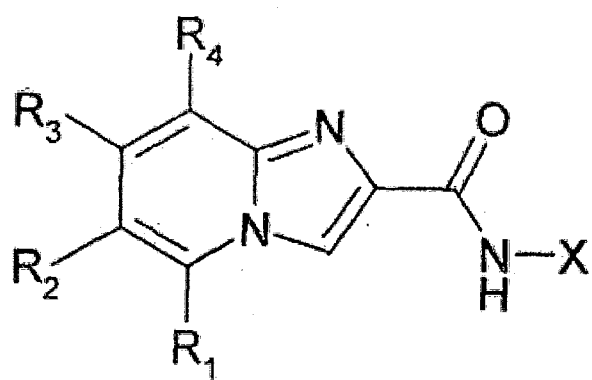
con la excepción de los compuestos en los que R1 representa un grupo metilo o R2 representa un

átomo de cloro o R3 representa un grupo metilo,
en el estado de base o de sal de adición de un ácido.

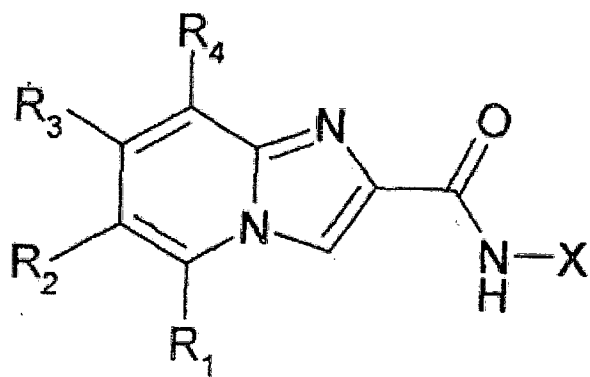
con la excepción de los compuestos :

N-(3-cloro-4-cianofenil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
3-({[imidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbonil}amino)benzoato de
metilo.

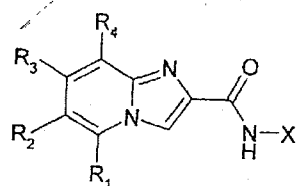
2-[[[inidazo[1,2-a]piridina-2-il]carbamil)amino]benzoato de metilo.



(I)



(I)



(I)

22975
30 JUL. 2007

por una garantía referida a las condiciones de idoneidad y calidad del mismo, por la cual responden sus productores, distribuidores o expendedores.

El artículo 1 del decreto citado define la idoneidad de un bien o servicio como "Su aptitud para satisfacer la necesidad o necesidades para las cuales ha sido producido, así como las condiciones bajo las cuales se debe utilizar en orden a la normal y adecuada satisfacción de la necesidad o necesidades para las cuales está destinado". Así mismo, dicha norma define la calidad de un bien o servicio como "El conjunto total de las propiedades, ingredientes o componentes que lo constituyen, determinan distinguen o individualizan".

A su vez, el artículo 11 del mismo estatuto señala que la garantía mínima presunta "Se entiende pactada en todos los contratos de compraventa y prestación de servicios" y el artículo 13 establece que "Tanto la garantía mínima presunta como las garantías diferentes a ella se extenderán, según la naturaleza del bien o servicio, a las obligaciones de proporcionar la asistencia técnica indispensable para la utilización, de reparar y de suministrar los repuestos necesarios para este último efecto. Estas obligaciones se entenderán pactadas en todos los contratos de compraventa de bienes y de prestación de servicios, sometidos al régimen de garantía mínima presunta o respecto de los cuales se haya otorgado garantías diferentes".

"Siempre que se reclame la efectividad de la garantía antes del vencimiento de su plazo, no podrá cobrarse suma alguna al consumidor por los gastos y costos que implique la reparación por fallas en la calidad o en la idoneidad del bien ni por el transporte o acarreo de éste para su reparación y devolución al consumidor, todos los cuales correrán en todo caso por cuenta del proveedor o expendedor. En caso de repetirse la falla se procederá al cambio del bien por otro de la misma especie, si lo solicitare el consumidor, salvo convención expresa en contrario y a condición de que la solicitud se haga estando aún vigente el plazo mencionado."

Por su parte, el artículo 29 del referido estatuto prevé que "En caso de incumplimiento total o parcial de la garantía mínima presunta o de las demás garantías de un bien o servicio, el consumidor afectado podrá solicitar que se obligue al proveedor o expendedor respectivo a hacer efectiva la garantía o garantías o, si fuere procedente de acuerdo con el artículo 13 del presente decreto, a cambiar el bien por otro o, si se manifestare que se desea desistirse de la compraventa del bien o de la obtención del servicio, a reintegrar el precio pagado por el bien o servicio. (...)"

En este orden de ideas, cuando un bien o un servicio presenta una falla relacionada con las condiciones de calidad e idoneidad garantizadas y el productor, proveedor o distribuidor no hace efectiva la garantía ni acredita una causal que lo exima de responsabilidad para ello, debe intentarse la reparación del bien, de ser ello posible y, si persiste, se puede optar por solicitar el cambio del bien por otro de la misma especie o el reintegro del precio pagado, en tanto resulte procedente.

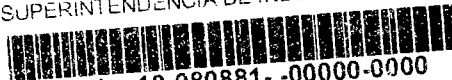
¹ Decreto 3466 de 1982, artículos 11, 12, 23, inciso 2, y 25.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,285
FECHA : JUNIO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080881- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

***** CONSIGNACION *****

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

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SDN: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

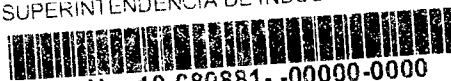
006 14775- 841-1309

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 49,825
FECHA : JUNIO 21 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-G80881-00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ita. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 68

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELIER 4806ADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354701734	21/06/2010	53,549,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: 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

Cdo 14775-841-130-9

68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 50,665
FECHA : JUNIO 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-080881-00000-0000
Fecha: 2010-07-02 17:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

**** CONSIGNACION ****

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

**** CONCEPTO ****

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

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Co 14775-891-130-9



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐ 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

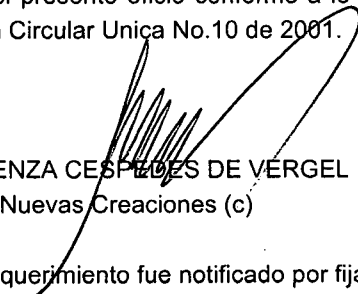
REFERENCIA	Radicación No.	10 080881
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001833
	Fecha inicio fase nacional	02/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	NO 11650

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 10 SET. 2010
adpa11