



Industria y Comercio

Organización y
CSA Ltda.

SUPERINTENDENCIA



CSA836138

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PGT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-80887

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS 6-HETEROCICLICO-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-2-

CARBOXAMIDAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Jean-François PEYRONEL**
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001836 Fecha: 31 de diciembre de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/106750 A3 Fecha: 3 de septiembre de 2009

6
Título (54)

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

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/004

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

2 de enero de 2008

(31) Número de Solicitud

0800005

9

Comprobante de pago No.: 10-24,719
Comprobante de pago No.: 10-34,532

Fecha: 5 de abril de 2010
Fecha: 4 de mayo de 2010

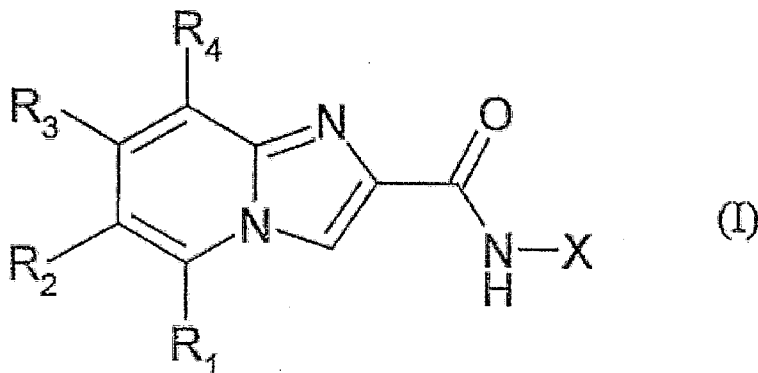
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$286.000.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:

Luiz Clemencia de Páez

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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/106750 A3

Descripción:

Páginas 67 en el idioma original

Páginas 71 en español

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

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

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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

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

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

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

4
ME-43

1475
7804

BOGOTÁ, D.C. NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ, D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 JUN 2010
AMPARO QUINTANA ARTURO
NOTARIA

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

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

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

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

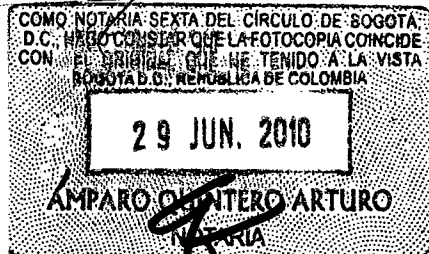
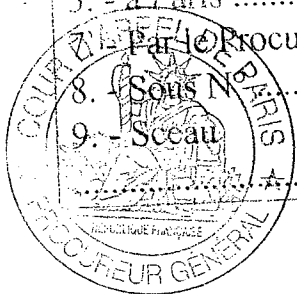
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

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

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau Le signature



7

K. L. ASSOCIÉS



Notaires

20, rue de la Paix

75002 PARIS

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

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

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

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

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

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :

2. Le présent acte public

3. a été signé par

4. agissant en qualité de

5. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

6. le

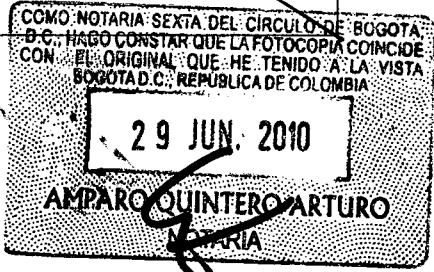
7. à

8. par

9. N°

10. Sceau/cachet :

Signature :



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

LEGALIZACIONES

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

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

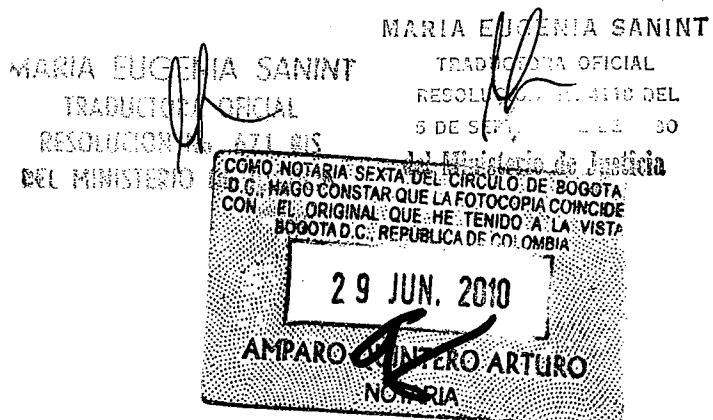
Marcus Jacobi

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

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

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

El Notario
(Firma – sello)



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

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

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

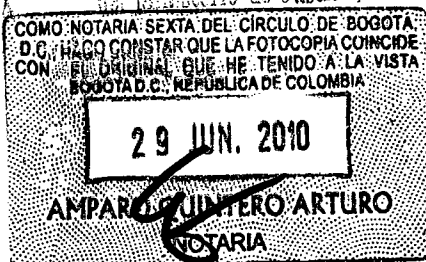
Certifica

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

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

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

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



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Sanin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

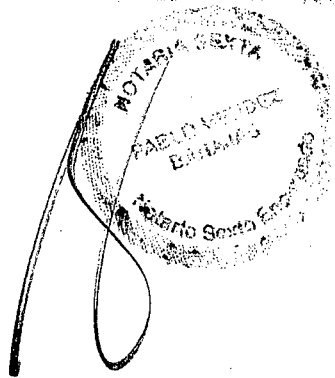
ES/LON AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

nos
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Maria Eugenia Sanin

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

29 JUN. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

del

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

20
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **SANOFI-AVENTIS**

Poder conferido el : 20/06/2005

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

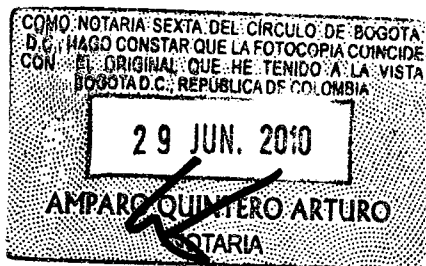
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

*Emilio Tenorio
Williamson y Luz Clemencia
Sobres de Boez*

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438019 TP 31929

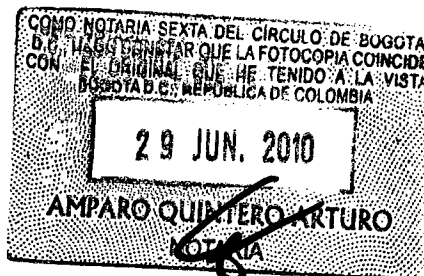
CC 35456344 TP 23555

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.

22 OCT 2009

*Emilio Tenorio
Luz Clemencia Sobres*



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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2009/106750 A3

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

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

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

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001836

(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 :

0800005 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR

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

(72) Inventeur; et

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

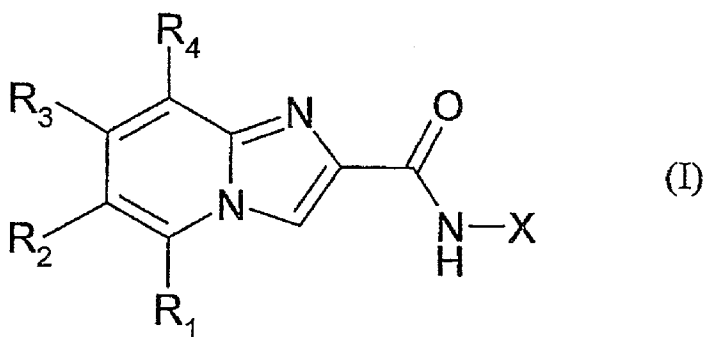
Publiée :

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

[Suite sur la page suivante]

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

(54) Titre : DÉRIVÉS 6-HÉTÉROCYCLIQUE-IMIDAZO[1,2-A]PYRROINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) in which: X is an optionally substituted phenyl group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen, a (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₁-C₆) alkyl group, a NRaRb group; R₂ is an optionally substituted heterocyclic group; R₃ is a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, a (C₁-C₆) alkoxy group or a halogen atom; R₄ is a hydrogen atom, a (C₁-C₄) alkyl group, a (C₁-C₄) alkoxy group or a fluorine atom; 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 : Composés de formule (I); dans laquelle : X représente un groupe phényle éventuellement substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆) alkoxy, un groupe (C₁-C₆) alkyle, un groupe NRaRb; R₂ représente un groupe hétérocyclique

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/106750 A3



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

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

25 février 2010

éventuellement substitué; 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 (Q₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2009/106750 A2

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

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) C07D 213/61 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 213/50 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01) C07D 213/53 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01) C07D 213/48 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 213/30 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) C07D 213/84 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 233/72 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
C07D 233/70 (2006.01) C07F 7/22 (2006.01)
C07D 213/24 (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).

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

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001836

(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 :

0800005 2 janvier 2008 (02.01.2008) FR

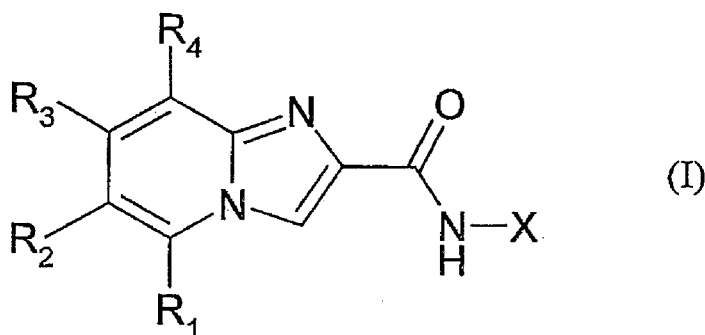
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

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

(54) Titre : DÉRIVÉS 6-HÉTÉROCYCLIQUE-IMIDAZO[1,2-A]PYRROINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) in which: X is an optionally substituted phenyl group; R₁ is a hydrogen atom, a halogen, a (C₁-C₆) alkoxy group, a (C₁-C₆) alkyl group, a NRaRb group; R₂ is an optionally substituted heterocyclic group; R₃ is a hydrogen atom, a (C₁-C₆) alkyl group, a (C₁-C₆) alkoxy group or a halogen atom; R₄ is a hydrogen atom, a (C₁-C₄) alkyl group, a (C₁-C₄) alkoxy group or a fluorine atom; 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 : Composés de formule (I); dans laquelle : X représente un groupe phényle éventuellement substitué; R₁ représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C₁-C₆) alkoxy, un groupe (C₁-C₆) alkyle, un groupe NRaRb; R₂ représente un groupe hétérocyclique

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/106750 A2



Publiée :

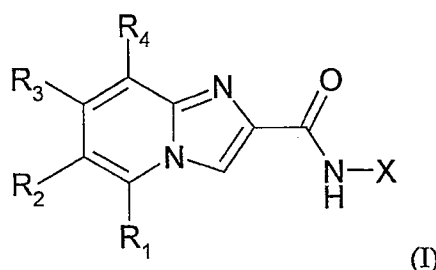
- sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

éventuellement substitué; 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 (Q₁-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 6-HÉTÉROCYCLIQUE-IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

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

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



10 dans laquelle :

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

R₁ représente un atome d'hydrogène, un 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 un groupe hétérocyclique aromatique, insaturé, partiellement saturé ou totalement saturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alcoxy, halogène, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, un groupe (C₁-C₆)alkyle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb, un groupe oxido ;

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

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

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

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

- autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- 5 Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons, incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- à l'exception du *N*-(4-bromophényl)-6-(1-méthyl-2-pipéridinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- 10 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

15 font partie de l'invention.

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

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule

20 (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.

Le *N*-(4-bromophényl)-6-(1-méthyl-2-pipéridinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-

25 carboxamide, spécifiquement exclu de la formule (I) selon l'invention, est cité dans les librairies chimiques sous le numéro RN = 797785-86-5.

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,
- 30 éventuellement substitué par un groupe alkyle saturé linéaire, ramifié ou cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyle etc ;
- un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques ;
- 35 - un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;

- un groupe hétérocyclique : un groupe mono ou bicyclique aromatique, insaturé, partiellement saturé ou totalement saturé comportant de 5 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S. A titre d'exemples de groupes hétérocycliques, on peut citer : pyrrole, furane, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine, pyrrolopyrrole, pyrroloimidazole, pyrrolopyrazole, pyrrolotriazole, imidazoimidazole, imidazopyrazole, imidazotriazole, indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophène, benzo[c]thiophène, pyrrolopyridine, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tétrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, triazolopyrimidine, tetrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, triazolopyrazine, tetrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, tetrazolopyridazine, pyrrolotriazine, imidazotriazine, pyrazolotriazine, triazolotriazine, tetrazolotriazine, furopyridine, furopyrimidine, fuopyrazine, fuopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, oxazolotriazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, isoxazolotriazine, oxadiazolopyridine, oxadiazolopyrimidine, oxadiazolopyrazine, oxadiazolopyridazine, oxadiazolotriazine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thiénopyridine, thiénopyrimidine, thiénopyrazine, thiénopyridazine, thiénotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, thiazolotriazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, isothiazolotriazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine, thiadiazolopyrazine, thiadiazolopyridazine, thiadiazolotriazine, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, naphthyridine, benzotriazine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, pyridotriazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine, pyrimidopyridazine, pyrimidotriazine, pyrazinopyrazine, pyrazinopyridazine, pyrazinotriazine, pyridazinopyridazine, pyridazinotriazine ; ces groupes pouvant être partiellement insaturés ou saturés.

A titre d'exemples de groupes hétérocycliques, on peut également citer les groupes dioxolane, indazoline.

30 Ce groupe hétérocyclique en R₂ n'est pas relié à l'imidazo[1,2-a]pyridine par un azote si c'est un groupe hétérocyclique monocyclique saturé azoté.

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

Parmi les composés objets de l'invention, un premier groupe de composés est
35 constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle :

X représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes

d'halogène ou groupes cyano ;

les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle :

5 X représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, de chlore ou groupes cyano ;

les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle R₂ représente un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique aromatique, insaturé, partiellement saturé ou totalement saturé, comportant de 5 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, à l'exclusion d'un groupe pipéridine, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, halogène, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, un groupe oxido, un groupe (C₁-C₆)alkyle, lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou groupe NRaRb;

les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, un quatrième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle :

R₂ représente un groupe pyrrole, furane, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine ; éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, oxido, halogène -NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

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

Parmi les composés objets de l'invention, un quatrième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle :

R₂ représente un groupe dioxolane, pyridine, imidazole, pyrazole, triazole, pyrrole, furane, oxazole, imidazoline, thiophène, pyrazine, pyrimidine, thiazole ; éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, oxido, halogène -NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

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

les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, un quatrième groupe de composés est

constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle :

R₂ représente un groupe indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, benzo[c]thiophen, pyrrolopyridine, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tétrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, triazolopyrimidine, tétrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, triazolopyrazine, tétrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, tétrazolopyridazine, pyrrolotriazine, imidazotriazine, pyrazolotriazine, triazolotriazine, tétrazolotriazine, furopyridine, furopyrimidine, fuopyrazine, furopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, oxazolotriazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, isoxazolotriazine, oxadiazolopyridine, oxadiazolopyrimidine, oxadiazolopyrazine, oxadiazolopyridazine, oxadiazolotriazine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thiénopyridine, thiénopyrimidine, thiénopyrazine, thiénopyridazine, thiénotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, thiazolotriazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, isothiazolotriazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine, thiadiazolopyrazine, thiadiazolopyridazine, thiadiazolotriazine, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazole ; éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, oxido, halogène -NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ;
les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, un septième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle :

R₂ représente un groupe indole éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, oxido, halogène -NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ;
les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, un huitième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle :

R₂ représente un groupe dioxolane, pyridine, imidazole, pyrazole, triazole, pyrrole, furane, oxazole, indole, imidazoline, thiophène, pyrazine, pyrimidine, thiazole, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, méthyle, hydroxyméthyle, méthoxy, oxido, halogène, NH₂,

les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, un neuvième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle ;

les autres groupes étant tels que définis précédemment.

- 5 Parmi les composés objets de l'invention, un dixième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

les autres groupes étant tels que définis précédemment.

- 10 Parmi les composés objets de l'invention, un onzième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ;

les autres groupes étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, un douzième groupe de composés est constitué par les composés de formule (I) telle que définie précédemment, dans laquelle :

- 15 X représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, de chlore ou par un groupe cyano ;

R_2 représente un groupe dioxolane, pyridine, imidazole, pyrazole, triazole, pyrrole, furane, oxazole, indole, imidazoline, thiophène, pyrazine, pyrimidine, thiazole, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, méthyle, hydroxyméthyle, méthoxy, oxido,

- 20 halogène, NH_2 ,

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ;

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

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

X représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;

- 30 R_2 représente un groupe pyridine, furane, dioxolane, imidazole, pyrazole, triazole, pyrrole, thiazole, oxazole, pyrazine, pyrimidine, thiophène, indole, imidazoline ces groupes étant éventuellement substitué par un groupe hydroxyméthyle, NH_2 , méthyle, méthoxy, hydroxy, oxido, ou un atome de fluor ;

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène,

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

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

composés suivants :

- 6-(1,3-Dioxolan-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[4-(Hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- *N*-Phényl-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(3-Furyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Imidazol-1-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacetate (1:1)
- 6-(Oxazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Amino-thiazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(6-Méthoxypyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 5-Méthyl-*N*-phényl-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- 6-(2-Amino-thiazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Hydroxypyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Furyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[6-(Hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(1-Oxidopyridin-3-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- *N*-Phényl-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 6-(1*H*-Imidazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, chlorhydrate (1:1)
- 6-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Indol-3-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(thiophén-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1-Oxidopyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(thièn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(5-Fluoro-2-furyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyrimidin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Amino-thiazol-4-yl)-*N*-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[2-(Hydroxyméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(6-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Cyanophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(3,5-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(2-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(2,5-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(2,3-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(2-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2-Fluorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2-Chlorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- et leurs sels d'addition à un acide.

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

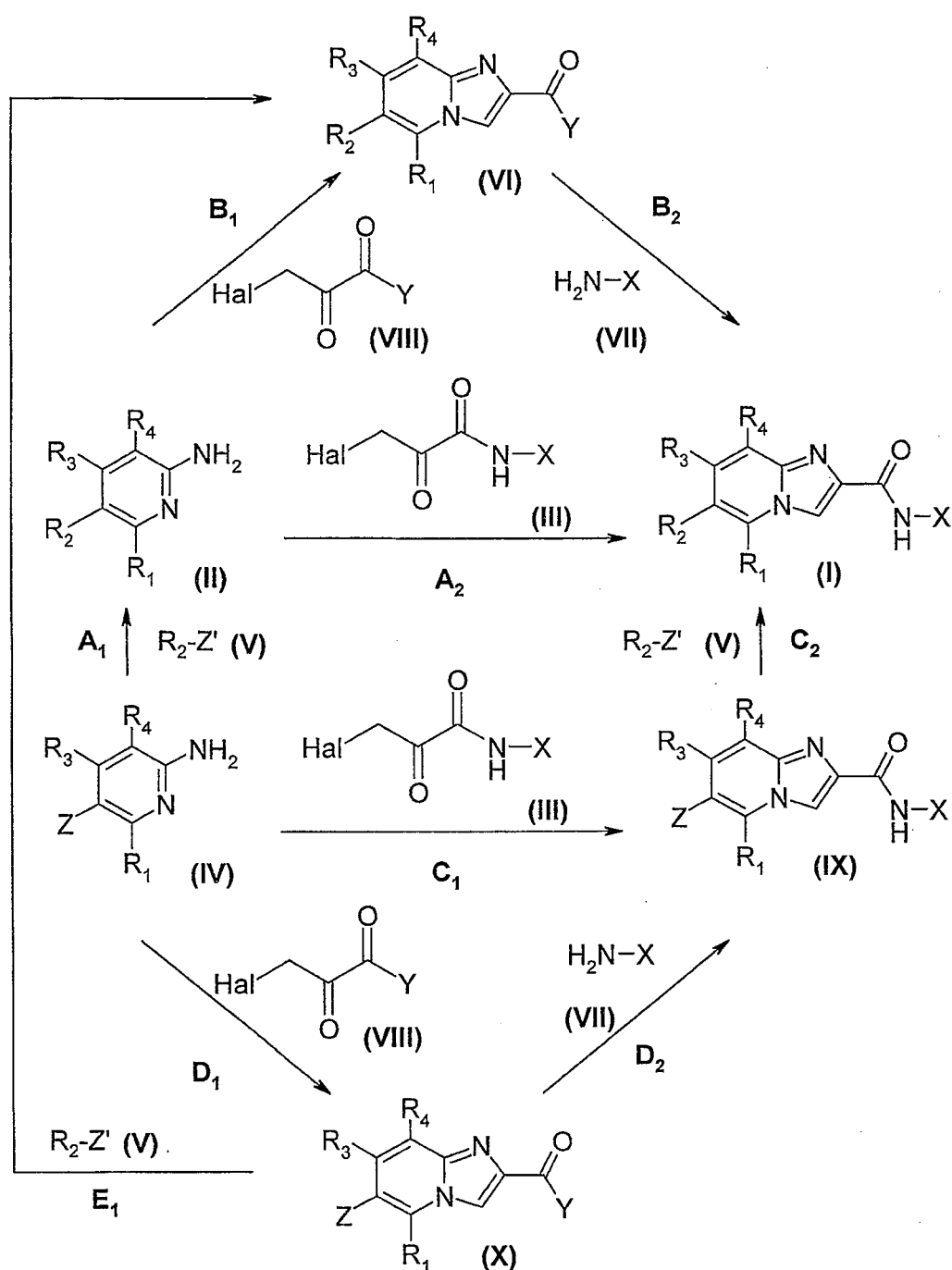


Schéma 1

La première voie de synthèse (transformation A₂) consiste à préparer, selon les méthodes connues de l'homme du métier, une 2-amino-pyridine de formule (II), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, puis à former le cycle imidazo[1,2-a]pyridine par condensation d'un dérivé halogéné de 2-oxo-N-aryl-propionamide (III) dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X est défini comme précédemment par analogie avec les méthodes décrites par J-J. Bourguignon et coll. dans Aust. J. Chem., 50, 719 (1997) et par J.G.

Lombardino dans J. Org. Chem., 30, 2403 (1965) par exemple.

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

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

- par réaction de couplage d'un dérivé de 2-aminopyridine de formule (IV) dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle et un dérivé R₂-Z' (V) dans lequel R₂ est défini comme précédemment et Z' représente un
10 atome d'halogène tel que brome ou iode ou un groupe sulfonyloxy,

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

La seconde voie de synthèse (transformation B₂) consiste à coupler un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés de formule (VI) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, Y représente un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy, avec une arylamine X-NH₂ de formule (VII), dans laquelle X est défini
20 comme précédemment, selon des méthodes connues de l'homme du métier. Ainsi l'acide peut être préalablement converti en l'un de ses dérivés réactifs tel que halogénure d'acide, anhydride, anhydride mixte ou ester activé puis mis en réaction avec l'amine (VII) en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine ou la pyridine, dans un solvant inerte tel que le THF, le DMF ou le dichlorométhane. Le couplage peut également être réalisé en présence d'un
25 agent de couplage tel que CDI, EDCI, HATU ou HBTU dans les mêmes conditions sans isoler d'intermédiaire réactif. Alternativement, on peut faire réagir l'amine (VII) avec un ester de l'acide de formule (VI) en présence d'un catalyseur tel que le triméthylaluminium selon la méthode de Weinreb, S. et coll (Tet. Lett. (1977), 18, 4171), ou le terbutylate de zirconium.

Les dérivés des acides imidazopyridine-2-carboxyliques de formule (VI) dans
30 laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Y est (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ou halogène, sont préparés par condensation d'une 2-aminopyridine de formule (II), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, sur un ester d'acide 3-halogène 2-oxo-propionique de formule (VIII) dans laquelle Hal représente un halogène et Y est (C₁-C₆)alcoxy, dans les conditions similaires à celles utilisées pour la condensation d'un dérivé de formule (II) sur un
35 dérivé de formule (III), suivie le cas échéant de la conversion de l'ester en acide puis en chlorure d'acide ou autre dérivé réactif (transformation B₁).

La troisième voie de synthèse (transformation C₂) consiste à coupler un dérivé de formule générale (IX) dans laquelle R₁, R₃, R₄ et X sont définis comme précédemment et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode, un groupe sulfonyloxy ou un groupe réactif tel que boryle, stannyle ou silyle sur un dérivé de formule R₂-Z' (V) dans laquelle R₂ est défini
5 comme précédemment et

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

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

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

- par condensation d'une 2-amino-pyridine de formule (IV) dans laquelle R₁, R₃, R₄ et Z sont définis comme précédemment, sur un dérivé de 2-oxo-N-aryl-propionamide (III) dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X est défini comme
15 précédemment (transformation C₁) selon des méthodes citées pour la conversion d'un composé de formule (II) en composé de formule (I) ou

- par amidification d'un acide imidazopyridine-2-carboxylique ou l'un de ses dérivés de formule (X) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, Y un groupe hydroxy, un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₆)alcoxy avec une arylamine X-NH₂ de formule
20 (VII), dans laquelle X est défini comme précédemment (transformation D₂), selon des méthodes citées pour la conversion d'un composé de formule (VI) en composé de formule (I).

Les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (X), dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, Y est (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy ou halogène et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'halogène peuvent être
25 préparés (transformation D₁) par condensation d'une 2-aminopyridine de formule (IV), dans laquelle R₁, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment et Z représente un groupe boryle, stannyle ou silyle ou un atome d'halogène, avec un ester d'acide 3-halogène 2-oxo-propionique de formule (VIII), dans laquelle Hal représente un halogène et Y est (C₁-C₆)alcoxy, dans les conditions similaires à celles citées précédemment pour la condensation des 2-aminopyridines de formule
30 (II), sur un dérivé de formule (VIII) pour obtenir les acides imidazopyridine-2-carboxyliques ou leurs dérivés de formule (VI), selon la transformation B₁, suivie le cas échéant de la conversion de l'ester en acide puis en chlorure d'acide ou autre dérivé réactif.

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

et Z représente un atome d'halogène tel que brome ou iode, un groupe sulfonyloxy ou un groupe réactif tel que boryle, stannyle ou silyle sur un dérivé de formule R_2-Z' (V), dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et

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

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

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

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

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

- pour les réactions de type Hiyama : T. Hiyama et coll., Top. Curr. Chem., 2002, 219, 61 (2002),

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

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

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

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

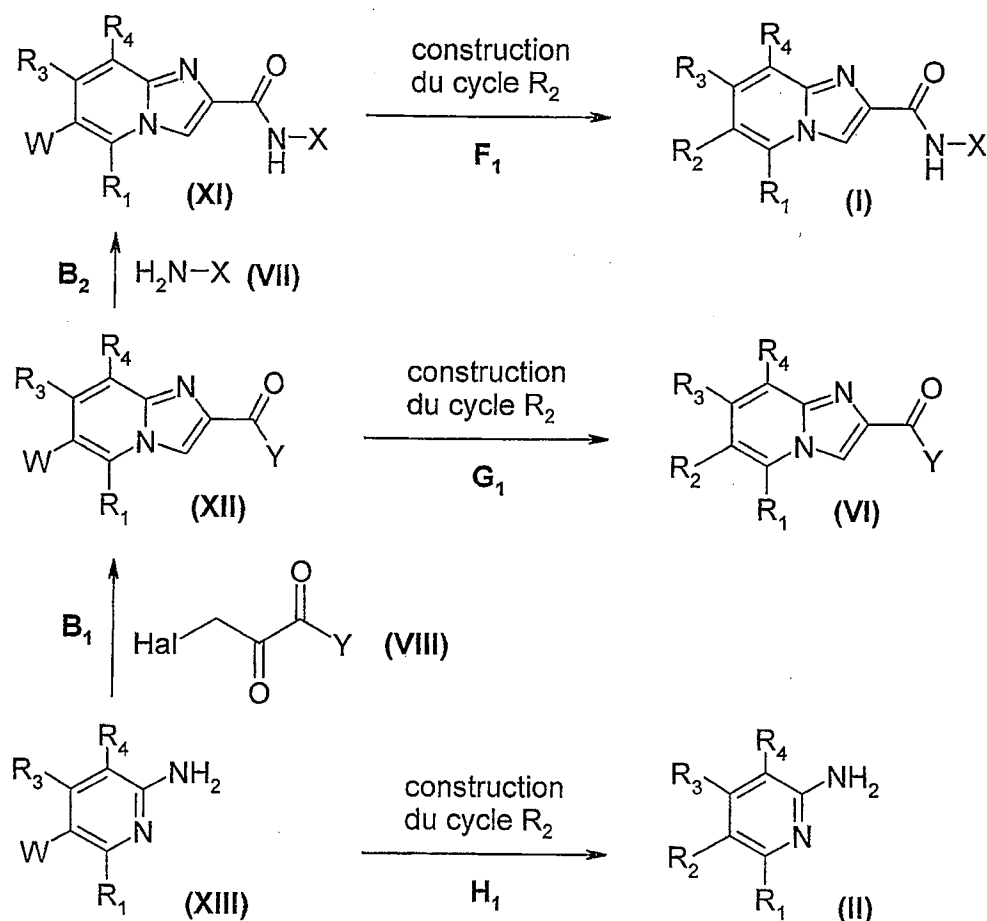


Schéma 2

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

A titre d'exemple W peut représenter :

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

Les composés de formule générale (XI) peuvent être obtenus à partir des composés

de formule (XII) dans les conditions décrites pour la préparation des composés (I), à partir des dérivés d'acide imidazopyridine-2-carboxyliques de formule (VI) par les transformations B₂.

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

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

- a) une réaction d'estérification ou d'amidification de fonction acide,
- b) une réaction d'amidification de fonction amine
- c) une réaction d'hydrolyse de fonction ester en fonction acide,
- d) une réaction de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 15 e) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
- f) une réaction de transformation des fonctions aldéhyde ou cétone en fonction alcool, par réduction ou action d'un organométallique tel qu'un organomagnésien,
- g) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction aldéhyde,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en fonction cétone,
- 20 i) une réaction d'oxydation de groupe alcényle en fonction aldéhyde ou cétone,
- j) une réaction de couplage catalytique d'un dérivé organométallique tel qu'un dérivé du bore, de l'étain ou du silicium avec un dérivé halogéné pour introduire un substituant alkyle, alcényle, alcynyles, aryle ou hétéroaryle,
- k) une réaction de conversion d'un groupe amino primaire ou secondaire en un groupe amino
25 secondaire ou tertiaire par amination réductrice ou alkylation
- l) une réaction de conversion d'un dérivé halogéné en un groupe amino secondaire ou tertiaire par substitution – éventuellement catalytique – par une amine primaire ou secondaire
- m) une réaction de protection des fonctions réactives,
- n) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions
30 réactives protégées,
- o) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- p) 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
35 possibles : racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

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

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

Exemple 1 : 6-(1,3-Dioxolan-2-yl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-
10 **carboxamide**

A une solution de 137 mg de 6-formyl-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 8) dans 5 mL de toluène, on ajoute 45 µL d'éthylèneglycol, 169 mg d'acide paratoluène sulfonique et du tamis moléculaire. Le mélange est chauffé au reflux pendant 24 heures dans un ballon muni d'un Dean-Stark, puis refroidi, filtré et dilué dans 100 mL de
15 dichlorométhane et lavé par de la soude 2N et à l'eau. Les phases organiques sont séchées et concentrées à sec pour donner un mélange du produit de départ et du produit attendu que l'on redissout dans 5 mL de méthanol contenant 410 µL d'éthylèneglycol, 130 mg d'acide paratoluène sulfonique et du tamis moléculaire. Le mélange est chauffé 16 heures au reflux puis refroidi, filtré et concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un
20 mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 70/30 pour donner 53 mg de 6-(1,3-dioxolan-2-yl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc

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

Dans un tube à microondes on charge 150 mg de 6-bromo-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 1), 0,237 g d'acide pyridine-3-boronique, 45 mg de
25 tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 2 mL de solution aqueuse 2M de carbonate de sodium, 4 mL d'acétonitrile et 4 mL de toluène. Le mélange est chauffé 20 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 150 °C, puis refroidi et filtré en lavant l'insoluble par un mélange de méthanol et de dichlorométhane. Les filtrats réunis sont concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu est concrété par du méthanol aqueux pour donner 73 mg de N-phényl-6-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide écru.
30

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

Dans un tube à microondes on charge 230 mg de 6-iodo-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 2), 690 mg de 2-tributylstannyl-pyridine, 120 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 4 mL de N,N-diméthylformamide. Le mélange

réactionnel est chauffé 5 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 100 °C, puis 5 minutes à 150 °C et concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 56 mg de *N*-phényl-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 4 : 6-[5-(Hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes on charge 163 mg de 6-triméthylstannyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 4), 310 mg de (5-bromo-pyridin-3-yl)-méthanol, 66 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 4 mL de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange réactionnel est chauffé 20 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 150 °C et concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par du dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 61 mg de 6-[5-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 5 : Chlorhydrate (1:1) de 6-[4-(hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

5.1 6-[4-(hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Ce produit est obtenu de manière semblable à l'exemple 4 en remplaçant le (5-bromo-pyridin-3-yl)-méthanol par le (2-bromo-pyridin-4-yl)-méthanol.

5.2 Chlorhydrate (1:1) de 6-[4-(hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

Une suspension de 117 mg de 6-[4-(hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 2 mL de méthanol est traitée par 0,68 mL de solution aqueuse 0,5 N d'acide chlorhydrique. Le mélange est agité 16 heures à température ambiante puis évaporé à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans du méthanol, filtré et séché pour donner 91 mg de chlorhydrate (1:1) de 6-[4-(hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

Exemple 6 : Chlorhydrate (1:1) de 6-(6-aminopyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes on charge 236 mg de 6-triméthylstannyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 4), 413 mg de 6-bromo-pyridin-2-

ylamine, 95 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 4 mL de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange réactionnel est chauffé 45 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 150 °C et concentré à sec. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 147 mg de 6-(6-aminopyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune que l'on reprend par un mélange de dioxanne et méthanol et traite par 112 µL de solution 4 M d'acide chlorhydrique dans le dioxanne. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le précipité est essoré lavé au dioxanne et séché pour donner 156 mg de chlorhydrate (1:1) de 6-(6-aminopyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune pâle.

Exemple 7 : Chlorhydrate (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

7.1 : 6-(1-Triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes on charge 540 mg de *N*-phényl-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 5), 13 mL de dioxanne, 6,8 mL de solution 2M de carbonate de sodium, 843 mg de 4-iodo-1-triphénylméthylimidazole et 86 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Le mélange est chauffé 10 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 120 °C, puis refroidi et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 100 mL de dichlorométhane. Après lavage à l'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un gradient de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (de 100/0 à 60/40). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. Le solide est cristallisé dans l'acétonitrile. Les cristaux sont lavés par de l'acétonitrile puis de l'éther éthylique puis séchés sous vide pour donner 342 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), de 7,38 à 7,49 (m, 9H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,03 (s large, 1H), 10,2 (s, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 546 [M+H]⁺.

7.2 : Chlorhydrate (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-

carboxamide

Une suspension de 270 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 4 mL d'acide chlorhydrique 2*N* est chauffée 30 minutes à 70 °C puis diluée par 2 mL de méthanol et chauffée 45 minutes au reflux et diluée
5 encore par addition de 2 mL de dichlorométhane et chauffée encore 2 heures au reflux. Le mélange réactionnel est agité 60 heures à température ambiante. Le précipité est essoré lavé par du méthanol, de l'eau puis du pentane et séché sous pression réduite pour donner 96 mg de chlorhydrate (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

10 **Exemple 8 : *N*-phényl-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

Dans un tube à microondes on charge 300 mg de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 2), 4 mL de dioxanne, 4 mL d'eau, 185 mg d'acide 1*H*-pyrazole-3- boronique, 45 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium, et 1,077 g de carbonate de césium. Le mélange est chauffé 20 minutes dans l'appareil à microondes
15 réglé sur 160 °C, puis refroidi, dilué par 20 mL d'eau et extrait deux fois par 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un gradient de dichlorométhane et de méthanol (de 0 à 10 %). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner
20 40 mg de *N*-phényl-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 9 : *N*-phényl-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes on charge 250 mg de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 2), 8 mL de *N,N*-diméthylformamide, 7,7 mg d'acétate de
25 palladium, 197 mg d'iodure cuivreux et 71,3 mg de 1,2,4-triazole. Le mélange réactionnel est chauffé 2,5 heures dans l'appareil à microondes réglé sur 200 °C. Le mélange réactionnel refroidi est filtré, l'insoluble rincé par du *N,N*-diméthylformamide, du dichlorométhane et du méthanol et les filtrats réunis sont concentrés à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur
30 une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10. Les fractions contenant le produit attendu pur sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 40 mg de *N*-phényl-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 10 : *N*-phényl-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

10.1 : *N*-phényl-6-(1-triisopropylsilyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

5 Ce produit est obtenu de manière semblable à l'exemple 8 en remplaçant l'acide 1*H*-pyrazole-3- boronique par l'acide 1-triisopropylsilyl-1*H*-pyrrol-3-boronique.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,09 (d, J = 7,5 Hz, 18H), 1,56 (m, 3H), 6,66 (s large, 1H), 6,95 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (s large, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H),
10 8,39 (s, 1H), 8,82 (s large, 1H), 10,15 (s, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 459 [M+H]⁺

10.2 : *N*-phényl-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Une solution de 120 mg de *N*-phényl-6-(1-triisopropylsilyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 5 mL de tétrahydrofuranne est traitée par 262 µL
15 d'une solution molaire de fluorure tétrabutylammonium dans le tétrahydrofuranne et agitée 10 minutes à température ambiante. Puis diluée par 15 mL de dichlorométhane et 20 mL d'eau. La phase organique est séchée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 2 mL de dichlorométhane, le solide filtré est lavé deux fois par 1 mL de dichlorométhane puis deux fois par 1 mL d'éther diisopropylique, trituré 2 fois avec 2 mL d'eau, essoré et relavé par 2 mL de
20 dichlorométhane et 2 mL d'éther diisopropylique puis séché pour donner 40 mg de *N*-phényl-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc

Exemple 11 : 6-(2-Méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes on charge 400 mg de 6-triméthylstannyl-*N*-
25 phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 4), 229 mg de 2-méthyl-4-iodo-1*H*-imidazole, 8 mL de tétrahydrofuranne, 9,1 mg de bis(dibenzylidèneacétone)palladium et 4,6 mg de tris(2-furylphosphine). Le mélange réactionnel est chauffé 50 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 130 °C. puis concentré à sec. Le résidu est repris dans 3,5 mL de *N,N*-diméthylformamide et on rajoute 150 mg de 2-méthyl-4-iodo-1*H*-imidazole, 10 mg de
30 bis(dibenzylidèneacétone)palladium et 5 mg de tris(2-furylphosphine) avant de chauffer à nouveau 40 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 120 °C. Le mélange réactionnel est filtré, l'insoluble rincé par du méthanol et du dichlorométhane et les filtrats réunis concentrés sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par du

dichlorométhane puis par un mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10. Les fractions contenant le produit attendu pur sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 28 mg de 6-(2-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

5 **Exemple 12 : 6-(3-Furyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

Dans un tube à microondes on charge 200 mg de 6-bromo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 1), 10 mL de dioxanne, 400 µL de 3-(triéthoxysilyl)furanne, 42 mg d'acétate de palladium, 42 mg de 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octane (DABCO), 1,5 mL d'une solution molaire de fluorure tétrabutylammonium dans le
10 tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est chauffé 3 heures dans l'appareil à microondes réglé sur 120 °C, puis additionné de 200 µL de 3-(triéthoxysilyl)furanne, 20 mg d'acétate de palladium et 20 mg de DABCO et chauffé encore 1,5 heures dans l'appareil à microondes réglé sur 150 °C puis refroidi et filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par du dichlorométhane. Les fractions
15 contenant le produit attendu pur sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite. Le solide est dissous à chaud dans un mélange de dichlorométhane et de méthanol. La solution chaude est filtrée et traitée par de l'éther diisopropylique. Le précipité formé est essoré et séché pour donner 25 mg de 6-(3-furyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune.

20

Exemple 13 : Trifluoroacetate (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Un mélange de 0,6 g de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 2), 20 mL de *N,N*-diméthylformamide, 1,08 g de carbonate de césium, 113 mg
25 d'imidazole, 60 mg de 1,10-phénanthroline et 31,5 mg d'iodure cuivreux est chauffé pendant 21 heures à 130 °C et, après addition de 70 mg d'imidazole, encore 3 heures à la même température et 64 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, l'insoluble rincé par du dichlorométhane et les filtrats réunis concentrés sous pression réduite. Le résidu est purifié par CLHP préparative sur une colonne Waters Sunfire 30x100, 5 µm , en éluant par un gradient
30 d'acétonitrile contenant de 0 à 60 % d'eau et 0,07 % d'acide trifluoroacétique en 15 minutes et avec un débit de 30 mL/min. Les fractions contenant le produit attendu pur sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite. Le solide est battu dans 2 mL de méthanol, filtré et lavé par

1 mL de méthanol et séché pour donner 110 mg de trifluoroacetate (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

Exemple 14 : 6-(Oxazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

- 5 A une suspension de 200 mg de 6-formyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 8) dans 10 mL de méthanol, on ajoute 104 mg de carbonate de potassium et 147 mg de paratoluènesulfonylméthylisonitrile (TOSMIC). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis évaporé à sec sous pression réduite, repris dans 300 mL de dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée et concentrée à sec sur de la
- 10 silice pour être chromatographiée sur une cartouche de silice en éluant par un gradient de 0 à 20 % de méthanol dans le dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec et le solide obtenu trituré avec un peu de dichlorométhane, filtré et séché pour donner 80 mg de 6-(oxazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 15: 6-(2-Amino-thiazol-4-yl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

A une suspension de 60 mg de 6-(2-bromo-acétyl)-N-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide brut dans 10 mL de méthanol, on ajoute 14 mg de thiourée. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 45 minutes au reflux puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (gradient de 100/0 à 90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 20 mg de 6-(2-amino-thiazol-4-yl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 16 : 6-(2-Méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

Une mélange de 80 mg de 6-(1-éthoxyvinyl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide, 2,5 mL de toluène, 280 µL d'éthylèneglycol, 170 mg d'acide paratoluène sulfonique et du tamis moléculaire. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures, puis refroidi, filtré et dilué dans 20 mL de dichlorométhane et 20 mL d'eau et neutralisé par une solution de soude 2N. La phase aqueuse est lavée par du dichlorométhane et les phases organiques réunies sont séchées et concentrées à sec. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un gradient de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle de 0/30 à 70/30 pour donner 17 mg de 6-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 17 : Chlorhydrates (1:1) et (2:1) de 6-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

17.1 Chlorhydrate (1:1) de 2-phénylcarbamoyle-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboximide d'éthyle

Une suspension de 300 mg de N-phényl-6-cyano-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 2) dans 25 mL d'éthanol additionnée de 0,5 mL de DMF est refroidie à 0 °C puis traitée pendant 1 heure 40 minutes par du gaz chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures puis concentré sous pression réduite à petit volume. Le précipité est essoré et lavé par de l'éthanol et de l'éther éthylique pour donner 296 mg de chlorhydrate (1:1) de 2-phénylcarbamoyle-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboximide d'éthyle sous la forme d'un solide blanc qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

17.2 Chlorhydrates (1:1) et (2:1) de 6-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Une suspension de 296 mg de chlorhydrate (1:1) de 2-phénylcarbamoyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboximide d'éthyle dans 10 mL d'éthanol est refroidie à 0 °C avant addition de 144 µL d'éthylènediamine. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 16 heures puis agité à température ambiante pendant 60 heures. Le précipité est essoré et lavé par de l'éthanol puis recristallisé dans du méthanol pour donner 64 mg de chlorhydrate (2:1) de 6-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc. Le filtrat est concentré à sec et repris dans de l'eau. L'insoluble est essoré et lavé par du méthanol puis séché pour donner 99 mg de chlorhydrate (1:1) de 6-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 18 : 6-(6-Méthoxypyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 624 mg de carbonate de césium, 90 mg de 2-bromo-6-méthoxypyridine, 17,5 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium dans 10 mL de dioxanne et 4 mL d'eau on ajoute 160 mg d'acide 2-phénylcarbamoyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique. Le mélange est chauffé une heure au reflux, puis refroidi et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 150 mL de dichlorométhane et lavé par 100 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite sur de la silice pour être chromatographiée sur une cartouche de silice en éluant par un gradient de 0 à 35 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane. Les fractions contenant le produit attendu pur sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 36 mg de 6-(6-méthoxypyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc cassé.

Exemple 19 : 5-Méthyl-*N*-phényl-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

19.1 : 6-Iodo-5-méthyl-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 2 g de 5-iodo-6-méthyl-pyridine-2-amine dans 15 mL de diméthoxyéthane on ajoute 1,3 ml de bromopyruvate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité à 20 °C pendant 16 heures puis concentré à sec, repris dans 15 mL d'éthanol, chauffé au reflux pendant 2,5 heures et enfin concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange de dichlorométhane et d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite pour donner 2,77 g de 6-

iodo-5-méthyl-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide beige.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 4,33 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H).

5 Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 331 [M+H]⁺.

19.2 : 6-Iodo-5-méthyl-*N*-phényl-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 852 µL d'aniline dans 104 mL de toluène refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 6,2 mL d'une solution de triméthylaluminium 2M dans le toluène puis à 20 °C, 1,5 g de 6-iodo-5-méthyl-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à 20 °C. On refroidit à 4°C puis on ajoute 120 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur célite, évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est trituré dans du méthanol, filtré et séché pour donner 1,15 g de 6-iodo-5-méthyl-*N*-phényl-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,89 (s, 3H), 7,10 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 10,3 (s, 1H).

20 Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 378 [M+H]⁺.

19.3 : 5-Méthyl-*N*-phényl-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Ce produit est obtenu de manière analogue au produit de l'exemple 3 en remplaçant le 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide par le 6-iodo-5-méthyl-*N*-phényl-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

25 **Exemple 20 : Trifluoroacétate (1:1) de 6-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]-pyridine-2-carboxamide**

A une solution de 135 mg de 6-(2-bromo-acétyl)-*N*-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 9) dans 10 mL de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 190 mg de 1-*tert*-butyloxycarbonyl-guanidine. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à 20 °C puis concentré à sec à 60 °C sous pression réduite. Le résidu est repris dans 5 mL de dichlorométhane et 3 mL de méthanol et la solution évaporée sur silice pour être chromatographiée sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (gradient de 100/0 à 90/10). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et

éaporées à sec sous pression réduite pour donner 50 mg d'un mélange de 6-(2-*tert*-butyloxycarbonyl-amino-thiazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et 6-(2-amino-1-*tert*-butyloxycarbonyl-thiazol-4-yl)-*N*-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige. Ce produit est dissout dans 5 mL de dioxanne et traité par 320 µL d'une solution 4 N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne. Le mélange est chauffé à 60 °C pendant 4 heures après ajout de 200 µL d'une solution 4 N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par LC/MS préparative pour donner 18 mg de trifluoroacétate (1:1) de 6-(2-amino-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

10 **Exemple 21 : 6-(2-Amino-thiazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

21.1 : 6-(2-Ethoxyvinyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Ce produit est obtenu dans des conditions similaires à celles décrites dans la première étape de la préparation de l'intermédiaire 9, en remplaçant le tributyl(1-éthoxyvinyl)étain par du tributyl(2-éthoxyvinyl)étain.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H), 4,06 (q, J=7,2 Hz, 2H), 5,26 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 7,88 (d, J=7,8 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).

21.2 : 6-(2-Amino-thiazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

20 A une solution de 168 mg de 6-(2-éthoxyvinyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 5,1 mL de tétrahydrofuranne on ajoute 1,4 mL d'eau puis, après refroidissement à 0 °C, une solution de 97 mg de *N*-bromo-succinimide dans 0,7 mL de tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Le 6-(1-bromo-2-oxo-éthyl)-*N*-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide formé n'est pas isolé du mélange réactionnel qui est traité par 42 mg de thiourée et agité encore 16 heures après avoir laissé la température remonter à 20 °C. Le solide formé est essoré puis lavé par de l'eau puis par du méthanol et séché pour donner 51 mg de 6-(2-amino-thiazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

30 **Exemple 22 : 6-(6-Hydroxypyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

22.1 : 6-(6-Benzoyloxy-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 250 mg de 2-benzoyloxy-6-bromopyridine, dans 12 mL de dioxanne, on ajoute une solution de 1,234 g de carbonate de césium dans 3 mL d'eau, 34,6 mg de

42

[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocène]dichloropalladium puis 546 mg de bromhydrate (1:1) de *N*-phényl-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide. Le mélange est chauffé à 110 °C pendant 2 h 45 min., puis refroidi et filtré. Le solide est lavé par un peu de méthanol puis du dichlorométhane puis repris dans 250 mL de méthanol bouillant
5 additionné de 5 mL d'acide trifluoroacétique. L'insoluble est filtré et lavé par du méthanol puis du dichlorométhane et le filtrat concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un gradient de 0 à 5 % de méthanol dans le dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu pur sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 0,3 g de 6-(6-benzyloxy-pyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.
10

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 5,54 (s, 2H), 6,91 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,11 (t large, J=7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 5H), 7,54 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 3H), 8,12 (dd, J=9,7, 2,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,44 (s large, 1H), 10,30 (s large, 1H).

15 Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 421 [M+H]⁺.

22.2 : 6-(6-Hydroxypyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Une solution de 300 mg de 6-(6-benzyloxy-pyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 3 mL d'acide trifluoroacétique est agitée à 25 °C pendant 48 heures puis évaporée à sec sous pression réduite à 45 °C. Le résidu est trituré avec de l'éther filtré
20 et séché, puis trituré à nouveau avec 2 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, lavé 2 fois par 2 mL d'eau et 2 fois par 2 mL d'éther éthylique et séché sous pression réduite pour donner 168 mg de 6-(6-hydroxypyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

25 Exemple 23 : *N*-phényl-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

23.1 6-Ethynyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes de 20 mL on charge 0,2 g de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 2), 156 µL de triméthylsilylacétylène, 20 mg de dichloro bis(triphénylphosphine)palladium, et 2 mL de pipéridine. Le mélange est
30 chauffé 15 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 130 °C. Après refroidissement, le mélange est versé dans 50 mL de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On extrait 2 fois par 70 mL d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont décantées, séchées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 4 mL d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et agité 16 heures à 25 °C. Après évaporation à sec

du milieu réactionnel, le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (gradient de 0 à 35 %) pour donner 30 mg de 6-éthynyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,37 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t large, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H), 10,3 (s, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z 261 [M]⁺ (pic de base), m/z=221 [M-NHPh]⁺.

23.2 : *N*-phényl-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes on charge 123 mg de 6-éthynyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, 46 mg d'azoture de sodium, 38 mg de chlorure d'ammonium et 5 mL de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange réactionnel est chauffé 20 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 170 °C puis à nouveau 30 minutes dans les mêmes conditions après ajout de 46 mg d'azoture de sodium et 38 mg de chlorure d'ammonium et enfin concentré à 50° sous pression réduite. Le résidu est repris dans 20 mL d'acétate d'éthyle et 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 20 mL d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées par 30 mL de saumure saturée puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par gradient de dichlorométhane et méthanol (de 100/0 à 90/10). Les fraction contenant le produit attendu sont réunies et et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 36 mg de *N*-phényl-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc cassé.

Exemple 24 : *N*-(3,5-difluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Dans un tube à microondes on charge 83 mg de carbonate de potassium et 4 mL de diméthoxy-1,2-éthane puis après dégazage à l'argon, 120 mg de *N*-(3,5-difluorophényl)-6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide (Intermédiaire 10), 40 mg d'acide 3-furanne-boronique et 21 mg de dichloro bis(triphenylphosphine)palladium(II). Le mélange réactionnel est chauffé 20 minutes dans l'appareil à microondes réglé sur 120 °C puis versé sur un mélange de 15 mL d'acétate d'éthyle et 15 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 15 mL d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont lavées par 15 mL de saumure saturée puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est trituré 2 fois avec 10 mL de mélange méthanol-éther éthylique (1/1) puis lavé par de l'isopropanol et du pentane et séché pour donner 22 mg de *N*-(3,5-difluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 25 : *N*-(3-fluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-

carboxamide

A une suspension de 65 mg d'acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique (Intermédiaire 19) et 104 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 2 mL de pyridine anhydre, placée sous argon, on ajoute 68 mg de 3-fluoroaniline. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à 80 °C puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par du dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 46 mg de *N*-(3-fluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

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

Intermédiaire 1 : 6-Bromo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 3 g d'aniline dans 366 mL de toluène refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 22,5 mL d'une solution de triméthylaluminium 2M dans le toluène puis à 20 °C, 5,6 g de 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. On refroidit à 4 °C puis ajoute 150 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange réactionnel est concentré à sec puis repris dans 400 mL d'eau et 400 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur célite, évaporée à sec sous pression réduite pour donner 4,6 g de 6-bromo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'une poudre écru.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,02 (s large, 1H), 10,25 (s, 1H).

Spectre de masse (IE): m/z=363 [M]⁺, m/z=271 [M-C₆H₆N]⁺, m/z=144 [m/z=271-I]⁺.

25 **Intermédiaire 2 : 6-Iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide**

En opérant de la même manière que dans la préparation de l'intermédiaire 1, en remplaçant le 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle par le 6-iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, on obtient le 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

30 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,02 (s large, 1H), 10,25 (s, 1H).

45

Spectre de masse (IE): $m/z=363$ $[M]^+$, $m/z=271$ $[M-C_6H_5N]^+$, $m/z=144$ $[m/z=271-I]^+$.

Intermédiaire 3 : *N*-Phényl-6-cyano-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

En opérant de la même manière que dans la préparation de l'intermédiaire 1, en remplaçant le 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle par le 6-cyano-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (J. Med. Chem. (1998), 41(22), 4317), on obtient le *N*-phényl-6-cyano-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 2,0$ et $9,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,41 (s large, 1H), 10,4 (s large, 1H)

10 Spectre IR (KBr) : 3364; 2234; 1671; 1599; 1560; 1527; 1504; 1433 & 748 cm^{-1}

Spectre de masse (IE): $m/z=262$ $[M]^+$ (pic de base), $m/z=170$ $[M - C_6H_5N]^+$, $m/z=143$ $[m/z=170 - HCN]^+$.

Intermédiaire 4 : 6-Triméthylstannyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

15 A une suspension de 160 mg de 6-bromo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 10 mL de toluène on ajoute 260 μL d'hexaméthyl-distannane et 30 mg de tétrakis-(triphenylphosphine)palladium(0). Le mélange réactionnel est chauffé 2 heures au reflux puis agité 16 h à température ambiante et filtré sur un culot de célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par du
20 dichlorométhane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 163 mg de 6-triméthylstannyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune.

25 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 0,85 (m, 9H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,40 (d large, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,61 (d large, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 10,2 (s, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 402, $[M+H]^+$

Intermédiaire 5 : *N*-phényl-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)

30 A une solution de 1 g de 3-bromo-2-oxo-*N*-phényl-propionamide dans 50 mL de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 1,09 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine. Le mélange réactionnel est agité 40 heures à température ambiante puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 30 mL d'éthanol et chauffé au reflux pendant 90 minutes. Après concentration à sec sous pression réduite, le solide est trituré dans un peu

d'éthanol, filtré et lavé par de l'éthanol puis par de l'éther éthylique pour donner 0,6 g de bromhydrate (1:1) de *N*-phényl-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Ce bromhydrate est repris dans 200 mL d'acétate d'éthyle et lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 0,53 g de *N*-phényl-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,33 (s, 12H), 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,96 (s large, 1H), 10,25 (s, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z 363 $[\text{M}]^+$; m/z 271 = $[\text{M}-\text{NHPh}]^+$; m/z 171 = $[\text{271}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}]^+$.

Intermédiaire 6 : Chlorhydrate (1:1) de l'acide 2-phénylcarbamoyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique

1°) A une solution de 0,8 g de 3-bromo-2-oxo-*N*-phényl-propionamide dans 30 mL de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 0,87 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine. Le mélange réactionnel est agité 16 heures à température ambiante puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans 15 mL d'éthanol et chauffé au reflux pendant 2 heures. Après concentration à sec sous pression réduite, le résidu est cristallisé dans l'éthanol, essoré et lavé par de l'éthanol puis par de l'éther éthylique pour donner 0,75 g de bromhydrate (1:1) de *N*-phényl-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,34 (s, 12 H), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,54 (d large, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,37 (s large, 1 H).

Spectre de masse (IE) : m/z 363 $[\text{M}]^+$.

2°) Une solution de 0,19 g de bromhydrate (1:1) de *N*-phényl-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 9 mL d'acétonitrile est traitée par 0,5 mL d'acide chlorhydrique et par 1 g d'acide benzèneboronique supporté sur polymère (Alfa-Aesar L19459, ~ 3 mMol/g). Le mélange réactionnel est agité 16 h à 25 °C puis chauffé au reflux pendant 1 heure. La résine est filtrée, lavée à l'acétonitrile puis au méthanol et les filtrats réunis sont évaporés à sec sous pression réduite pour donner 160 mg du chlorhydrate (1:1) de l'acide 2-phénylcarbamoyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique sous la forme d'un solide orangé.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 2

H), 7,72 (m large, 1 H), 7,85 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,93 (m large, 1 H), 7,94 - 8,63 (m très étalé, 2 H), 8,81 (m large, 1 H), 9,04 (m large, 1 H), 10,52 (m large, 1 H).

Intermédiaire 7 : *N*-phényl-6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Un mélange de 0,73 g de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, 209 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), 587 μ L de tributylvinylétain et 17 mL de DMF est chauffé 10 minutes à 130 °C dans un appareil à microondes puis concentré à sec. Le résidu est repris dans 100 mL d'eau et extrait par deux fois 70 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite. Le solide est trituré dans de l'acétate d'éthyle essoré et lavé par de l'acétate d'éthyle puis par de l'éther isopropylique, repris dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane. L'insoluble est filtré et lavé par du méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite pour donner 0,29 g de *N*-phényl-6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 5,39 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 11,0$ et 17,5 Hz, 1H), 7,09 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,0$ et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,66 (s large, 1H), 10,2 (s, 1H).

Spectre de masse (IE) : m/z 263 [M^+]

Intermédiaire 8 : 6-Formyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

Une suspension de 150 mg de *N*-phényl-6-vinylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, 232 μ L de tétraoxyde d'osmium et 167,5 mg de périodate de sodium dans un mélange de 6 mL de THF, 3 mL de *t*-butanol et 3 mL d'eau, est agitée pendant 20 heures à 20 °C puis encore 48 heures en rajoutant à 4 reprises 100 μ L de tétraoxyde d'osmium et 80 mg de périodate de sodium. Le mélange réactionnel est versé dans 50 mL d'eau et que l'on extrait deux fois par 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée aqueuse de chlorure de sodium, décantées, séchées et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (gradient de 0 à 50 %) pour donner 100 mg de 6-formyl-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (t large, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,71 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,77 (d large, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,90 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,39 (s large, 1H), 10,0 (s, 1H), 10,35 (s large, 1H).

Spectre de masse (LC/MS) : m/z 266, [$\text{M}+\text{H}^+$]

Intermédiaire 9 : 6-(2-Bromo-acétyl)-*N*-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

9.1 : 6-(1-Ethoxyvinyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une suspension de 1 g de 6-iodo-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 50 mL de toluène on ajoute 159 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 1,09 g de tributyl(1-éthoxyvinyl)étain. Le mélange réactionnel est chauffé 9 heures à 150 °C, puis 16 heures à 130 °C et concentré à sec. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et lavé par une solution aqueuse à 10 % de fluorure de potassium. La phase organique est séchée et concentrée à sec et le résidu est chromatographié sur une cartouche de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite pour donner 0,52 g de 6-(1-éthoxyvinyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide beige.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,97 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t large, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d large, J = 8,0 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,83 (s large, 1H), 10,2 (s, 1H).

9.2 : 6-(2-Bromo-acétyl)-*N*-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 123 mg de 6-(1-éthoxyvinyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide dans 4 mL de tétrahydrofurane on ajoute 1 mL d'eau puis, après refroidissement à 0 °C, 71 mg de *N*-bromo-succinimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 2,5 heures à température ambiante puis dilué par 80 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 60 mg de 6-(2-bromo-acétyl)-*N*-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide brut sous la forme d'un solide blanc (contenant de petites quantités de dérivé 6-acétyl et de dérivé dibromé) utilisé sans autre purification.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,92 (s, 2H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,57 (s large, 1H), 10,35 (s, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 358 [M+H]⁺, m/z 356 [M-H]⁻.

Intermédiaire 10 : *N*-(3,5-difluorophényl)-6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

A une solution de 980 mg d'aniline dans 100 mL de toluène refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 5 mL d'une solution de triméthylaluminium 2M dans le toluène puis à 20 °C, 1,5 g

de 6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à 20 °C. On refroidit à 4°C puis ajoute 100 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur célite, évaporée à sec sous
5 pression réduite. Le résidu est trituré dans de l'éther éthylique, filtré et séché pour donner 258 mg de *N*-(3,5-difluorophényl)-6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide sous la forme d'un solide jaune.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 6,92 (tt, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 9,02 (s large, 1H), 10,75
10 (s, 1H).

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 398 [M+H]⁺; m/z 400 [M+H]⁺.

Intermédiaire 11 : Acide 6-(6-((1,1-diméthyléthoxy)carbonyl)amino)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

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

15 350 mg de 2-amino-6-bromopyridine, 750 mg d'acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique et 57 mg de [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocène]dichloropalladium sont dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans 20 mL de dioxanne dégazé. Après ajout de 2 mL de solution aqueuse 2N de carbonate de sodium, le mélange est dégazé sous vide puis placé sous argon et chauffé 5 heures à 90 °C, puis refroidi, dilué et agité dans un mélange de 50 mL de
20 solution saturée de bicarbonate de sodium et 50 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 446 mg de 6-(6-aminopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

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

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

11.2 : 6-(6-((1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl)amino)pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 6-(6-{bis[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)-
30 imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 700 mg de 6-(6-aminopyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle et 25 mg de 4-diméthylaminopyridine dans 5 mL d'acétonitrile on ajoute 1,14 mL de di-*tert*-butyldicarbonate. Le mélange est agité pendant 16 heures à 25 °C puis concentré. Le

résidu est chromatographié sur silice en éluant par un gradient d'acétate d'éthyle et d'hexane (de 50/50 à 100/0) pour donner 370 mg de 6-(6-{bis[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,23 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06, -7,98 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,76 (d, $J = 9,6$, 1H), 7,43 (d, $J = 7,8$, 1H), 4,33 (q, $J = 7,0$, 2H), 1,43 (s, 18H), 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H).

Spectre de masse (APCI): $m/z = 483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,
et 163 mg de 6-(6-{[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

10 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,70 (d, $J = 9,6$, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$, 1H), 4,31 (q, $J = 7,0$, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

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

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

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

25 Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 13,5-12,0 (br, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,5$, 9,6 1H), 7,88 (app, t, $J = 8,0$, 7,8, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,73 (d, $J = 9,6$, 1H), 7,62 (d, $J = 7,5$, 1H), 1,50 (s, 9H)

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

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

Un mélange de 3,18 g de carbonate de césium, 25 mL de dioxanne, 9,3 mL d'eau, 30 500 mg de 2-iodopyridine, 89 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium et 848 mg de bromhydrate (1:1) de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle est chauffé 2 heures à 110 °C, puis partiellement concentré et dilué avec du dichlorométhane et filtré. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur

une cartouche de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (80/20). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 317 mg de 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'une huile brune.

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

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

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

- 10 317 mg de 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 280 mg d'acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide rosé pâteux.

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

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

- 20 **Intermédiaire 13 : Acide 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique**

13.1 : 6-(1-Triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

- 25 873 mg de 4-iodo-1-triphénylméthyl-imidazole, 750 mg d'acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique, 23 mg d'acétate de palladium et 70 mg de (2-biphényl)-dicyclohexylphosphine sont dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans un mélange dégazé de 15 mL de toluène, 5 mL d'eau et 5 mL de N-méthylpyrrolidone. Après ajout de 950 mg de phosphate de potassium, le mélange est dégazé sous vide puis placé sous argon et chauffé 15 minutes à 100 °C sous microondes, puis refroidi, dilué et agité dans un mélange de 50 mL de solution saturée de bicarbonate de sodium et 50 mL de dichlorométhane. La phase
- 30 organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 508 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

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

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

5 13.2 : Acide 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

500 mg de 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 346 mg d'acide 6-(1-triphénylméthyl-10 1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

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

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

15 **Intermédiaire 14 : Acide 6-(2-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique**

14.1 : 6-(2-([(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

465 mg de 4-iodothiazol-2-ylcarbamate de tert-butyle, 434 mg d'acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique et 104 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)-ferrocène]dichloropalladium sont dégazés sous vide. Après ajout de 10 mL de tétrahydrofurane dégazé et 0,66 mL de solution aqueuse 2N de carbonate de sodium, le mélange réactionnel est chauffé 2 heures à 100 °C, puis refroidi, dilué dans du dichlorométhane et lavé par une solution aqueuse demi-saturée de bicarbonate de. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, 25 filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane:méthanol (99:1 à 99:2). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est lavé par 5 mL d'éther diéthylique pour donner 125 mg de 6-(2-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino)-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous 30 la forme d'un solide blanc cassé.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 11,65 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

Spectre de masse (APCI): $m/z = 389$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

125 mg de 6-(2-{[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 90 mg d'acide 6-(2-{[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide brun.

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

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

Intermédiaire 15 : Acide 6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

15.1 6-[1-(Triisopropylsilyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

15 100 mg de 6-iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, 135 mg d'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique et 18 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) sont dégazés sous vide puis mis en suspension, sous argon, dans un mélange dégazé de 1,5 mL de 1,2-diméthoxyéthane, 1,5 mL d'éthanol et 316 µL de solution aqueuse 2N de carbonate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures, puis refroidi, dilué et agité
20 avec un mélange de 5 mL de solution aqueuse demi-saturée de bicarbonate de sodium et 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (50/50). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 121 mg de 6-[1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrrol-
25 3-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle.

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

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

30 15.2 : Chlorhydrate (1:1) de l'acide 6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

292 mg de 6-[1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la

préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 140 mg de chlorhydrate (1:1) de l'acide 6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

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

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

10 **Intermédiaire 16 : Acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique**

16.1 : 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 15 (étape 15.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-

15 3-boronique par l'acide-pyrrazole-3-boronique.

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

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

20 **16.2 : Acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique**

128 mg de 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 113 mg d'acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

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

Intermédiaire 17 : Acide 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

17.1 : 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

30 Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 15 (étape 15.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-pyrrazole-4-boronique et en chauffant à 90 °C sous microondes pendant 37 minutes.

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

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

5 17.2 : Acide 6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

128 mg de 6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 60 mg d'acide 6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

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

Intermédiaire 18 : Acide 6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

18.1 : 6-(Furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la
15 préparation de l'intermédiaire 15 (étape 15.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-furanne-2-boronique.

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

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

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

384 mg de 6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 256 mg d'acide 6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

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

Intermédiaire 19 : Acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

19.1 : 6-(Furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la
30 préparation de l'intermédiaire 15 (étape 15.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-furanne-3-boronique.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,86 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,31 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

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

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

384 mg de 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 287 mg d'acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique.

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

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

Intermédiaire 20 : Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique

20.1 : 6-(5-Formylfuran-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,64 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 3,8$, 1H), 7,37 (d, $J = 3,8$, 1H), 4,33 (q, $J = 7,0$, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

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

25 20.2 : 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

St

la forme d'un solide blanc.

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

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

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

400 mg de 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 346 mg d'acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

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

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

15 **Intermédiaire 21 : Acide 6-(thiophène-3-yl)imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylique**

21.1 : 6-(Thiophène-3-yl)imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Ce produit est préparé dans les conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 15 (étape 15.1) en remplaçant l'acide 1-(triisopropylsilyl)-pyrrole-3-boronique par l'acide-thiophène-3-boronique (catalyseur : dichloro-bis(triphénylphosphine)-palladium.

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

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : $m/z = 273$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 21.2 : Acide 6-(thiophène-3-yl)imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylique

310 mg de 6-(thiophène-3-yl)imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 250 mg d'acide 6-(thiophène-3-yl)imidazo[1,2- a]pyridine-2-carboxylique.

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

Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : $m/z = 245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermédiaire 22 : Acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique**22.1 : 6-(Oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle**

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

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,30 (d, J = 0,8, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 1,7, 9,5, 1H), 7,79 (d, J = 9,5, 1H), 7,44 (d, J = 0,6, 1H), 4,33 (q, J = 7,0, 2H),
15 1,33 (t, J = 7,1, 3H).

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

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

512 mg de 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont
20 saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 365 mg d'acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,41 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 1,5, 9,5, 1H), 7,86 (d, J = 9,5, 1H), 7,48 (s, 1H).

25 Intermédiaire 23 : Acide 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique**23.1 : 6-[Éthoxy(imino)méthyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle**

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

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

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

23.2 : 6-[Hydrazino(imino)méthyl]imidazo[1,2- α]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

- 5 A une solution de 625 mg de 6-[éthoxy(imino)méthyl]imidazo[1,2- α]pyridine-2-carboxylate d'éthyle dans 12 mL d'éthanol, on ajoute goutte à goutte à 0-5 °C 0,2 mL d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité 2 heures puis on ajoute 73 μL d'hydrate d'hydrazine et agite encore 2 heures en laissant remonter la température à 25 °C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et le résidu séché pour donner 600 mg de
- 10 6-[hydrazino(imino)méthyl]imidazo[1,2- α]pyridine-2-carboxylate d'éthyle qui est utilisé sans autre purification dans la suite de la synthèse.

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

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

- 15 23.3 : 6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2- α]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

- Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 14,5-14,0 (s large, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s large, 1H), 7,94 (dd, $J = 9,5$, 1,5, 1H), 7,73 (d, $J = 9,5$, 1H), 4,33 (q, $J = 7,0$, 2H),
- 25 1,33 (t = 7,0, 3H)

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

23.4 : Acide 6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2- α]pyridine-2-carboxylique

- 320 mg de 6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2- α]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de
- 30 l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 238 mg d'acide 6-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2- α]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc cassé.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 14,5-14,2 (s large, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,73 (d, $J = 9,6$, 1H).

Intermédiaire 24 : Acide 6-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

24.1 : 6-[(Triméthylsilyl)éthynyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

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

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

24.2 : 6-Ethynylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 500 mg de 6-[(triméthylsilyl)éthynyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate
d'éthyle dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre, refroidie à 0 °C on ajoute goutte à goutte
1,58 mL d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Le
20 mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes puis on ajoute 5 mL d'eau et extrait 3 fois par
20 mL de dichlorométhane. Le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant par des
mélanges d'acétate d'éthyle et d'hexane (de 1/3 à 1/1). Les fractions contenant le produit attendu
sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 280 mg de
6-éthynylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sous la forme d'un solide jaune.

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

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

24.3 : 6-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

d'éthyle sous la forme d'un solide blanc cassé.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 15,5-15,0 (s large, 1H), 9,14 (dd, $J = 1,1$, 1,5, 1H), 8,60 (d, $J = 0,5$, 1H), 8,40 (s large, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,7$, 9,5, 1H), 7,75 (d, $J = 9,5$, 1H), 4,33 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

5 Spectre de masse (APCD): $m/z = 258$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

125 mg de 6-(1*H*-1,2,3-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle sont saponifiés dans des conditions analogues à celles décrites pour la préparation de l'intermédiaire 11 (étape 11.3) pour donner 72 mg d'acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 16,0-15,0 (s large, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s large, 1H), 7,96 (dd, $J = 1,4$, 9,5, 1H), 7,80 (d, $J = 9,5$, 1H).

Intermédiaire 25 : Bromhydrate (1:1) de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

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

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

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

Intermédiaire 26 : Acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique

A une solution de 2,5 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine dans 50 mL de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 2,14 mL de 3-bromo-2-oxo-propionate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité 3,5 heures à 25 °C puis on ajoute 50 mL d'éthanol et chauffe au reflux pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est refroidi et concentré à sec. Le résidu est mis en suspension dans 100 mL d'eau à 0 °C et traité en agitant vigoureusement par du carbonate de sodium solide jusqu'à atteindre un pH de 8-9. Le précipité est essoré et lavé par

100 mL d'eau à 0 °C puis dissout dans 150 mL de méthanol. La solution est séchée sur sulfate de manganèse, filtrée, concentrée et séchée sous vide pour donner 2,36 g d'acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-boronique sous la forme d'un solide crème.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,82 (d, $J = 0,9$, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 2H) 7,61 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,32 (m, 3H)

Spectre de masse (APCI): $m/z = 235$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

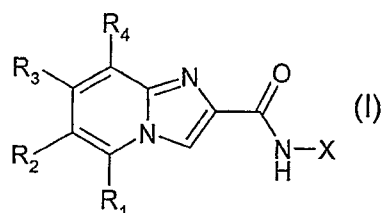
Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques (tableau 1), les caractéristiques spectroscopiques et méthodes de synthèse (tableau 2) de quelques exemples de composés selon l'invention.

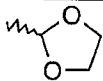
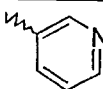
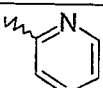
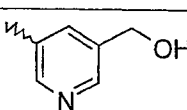
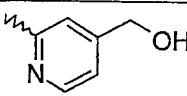
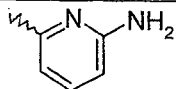
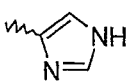
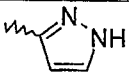
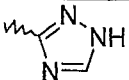
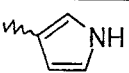
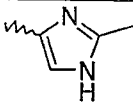
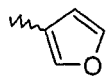
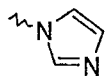
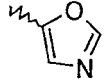
10 Dans ce tableau,

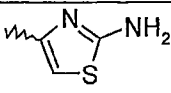
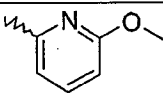
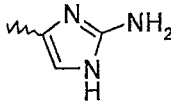
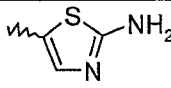
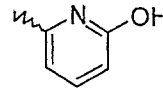
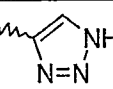
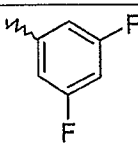
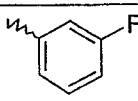
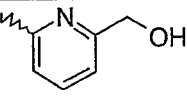
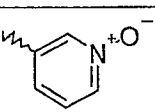
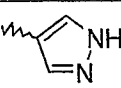
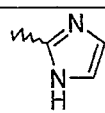
-le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base), « HCl » représente un composé sous forme chlorhydrate, « TFA » représente un composé sous forme trifluoroacétate et le rapport indiqué entre parenthèse est le rapport (acide : base), le signe « - » signifie que le composé se présente sous forme base ;

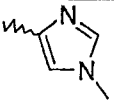
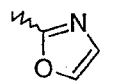
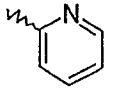
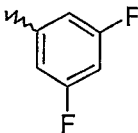
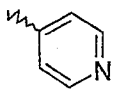
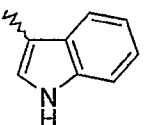
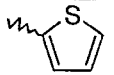
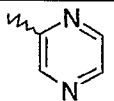
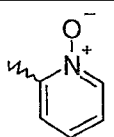
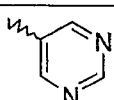
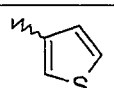
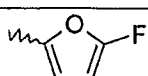
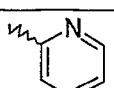
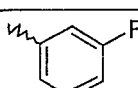
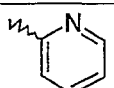
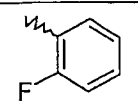
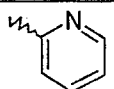
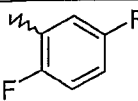
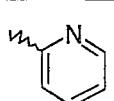
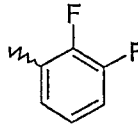
15 -« $-\text{CH}_3$ » signifie méthyle,

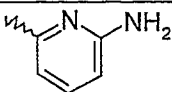
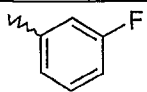
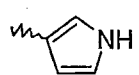
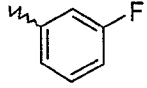
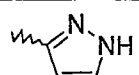
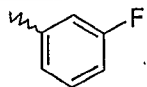
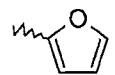
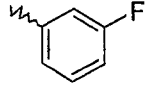
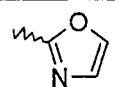
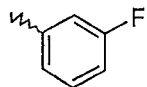
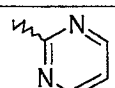
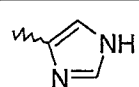
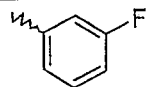
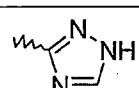
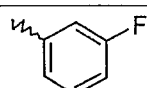
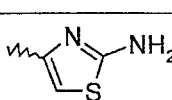
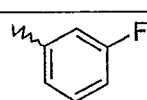
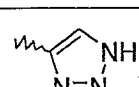
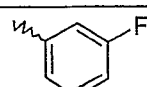
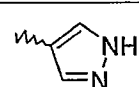
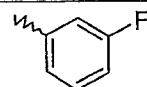
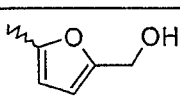
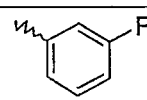
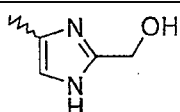
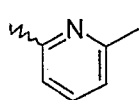
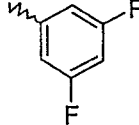
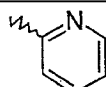
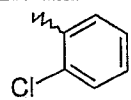
Tableau 1



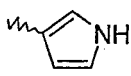
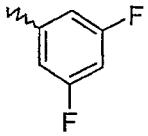
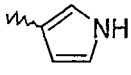
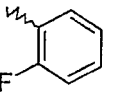
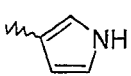
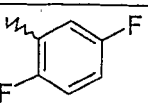
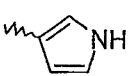
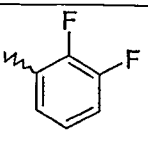
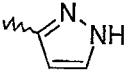
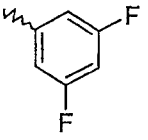
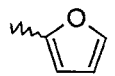
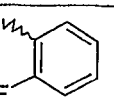
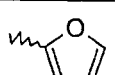
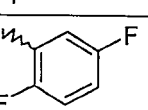
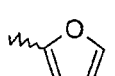
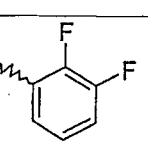
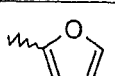
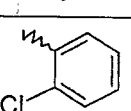
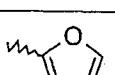
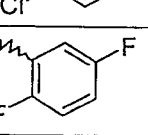
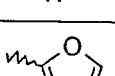
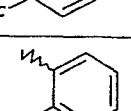
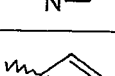
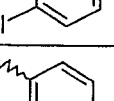
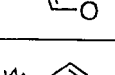
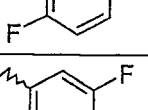
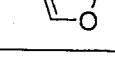
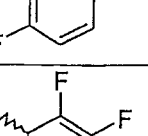
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel	Méthode
1	H		H	H	Ph	-	ex 1
2	H		H	H	Ph	-	ex 2
3	H		H	H	Ph	-	ex 3
4	H		H	H	Ph	-	ex 4
5	H		H	H	Ph	HCl (1 :1)	ex 5
6	H		H	H	Ph	HCl (1 :1)	ex 6
7	H		H	H	Ph	HCl (1 :1)	ex 7
8	H		H	H	Ph	-	ex 8
9	H		H	H	Ph	-	ex 9
10	H		H	H	Ph	-	ex 10
11	H		H	H	Ph	-	ex 11
12	H		H	H	Ph	-	ex 12
13	H		H	H	Ph	TFA (1 :1)	ex 13
14	H		H	H	Ph	-	ex 14

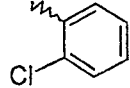
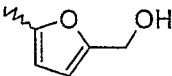
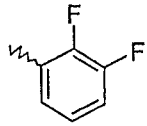
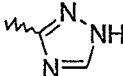
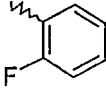
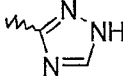
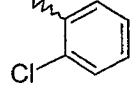
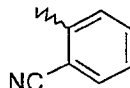
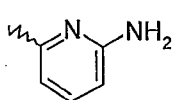
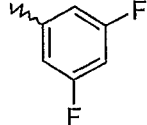
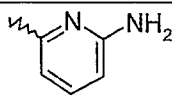
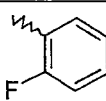
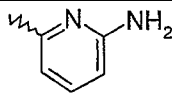
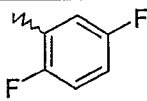
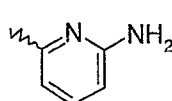
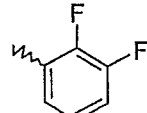
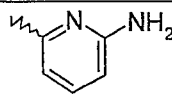
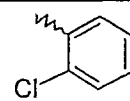
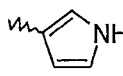
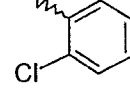
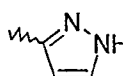
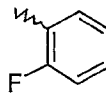
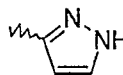
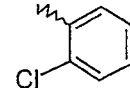
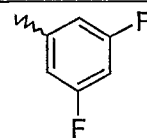
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel	Méthode
15	H		H	H	Ph	-	ex 15
16	H		H	H	Ph	-	ex 16
17	H		H	H	Ph	HCl (1:1); HCl (2:1)	ex 17
18	H		H	H	Ph	-	ex 18
19	-CH ₃		H	H	Ph	-	ex 19
20	H		H	H	Ph	TFA (1:1)	ex 20
21	H		H	H	Ph	-	ex 21
22	H		H	H	Ph	-	ex 22
23	H		H	H	Ph	-	ex 23
24	H		H	H		-	ex 24
25	H		H	H		-	ex 25
26	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 3
27	H		H	H	Ph	HCl (1:1)	Analogue ex 5
28	H		H	H	Ph	HCl (1:1)	Analogue ex 5
29	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 8
30	H		H	H	Ph	TFA (1:1)	Analogue ex 9

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel	Méthode
31	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 7
32	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 3
33	H		H	H		-	Analogue ex 3
34	H		H	H	Ph	-	Analogue ex. 2
35	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 8
36	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 7
37	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 7
38	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 18
39	H		H	H	Ph	-	Analogue interm. 20 et 1
40	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 8
41	H		H	H	Ph	-	Analogue interm. 11 et 1
42	H		H	H		-	Analogue ex 25
43	H		H	H		-	Analogue ex 25
44	H		H	H		-	Analogue ex 25
45	H		H	H		-	Analogue ex 25

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel	Méthode
46	H		H	H		-	Analogue ex 25
47	H		H	H		-	Analogue ex 25
48	H		H	H		-	Analogue ex 25
49	H		H	H		-	Analogue ex 25
50	H		H	H		-	Analogue ex 25
51	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 18
52	H		H	H		-	Analogue ex 25
53	H		H	H		-	Analogue ex 25
54	H		H	H		-	Analogue ex 25
55	H		H	H		-	Analogue ex 25
56	H		H	H		-	Analogue ex 25
57	H		H	H		-	Analogue ex 25
58	H		H	H	Ph	-	Analogue ex 4
59	H		H	H		-	Analogue ex 25
60	H		H	H		-	Analogue ex 25

67.

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel	Méthode
61	H		H	H		-	Analogue ex 25
62	H		H	H		-	Analogue ex 25
63	H		H	H		-	Analogue ex 25
64	H		H	H		-	Analogue ex 25
65	H		H	H		-	Analogue ex 25
66	H		H	H		-	Analogue ex 25
67	H		H	H		-	Analogue ex 25
68	H		H	H		-	Analogue ex 25
69	H		H	H		-	Analogue ex 25
70	H		H	H		-	Analogue ex 25
71	H		H	H		-	Analogue ex 25
72	H		H	H		-	Analogue ex 25
73	H		H	H		-	Analogue ex 25
74	H		H	H		-	Analogue ex 25

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel	Méthode
75	H		H	H		-	Analogue ex 25
76	H		H	H		-	Analogue ex 25
77	H		H	H		-	Analogue ex 25
78	H		H	H		-	Analogue ex 25
79	H		H	H		-	Analogue ex 25
80	H		H	H		HCl (2:1)	Analogue ex 25
81	H		H	H		HCl (2:1)	Analogue ex 25
82	H		H	H		HCl (2:1)	Analogue ex 25
83	H		H	H		HCl (2:1)	Analogue ex 25
84	H		H	H		HCl (2:1)	Analogue ex 25
85	H		H	H		-	Analogue ex 25
86	H		H	H		-	Analogue ex 25
87	H		H	H		-	Analogue ex 25
88	H		H	H		-	Analogue ex 25

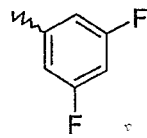
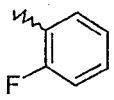
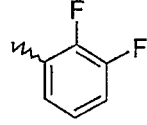
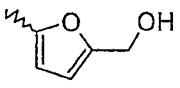
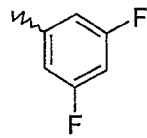
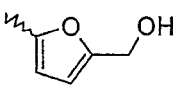
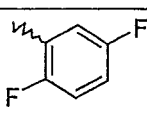
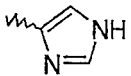
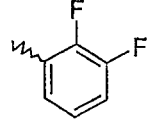
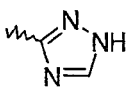
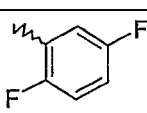
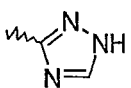
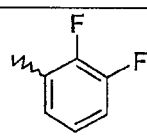
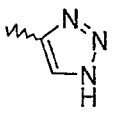
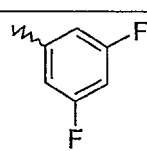
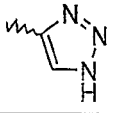
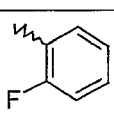
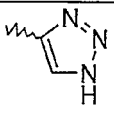
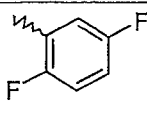
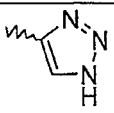
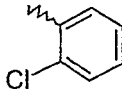
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sel	Méthode
89	H		H	H		-	Analogue ex 25
90	H		H	H		-	Analogue ex 25
91	H		H	H		-	Analogue ex 25
92	H		H	H		-	Analogue ex 25
93	H		H	H		-	Analogue ex 25
94	H		H	H		-	Analogue ex 25
95	H		H	H		-	Analogue ex 25
96	H		H	H		-	Analogue ex 25
97	H		H	H		-	Analogue ex 25
98	H		H	H		-	Analogue ex 25
99	H		H	H		-	Analogue ex 25
100	H		H	H		-	Analogue ex 25

Tableau 2

Ex	Caractérisations
1	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : de 3,97 à 4,14 (m, 4H), 5,87 (s, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,77 (s large, 1H), 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 310 [M+H] ⁺ .
2	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t large, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (dd large, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H), de 7,76 à 7,83 (m, 2H), 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H), 8,16 (td, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H), 8,98 (m, 1H), 9,09 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 315 [M+H] ⁺ .
3	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,97 (dt, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,72 (d large, J = 5,0 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 315 [M+H] ⁺ .
4	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,41 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,08 (s large, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,59 (s large, 1H), 8,84 (s large, 1H), 9,10 (s large, 1H), 10,25 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345 [M+H] ⁺ ; m/z 389 [M+HCO ₂] ⁻ .
5	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,68 (s, 2H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d large, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (s large, 1H), 8,21 (d large, J = 9,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,51 (s large, 1H), 10,45 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345 [M+H] ⁺ .
6	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,89 (d large, J=7,9 Hz, 1H), 7,11 (tt, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,62 (m très étalé, 3H), 7,84 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,97 (m, 4H), 8,67 (s, 1H), 9,29 (t, J=1,1 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 330 [M+H] ⁺ .
7	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,09 (s large, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,84 (m étalé, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M+H] ⁺ .
8	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), de 7,81 à 7,92 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 13,05 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M+H] ⁺ , m/z 302 [M-H] ⁻ .
9	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 8,61 (s large, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,30 (s large, 1H), 10,25 (s, 1H), 14,0 (m très étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 [M+H] ⁺ , m/z 303 [M-H] ⁻ .
10	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,48 (s large, 1H), 6,89 (s large, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (s large, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 10,15 (s large, 1H), 11,05 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 303 [M+H] ⁺ , m/z 301 [M-H] ⁻ .

Ex	Caractérisations
11	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,33 (s, 3H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,54 (s large, 1H), 7,61 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,93 (s large, 1H), 10,2 (s, 1H), 11,95 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,99 (s large, 1H), 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,69 (s large, 2H), 7,82 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,30 (s large, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H), 10,25 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,65 (s large, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,0$ et 9,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,05 (s large, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,11 (s large, 1H), 9,20 (s large, 1H), 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,07 (s large, 1H), 10,25 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H), 10,2 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 334 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
16	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,64 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 1,5$ et 9,5 Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,68 (s large, 1H), 10,2 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17	Sel HCl (1:1) : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,04 (s, 4H), 7,12 (dt, $J = 7,3$, 1,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 9,6$, 1,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,95 (m, 3H), 8,76 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 9,47 (dd, $J = 1,9$, 0,8 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,89 (s large, 2H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,01 (s, 3H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 8,11 (d large, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,40 (s large, 1H), 10,26 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,74 (s, 3H), 7,10 (tt, dd, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (t large, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,45 (ddd, $J = 7,6$, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 7,89 - 8,00 (m, 3H), 8,53 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,74 (ddd, $J = 4,8$, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27 - 7,49 (m, 6H), 7,62 (dd, $J = 9,6$, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,84 (d large, $J = 7,7$ Hz, 2H), 8,49 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,84 (s large, 1H), 9,98 (s large, 1H), 12,51 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
21	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,09 (tt, $J = 7,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (s large, 2H), 7,34 (t large, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 9,5$, 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d large, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,62 (s large, 1H), 10,19 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 334 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ex	Caractérisations
22	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,52 (d large, J=8,4 Hz, 1H), 6,99 (m étalé, 1H), 7,10 (t large, J=7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,66 (t large, J=8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,84 (d large, J=9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,7 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,16 (s large, 1H), 10,29 (s, 1H), 11,8 (m très étalé, 1H).
23	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,10 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,8 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,20 (s large, 1H), 10,26 (s, 1H), 15,3 (m très étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 [M+H] ⁺ , m/z 303 [M-H] ⁻ .
24	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,93 (tt, J=9,5, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,74 (dd, J=9,5, 2,4 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,74 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 340 [M+H] ⁺ .
25	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,92 (td, J=8,3, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J=1,4 Hz, 2H), 7,74 (ddd, J=8,3, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,88 (dt, J=12,3, 2,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=1,5, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,93 (t, J=1,4 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺ .
26	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,68 (dd, J = 2,0 et 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,00 (s large, 1H), 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M+H] ⁺ .
27	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 4,69 (s, 2H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d large, 9,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,42 (s large, 1H), 10,35 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345 [M+H] ⁺ .
28	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d large, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,30 (d large, J = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,71 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 9,20 (s large, 1H), 10,4 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 331 [M+H] ⁺ ; m/z 329 [M-H] ⁻ .
29	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,11 (m étalé, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 13,05 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M+H] ⁺ , m/z 302 [M-H] ⁻ .
30	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,60 (s, 2H), de 7,83 à 7,95 (m, 4H), 8,70 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,3 (s, 1H) (signaux élargis). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M+H] ⁺ , m/z 302 [M-H] ⁻ .
31	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 3,71 (s, 3H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,5 et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,97 (s large, 1H), 10,2 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 318 [M+H] ⁺ .
32	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,38 (s large, 1H), 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 [M+H] ⁺ .

73

Ex	Caractérisations
33	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,94 (tt, J=9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J=7,2, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 3H), 7,92 - 8,05 (m, 2H), 8,12 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J=4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 9,43 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 351 [M+H]⁺.
34	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t large, J = 8,0 Hz, 2H), de 7,77 à 7,87 (m, 4H), 7,91 (d large, J = 8,0 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,71 (m, 2H), 9,22 (s large, 1H), 10,3 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 315 [M+H]⁺.
35	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (tt, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,13 - 7,26 (m, 2H), 7,35 (t large, J=7,7 Hz, 1H), 7,50 (d large, J=7,3 Hz, 1H), 7,71 (dt, J=9,5, 0,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,91 (d large, J=7,8 Hz, 2H), 8,00 (d large, J=7,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,99 (s large, 1H), 10,21 (s, 1H), 11,50 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 353 [M+H]⁺, m/z 351 [M-H]⁻.
36	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t large, J=7,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=5,4, 3,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,59 (dd, J=3,7, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J=5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,01 (s large, 1H), 10,25 (s, 1H).
37	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t large, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,91 (d large, J=7,8 Hz, 2H), 8,14 (dd, J=9,8, 1,9 Hz, 1H), 8,63 (s large, 1H), 8,68 (d large, J=2,7 Hz, 1H), 8,77 (dd, J=2,7, 1,5 Hz, 1H), 9,32 (d large, J=1,5 Hz, 1H), 9,51 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 316 [M+H]⁺.
38	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (tt, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (t large, J=7,7 Hz, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,71 (dd, J=9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,91 (d large, J=7,7 Hz, 2H), 8,42 (m, 1H), 8,61 (d, J=0,8 Hz, 1H), 9,36 (s large, 1H), 10,28 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 331 [M+H]⁺.
39	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t large, J=7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,82 (d large, J=9,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,8, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,7 Hz, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,18 (s large, 1H), 9,22 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), 10,30 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 316 [M+H]⁺.
40	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t large, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,59 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=5,1, 2,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=9,8, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,99 (dd, J=2,9, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,05 (s large, 1H), 10,24 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 320 [M+H]⁺.
41	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 5,99 (dd, J=7,0, 3,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J=3,6 Hz, 1H), 7,09 (tt, J=7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,22 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H]⁺.
42	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,92 (m, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,89 (dt, J=11,6, 2,4 Hz, 1H), 7,96 (td, J=7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dt, J=7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,64 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J=4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 9,43 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 333 [M+H]⁺.
43	Spectre RMN ¹H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,16 - 7,38 (m, 3H), 7,43 (ddd, J=7,5, 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,96 (td, J=7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (d large, J=7,5 Hz, 1H), 8,06 - 8,15 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,71 (d large, J=4,7 Hz, 1H), 9,43 (s large, 1H), 9,85 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 333 [M+H]⁺.

Ex	Caractérisations
44	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,06 (m, 1H), 7,45 - 7,47 (m, 2H), 7,82 (d large, J=9,8 Hz, 1H), 7,91 - 8,06 (m, 3H), 8,14 (dd, J=9,8, 1,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,71 (d large, J=5,4 Hz, 1H), 9,43 (s large, 1H), 9,89 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 351 [M+H] ⁺ .
45	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,17 - 7,33 (m, 2H), 7,43 (ddd, J=7,9, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (m partiellement masqué, 1H), 7,80 (dt, J=9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dt, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dt, J=7,9, 1,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=9,6, 1,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J=4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 9,43 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 10,09 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 351 [M+H] ⁺ .
46	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,07 (s large, 2H), 6,49 (dd, J=8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (td large, J= 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, J=9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd large, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dt, J=11,7, 2,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=9,7, 1,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J=0,9 Hz, 1H), 9,19 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 10,52 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 348 [M+H] ⁺ .
47	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,47 (td, J=2,8, 1,7 Hz, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 7,31 (dt, J=2,8, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J=8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,60 (dt, J=9,4, 0,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=9,4, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d large, J=8,3 Hz, 1H), 7,88 (dt, J=12,1, 2,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,76 (s large, 1H), 10,45 (s large, 1H), 11,06 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 321 [M+H] ⁺ .
48	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,77 (s large, 1H), 6,92 (td, J=8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,78 (m, 2H), 7,84 - 7,92 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 9,09 (s large, 1H), 10,51 (s large, 1H), 13,05 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺ , m/z 320 [M-H] ⁻ .
49	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,66 (dd, J=3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,85 - 6,97 (tdd, J=8,5, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=3,4, 0,8 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 3H), 7,83 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J=11,9, 2,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J=0,6 Hz, 1H), 8,99 (t, J=1,5 Hz, 1H), 10,51 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺ .
50	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,92 (tdd, J=8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,5, 6,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J=8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (dt, J=9,5, 1,0 Hz, 1H), 7,88 (dt, J=12,0, 2,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=9,5, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,69 (d, J=1,0 Hz, 1H), 9,38 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 10,58 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 [M+H] ⁺ .
51	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 7,10 (tt, J=7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J=4,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,30 (dd, J=9,8, 1,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,96 (d, J=4,9 Hz, 2H), 9,69 (s large, 1H), 10,31 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 316 [M+H] ⁺ .
52	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,91 (tdd, J=8,3, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (td, J=8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,65 (dt, J=9,5, 0,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 3H), 7,81 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dt, J=11,7, 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J=0,9 Hz, 1H), 9,00 (dd, J=1,7, 0,9 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,28 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺ , m/z 320 [M-H] ⁻ .
53	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) : 6,92 (tdd, J=8,4, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 2H), 7,88 (ddt, J=12,1, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d large, J=9,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,71 (s large, 1H), 9,32 (s large, 1H), 10,54 (s large, 1H), 14,26 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 [M+H] ⁺ .

Ex	Caractérisations
54	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,91 (tdd, $J=8,5$, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (td, $J=8,5$, 6,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,82 (m, 4H), 7,86 (dt, $J=12,0$, 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,86 (s large, 1H), 8,90 (m étalé, 2H), 10,61 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 352 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
55	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,92 (tdd, $J=8,5$, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (td, $J=8,3$, 6,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,84 - 7,92 (m, 2H), 8,44 (m étalé, 1H), 8,60 (s large, 1H), 9,20 (s large, 1H), 10,53 (s large, 1H), 15,24 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
56	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,86 - 6,98 (tdd, $J=8,4$, 2,7, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (td, $J=8,4$, 6,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,78 (m, 3H), 7,88 (dt, $J=11,8$, 2,3 Hz, 1H), 7,99 (m étalé, 1H), 8,24 (m étalé, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,90 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 10,48 (s large, 1H), 13,07 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 320 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
57	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,49 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 5,30 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,91 (tdd, $J=8,4$, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,37 (td, $J=8,4$, 6,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,77 (m, 3H), 7,87 (ddd, $J=12,1$, 2,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,95 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 10,50 (s, 1H). Spectre de masse (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 350 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
58	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,53 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,37 - 5,47 (m, 1H), 7,09 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,78 (dd, $J=9,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,16 (s large, 1H), 12,15 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
59	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,58 (s, 3H), 6,90 - 6,97 (m, 1H), 7,29 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 3H), 7,79 - 7,87 (m, 2H), 8,10 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,37 (s large, 1H), 10,77 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
60	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,21 (td, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,59 (dd, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,92 - 8,07 (m, 2H), 8,14 (dd, $J=9,6$, 1,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, $J=8,3$, 1,6 Hz, 1H), 8,67 - 8,74 (m, 2H), 9,43 (s large, 1H), 9,96 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
61	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,91 (tt, $J=9,2$, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,60 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=9,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 10,69 (s large, 1H), 11,06 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
62	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,13 - 7,38 (m, 4H), 7,64 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (td, $J=7,8$, 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 9,76 (s large, 1H), 11,05 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
63	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J=10,4$, 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,65 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (ddd, $J=10,4$, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 9,81 (s large, 1H), 11,07 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
64	Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,64 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 9,98 (s large, 1H), 11,05 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

78

Ex	Caractérisations
65	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,76 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,93 (tt, J=9,4, 2,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,94 (m, 5H), 8,56 (s, 1H), 9,09 (s large, 1H), 10,74 (s large, 1H), 13,05 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 [M+H] ⁺ , m/z 340 [M+H] ⁺
66	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,66 (dd, J=3,4, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,39 (m, 3H), 7,77 (m, 2H), 7,83 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,04 - 8,14 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,98 (s large, 1H), 9,80 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 322 [M+H] ⁺
67	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,66 (dd, J=3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,97 - 7,13 (m, 2H), 7,40 (ddd, J=10,5, 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 2H), 7,83 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J=10,3, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,98 (s large, 1H), 9,84 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 [M+H] ⁺
68	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,66 (dd, J=3,4, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,34 (m, 2H), 7,70 - 7,87 (m, 4H), 8,61 (s, 1H), 8,99 (s large, 1H), 10,04 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 [M+H] ⁺
69	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,66 (dd, J=3,4, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 1H), 7,58 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 8,36 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,96 - 9,03 (s large, 1H), 9,92 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 [M+H] ⁺
70	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,06 (m, 1H), 7,40 (ddd, J=10,4, 9,1, 5,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,31 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,37 (s large, 1H), 9,91 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 341 [M+H] ⁺
71	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,58 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,29 - 8,34 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,38 (s large, 1H), 9,95 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺
72	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,14 - 7,39 (m, 3H), 7,68 - 7,78 (m, 2H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 8,06 - 8,15 (m, 1H), 8,30 (s large, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H), 9,80 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 322 [M+H] ⁺
73	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,96 - 7,11 (m, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 2H), 7,79 - 7,85 (m, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 8,29 (s large, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H), 9,85 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 [M+H] ⁺
74	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,93 - 7,00 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,67 - 7,86 (m, 4H), 8,29 (s large, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,92 (s large, 1H), 10,04 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 [M+H] ⁺
75	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,98 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (td, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (td, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,30 (s large, 1H), 8,37 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,93 (s large, 1H), 9,93 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 [M+H] ⁺
76	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,49 (d, J=5,3 Hz, 2H), 5,30 (t, J=5,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,73 - 7,83 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 8,94 (s large, 1H), 10,03 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 368 [M+H] ⁺ , m/z 370 [M+H] ⁺

7A

Ex	Caractérisations
77	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,14 - 7,40 (m, 3H), 7,82 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,03 - 8,15 (m, 1H), 8,63 (m large, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,31 (s large, 1H), 9,84 (s large, 1H), 14,19 - 14,39 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 321 [M+H] ⁺ , m/z 323 [M+H] ⁺
78	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,17 - 7,24 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,58 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, J=8,2, 1,4 Hz, 1H), 8,61 - 8,67 (m étalé, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,33 (s large, 1H), 9,95 (s large, 1H), 14,14 - 14,42 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 [M+H] ⁺ , m/z 339 [M+H] ⁺
79	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,72 - 7,83 (m, 2H), 7,87 (dd, J=7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,94 - 8,06 (m, 3H), 8,14 (dd, J=9,8, 1,7 Hz, 1H), 8,64 - 8,78 (m, 2H), 9,43 (s, 1H), 10,46 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 [M+H] ⁺
80	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,89 - 7,03 (m, 2H), 7,25 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,65 - 8,04 (m, 7H), 8,69 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,90 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 366 [M+H] ⁺
81	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,88 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,40 (m, 4H), 7,6 (m étalé, 2H), 7,82 - 7,98 (m, 3H), 8,00 - 8,10 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,94 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 348 [M+H] ⁺
82	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,89 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J=10,3, 9,2, 5,0 Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,84 - 8,02 (m, 4H), 8,69 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,96 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 366 [M+H] ⁺
83	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,35 (m, 3H), 7,69 - 7,78 (m, 1H), 7,87 - 8,01 (m, 3H), 7,95 (m étalé, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,23 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 366 [M+H] ⁺
84	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,89 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 7,59 (dd, J=7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,83 - 7,98 (m, 3H), 8,32 (dd, J=8,2, 1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,01 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 364 [M+H] ⁺
85	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,19 (td, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,41 (td, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J=9,5, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,76 (s large, 1H), 9,91 (s large, 1H), 11,05 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 335 [M+H] ⁺ , m/z 337 [M+H] ⁺
86	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,77 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,41 (m, 3H), 7,70 - 7,95 (m, 3H), 8,10 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,08 (s large, 1H), 9,81 (s large, 1H), 13,04 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 320 [M+H] ⁺ , m/z 322 [M+H] ⁺
87	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,78 (s large, 1H), 7,20 (td, J=8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 1H), 7,58 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,86 (s large, 1H), 7,91 (d large, J=9,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,09 (s large, 1H), 9,94 (s, 1H), 13,06 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 336 [M+H] ⁺ , m/z 338 [M+H] ⁺
88	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,66 (dd, J=3,4, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (tt, J=9,4, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,80 (m, 4H), 7,83 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,99 (s large, 1H), 10,74 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 [M+H] ⁺ , m/z 340 [M+H] ⁺

Ex	Caractérisations
89	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,94 (tt, J=9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,81 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,71 (s large, 1H), 9,38 (s large, 1H), 10,81 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
90	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,16 - 7,39 (m, 3H), 7,46 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,31 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,37 (s large, 1H), 9,87 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 323 [M+H] ⁺
91	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,18 - 7,33 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), (signaux larges) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
92	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,49 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,30 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,92 (tt, J=9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,83 (m, 4H), 8,64 (s, 1H), 8,98 (s large, 1H), 10,74 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 368 [M+H] ⁺ , m/z 370 [M+H] ⁺
93	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,48 (d, J=5,3 Hz, 2H), 5,30 (t, J=5,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,96 - 7,11 (m, 1H), 6,99 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,46 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,96 - 8,05 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,95 (s large, 1H), 9,85 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 368 [M+H] ⁺ , m/z 370 [M+H] ⁺
94	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,65 - 7,72 (m, 2H), 7,75 - 7,86 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,99 (s large, 1H), 10,27 - 11,48 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 [M+H] ⁺ , m/z 340 [M+H] ⁺
95	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,79 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,94 - 8,06 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,32 (s large, 1H), 9,89 (s large, 1H), 14,27 (s large, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
96	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,20 - 7,30 (m, 2H) 7,73 - 7,82 (m, 2H) 8,00 (dd, J=9,5, 1,7 Hz 1H) 8,71 (s, 2H) 9,32 (s large, 1H) 10,08 (s large, 1H) 14,25 (s large, 1H) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
97	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,93 (tt, J=9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,82 (m, 3H), 7,88 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,43 (m étalé, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,21 (s large, 1H), 10,76 (s large, 1H), 15,31 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
98	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,15 - 7,41 (m, 3H), 7,81 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,43 (m étalé, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,20 (s large, 1H), 9,82 (s large, 1H), 15,31 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 321 [M+H] ⁺ , m/z 323 [M+H] ⁺
99	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,82 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,43 (m étalé, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,20 (s large, 1H), 9,88 (s large, 1H), 15,31 (m étalé, 1H). Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
100	Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,20 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,77 - 7,97 (m, 2H), 8,31 - 8,51 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 15,33 (m étalé, 1H), (signaux larges) Spectre de masse (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 [M+H] ⁺ , m/z 339 [M+H] ⁺

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

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

L'activité des composés selon l'invention a été évaluée sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et transfectée de manière stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC₅₀ sont comprises

5 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

10 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

15 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

20 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° 3, 17, 24, 29, 45 et 53 ont montré une EC₅₀ de respectivement 0,9 nM, 26,8 nM, 0,9 nM, 1,1 nM, 1,2 nM et 0,4 nM.

25 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

30 comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire, la démence fronto

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

Ainsi, un objet de la présente invention vise un composé de formule (I) telle que définie précédemment pour le traitement des maladies, troubles et désordres précités.

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

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

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

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

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

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

pommades ou lotions.

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

	Composé selon l'invention	50,0 mg
5	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

10

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.

15

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

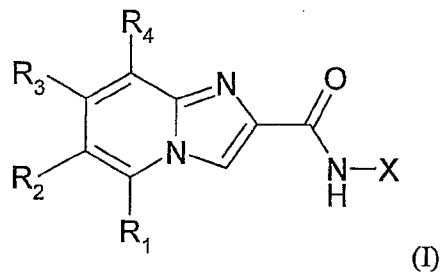
Il est entendu que l'ensemble des objets de l'invention définis ci-dessus, notamment médicaments, compositions pharmaceutiques, méthodes de traitement, porte également plus

20

particulièrement sur les sous-ensembles de composés définis précédemment.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



- 5 dans laquelle :
- X représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkyle, NRaRb, cyano, (C₁-C₆)alcoxycarbonyl, les groupes (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes
- 10 d'halogène ;
- 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 un groupe hétérocyclique aromatique, insaturé, partiellement saturé ou totalement
- 15 saturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alcoxy, halogène, cyano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀ (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alcoxy, un groupe (C₁-C₆)alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ou NRaRb, un groupe oxido ;
- 20 R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe (C₁-C₆)alcoxy ou un atome d'halogène ;
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy ou un atome de fluor ;
- R₅ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- 25 R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome d'azote un cycle de 4 à 7 chaînons incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S ;
- R₈ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
- R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe
- 30 (C₁-C₆)alkyle ;
- Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ou forment avec l'atome

d'azote qui les porte un cycle de 4 à 7 chaînons, incluant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi N, O ou S;

à l'exception du *N*-(4-bromophényl)-6-(1-méthyl-2-pipéridinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;

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

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

X représente un groupe phényle et éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes cyano ;

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

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

R₂ représente un groupe pyrrole, furane, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, 15 pyrazine, pyridazine, triazine, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, oxido, halogène -NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

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

20

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

R₂ représente un groupe indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophène, benzo[c]thiophène, pyrrolopyridine, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tétrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, 25 pyrazolopyrimidine, triazolopyrimidine, tétrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, triazolopyrazine, tétrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, tétrazolopyridazine, pyrrolotriazine, imidazotriazine, pyrazolotriazine, triazolotriazine, tétrazolotriazine, furopyridine, furopyrimidine, fuopyrazine, fuopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, 30 oxazolopyridazine, oxazolotriazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, isoxazolotriazine, oxadiazolopyridine, oxadiazolopyrimidine, oxadiazolopyrazine, oxadiazolopyridazine, oxadiazolotriazine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thiénopyridine, thiénopyrimidine, thiénopyrazine, thiénopyridazine, thiénotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, 35 thiazolotriazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, isothiazolotriazine, thiadiazolopyridine, thiadiazolopyrimidine,

thiadiazolopyrazine, thiadiazolopyridazine, thiadiazolotriazine, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazole, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, oxido, halogène -NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

- 5 Ra et Rb sont indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, (C₁-C₆)alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que :

- 10 R₂ représente un groupe dioxolane, pyridine, imidazole, pyrazole, triazole, pyrrole, furane, oxazole, indole, imidazoline, thiophène, pyrazine, pyrimidine, thiazole éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes ou groupes suivants : hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, oxido, halogène -NRaRb, (C₁-C₆)alkyle lui-même éventuellement substitué par un groupe hydroxy,

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

6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

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

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

25

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

X représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, de chlore ou par un groupe cyano ;

- 30 R₂ représente un groupe dioxolane, pyridine, imidazole, pyrazole, triazole, pyrrole, furane, oxazole, indole, imidazoline, thiophène, pyrazine, pyrimidine, thiazole, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, méthyle, hydroxyméthyle, méthoxy, halogène, NH₂, (C₁-C₆)alkyle, oxido,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

- 35 R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ;

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

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

- 6-(1,3-Dioxolan-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[5-(Hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[4-(Hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(1*H*-Imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- *N*-Phényl-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(3-Furyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Imidazol-1-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- 6-(Oxazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Amino-thiazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(6-Méthoxy-pyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 5-Méthyl-*N*-phényl-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son trifluoroacétate (1:1)
- 6-(2-Amino-thiazol-5-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Hydroxypyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Furyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[6-(Hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son chlorhydrate (1:1)
- 6-(1-Oxidopyridin-3-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son

chlorhydrate (1:1)

- *N*-Phényl-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Imidazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide, chlorhydrate (1:1)
- 6-(1-Méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(Oxazol-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1*H*-Indol-3-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(thiophén-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1-Oxidopyridin-2-yl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(thièn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(5-Fluoro-2-furyl)-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-Phényl-6-(pyrimidin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Amino-thiazol-4-yl)-*N*-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3-Fluorophényl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-[2-(Hydroxyméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-*N*-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(6-méthylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

8+

- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Cyanophényl)-6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(3,5-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(2-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(2,5-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(2,3-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)-*N*-(2-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide et son dichlorhydrate
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Chlorophényl)-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2-Fluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-

carboxamide

- *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2,3-Difluorophényl)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(3,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2-Fluorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2,5-Difluorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide
 - *N*-(2-Chlorophényl)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide ;
- et leurs sels d'addition à un acide.

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

5

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

10

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

13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.

15

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

20

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

25

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

de l'ostéoporose.

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

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, 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.
10

19. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, 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.
15

20. Composés

- 6-Bromo-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-Iodo-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-Phényl-6-cyano-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 20 6-Triméthylstannyl-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-phényl-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide et son bromhydrate (1:1)
- Chlorhydrate (1:1) de l'acide 2-phénylcarbamoyl-imidazo[1,2-a]pyridine-6-boronique
- N-phényl-6-vinylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 25 6-Formyl-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-(2-Bromo-acétyl)-N-phényl-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- 6-(1-Ethoxyvinyl)-N-phénylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- N-(3,5-difluorophényl)-6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide
- Acide 6-(6-([(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-
30 carboxylique
- 6-(6-Aminopyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- 6-(6-([(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- 6-(6-{bis[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate
35 d'éthyle
- Acide 6-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylique

- (6-Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 6-(1-Triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(2-{[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-
- 5 carboxylique
- 6-(2-{[(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino}-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(1*H*-pyrrol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique et son chlorhydrate (1:1)
- 6-[1-(Triisopropylsilyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- 10 Acide 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 6-(1*H*-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 6-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 15 6-(Furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 6-(Furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-[5-(hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 6-(5-Formylfuran-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- 20 6-[5-(Hydroxyméthyl)furan-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(thiophèn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 6-(Thiophén-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 6-(Oxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- 25 Acide 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 6-[Éthoxy(imino)méthyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- 6-[Hydrazino(imino)méthyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- 30 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylique
- Bromhydrate (1:1) de 6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
- Acide 2-éthoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique.

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

(10) Número de publicación internacional
PCT WO 2009/106750 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2008/001836

(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:
0800005 2 enero 2008 (02.01.2008) FR

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

(72) Inventores; e

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

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

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

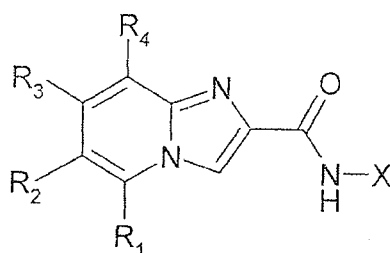
Publicada:

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

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

25 febrero 2010

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



(I)

(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente ; R₁ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo NRaRb; R₂ representa un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente ; 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.

93

(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)

(10) Número de publicación internacional

PCT

WO 2009/106750 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/04 (2006.01)	C07D 213/61 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 213/50 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)	C07D 213/53 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)	C07D 213/48 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	C07D 213/30 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)	C07D 213/84 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	C07D 233/72 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07F 5/02 (2006.01)
C07D 233/70 (2006.01)	C07F 7/22 (2006.01)
C07D 213/24 (2006.01)	

(72) Inventores; e

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

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

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2008/001836

(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:

0800005

2 enero 2008 (02.01.2008) FR

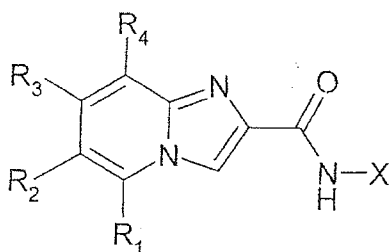
(71) Solicitante(para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

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

Publicada:

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

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



(I)

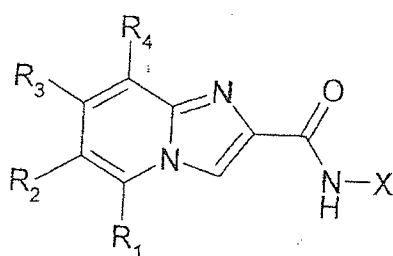
(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en la que: X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente ; R₁ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo NRaRb; R₂ representa un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente ; R₃ representa un 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.

WO 2009/106750 A2

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

La presente invención se refiere a derivados de imidazo[1,2-a]piridina-2-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) :



(I)

10 en la que :

X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NRaRb, ciano, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, estando los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno ;

15 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) ;

20 R₂ representa un grupo heterocíclico aromático, insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), halógeno, ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, un grupo alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con uno o varios hidroxilo o NRaRb, un grupo óxido ;

25 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 ;

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

R_6 y R_7 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) 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 ;

R_8 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) ;

5 R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) ;

R_a y R_b son independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo de 4 a 7 eslabones, que incluye opcionalmente otro heteroátomo elegido entre N, O o S ;

10 con la excepción de *N*-(4-bromofenil)-6-(1-metil-2-piperidinil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;

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

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

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

20 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.

La *N*-(4-bromofenil)-6-(1-metil-2-piperidinil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, excluida específicamente de la fórmula (I) según la invención, se cita en las bibliotecas químicas con el número RN = 797785-86-5.

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

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

- un grupo alquilo : un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,

tercbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, etc ;

- un grupo alquenilo : un grupo alifático mono o poliinsaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas ;

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

- un grupo heterocíclico : un grupo mono o bicíclico aromático, insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado que contiene de 5 a 10 átomos de los que de 1 a 4 son heteroátomos elegidos entre N, O y S. A título de ejemplos de grupos heterocíclicos se pueden citar : pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, 10 oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina, pirrolopirrol, pirroloimidazol, pirrolopirazol, pirrolotriazol, imidazoimidazol, imidazopirazol, imidazotriazol, indol, isoindol, bencimidazol, indazol, indolicina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, pirrolopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, triazolopiridina, tetrazolopiridina, pirrolopirimidina, 15 imidazopirimidina, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, tetrazolopirimidina, pirrolopiracina, imidazopiracina, pirazolopiracina, triazolopiracina, tetrazolopiracina, pirrolopiridacina, imidazopiridacina, pirazolopiridacina, triazolopiridacina, tetrazolopiridacina, pirrolotriacina, imidazotriacina, pirazolotriacina, triazolotriacina, tetrazolotriacina, fuopiridina, fuopirimidina, fuopiracina, fuopiridacina, furotriacina, 20 oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopiracina, oxazolopiridacina, oxazolotriacina, isoxazolopiridina, isoxazolopirimidina, isoxazolopiracina, isoxazolopiridacina, isoxazolotriacina, oxadiazolopiridina, oxadiazolopirimidina, oxadiazolopiracina, oxadiazolopiridacina, oxadiazolotriacina, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxadiazol, tienopiridina, tienopirimidina, tienopiracina, tienopiridacina, tienotriacina, tiazolopiridina, 25 tiazolopirimidina, tiazolopiracina, tiazolopiridacina, tiazolotriacina, isotiazolopiridina, isotiazolopirimidina, isotiazolopiracina, isotiazolopiridacina, isotiazolotriacina, tiadiazolopiridina, tiadiazolopirimidina, tiadiazolopiracina, tiadiazolopiridacina, tiadiazolotriacina, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalacina, quinoxalina, quinazolina, naftiridina, benzotriacina, piridopirimidina, 30 piridopiracina, piridopiridacina, piridotriacina, pirimidopirimidina, pirimidopiracina, pirimidopiridacina, pirimidotriacina, piracinopiracina, piracinopiridacina, piracinotriacina, piridacinopiridacina, piridacinotriacina ; pudiendo ser estos grupos parcialmente insaturados o saturados.

A título de ejemplos de grupos heterocíclicos, se pueden citar igualmente los

grupos dioxolano, indazolina.

Este grupo heterocíclico en R₂ no está unido a la imidazo[1,2-*a*]piridina por un nitrógeno si es un grupo heterocíclico monocíclico saturado nitrogenado.

Más adelante, se definen diferentes subconjuntos de compuestos que forman parte igualmente de la invención.

Entre los compuestos objeto de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que :

X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano ;

siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que :

X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor, de cloro o grupos ciano ;

siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que R₂ representa un grupo heterocíclico mono o bicíclico aromático, insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado, que contiene de 5 a 10 átomos de los que 1 a 4 son heteroátomos elegidos entre N, O y S, con la excepción de un grupo piperidina, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : hidroxil, alcoxi(C₁-C₆), halógeno, ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀, un grupo óxido, un grupo alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con uno o varios hidroxil o grupo NRaRb ;

siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que :

R₂ representa un grupo pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina ; sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos

entre los átomos o grupos siguientes : hidroxí, alcoxi(C₁-C₆), óxido, halógeno -NRaRb, alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxí,

Ra y Rb son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) ;

Entre los compuestos objeto de la invención, un cuarto grupo de compuestos
5 está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que :

R₂ representa un grupo dioxolano, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirrol, furano, oxazol, imidazolina, tiofeno, piracina, pirimidina, tiazol ; sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos o grupos siguientes : hidroxí, alcoxi(C₁-C₆), óxido, halógeno -NRaRb, alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con un
10 grupo hidroxí,

Ra y Rb son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, un cuarto grupo de compuestos
15 está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que :

R₂ representa un grupo indol, isoindol, bencimidazol, indazol, indolicina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, pirrolopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, triazolopiridina, tetrazolopiridina, pirrolopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, tetrazolopirimidina, pirrolopiracina, imidazopiracina, pirazolopiracina, triazolopiracina, tetrazolopiracina, pirrolopiridacina, imidazopiridacina, pirazolopiridacina, triazolopiridacina, tetrazolopiridacina, pirrolotriacina, imidazotriacina, pirazolotriacina, triazolotriacina, tetrazolotriacina, furopiridina, furopirimidina, furopiracina, furopiridacina, furotriacina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopiracina, oxazolopiridacina, oxazolotriacina, isoxazolopiridina, isoxazolopirimidina, isoxazolopiracina, isoxazolopiridacina, isoxazolotriacina, oxadiazolopiridina, oxadiazolopirimidina, oxadiazolopiracina, oxadiazolopiridacina, oxadiazolotriacina, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxadiazol, tienopiridina, tienopirimidina, tienopiracina, tienopiridacina, tienotriacina, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopiracina, tiazolopiridacina, tiazolotriacina, isotiazolopiridina, isotiazolopirimidina, isotiazolopiracina, isotiazolopiridacina, isotiazolotriacina, tiadiazolopiridina, tiadiazolopirimidina, tiadiazolopiracina, tiadiazolopiridacina, tiadiazolotriacina, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol ; sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos o grupos siguientes : hidroxí, alcoxi(C₁-
20
25
30

C₆), óxido, halógeno -NRaRb, alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxil,

Ra y Rb son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆);
siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

5 Entre los compuestos objeto de la invención, un séptimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que :

R₂ representa un grupo indol sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos o grupos siguientes : hidroxil, alcoxi(C₁-C₆), óxido, halógeno -
10 NRaRb, alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxil,

Ra y Rb son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆);
siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, un octavo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en
15 la que :

R₂ representa un grupo dioxolano, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirrol, furano, oxazol, indol, imidazolina, tiofeno, piracina, pirimidina, tiazol, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos hidroxil, metilo, hidroximetilo, metoxil, óxido, halógeno, NH₂,

20 siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, un noveno grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);

siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

25 Entre los compuestos objeto de la invención, un décimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ;

siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, un undécimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en la R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;

30 siendo los otros grupos como se definió anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, un duodécimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido

anteriormente, en la que :

X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor, de cloro o con un grupo ciano ;

5 R₂ representa un grupo dioxolano, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirrol, furano, oxazol, indol, imidazolina, tiofeno, piracina, pirimidina, tiazol, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos hidroxil, metilo, hidroximetilo, metoxi, óxido, halógeno, NH₂,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ;

R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;

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

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

X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor ;

15 R₂ representa un grupo piridina, furano, dioxolano, imidazol, pirazol, triazol, pirrol, tiazol, oxazol, piracina, pirimidina, tiofeno, indol, imidazolina estando estos grupos sustituidos opcionalmente con un grupo hidroximetilo, NH₂, metilo, metoxi, hidroxil, óxido, o un átomo de flúor ;

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ;

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

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

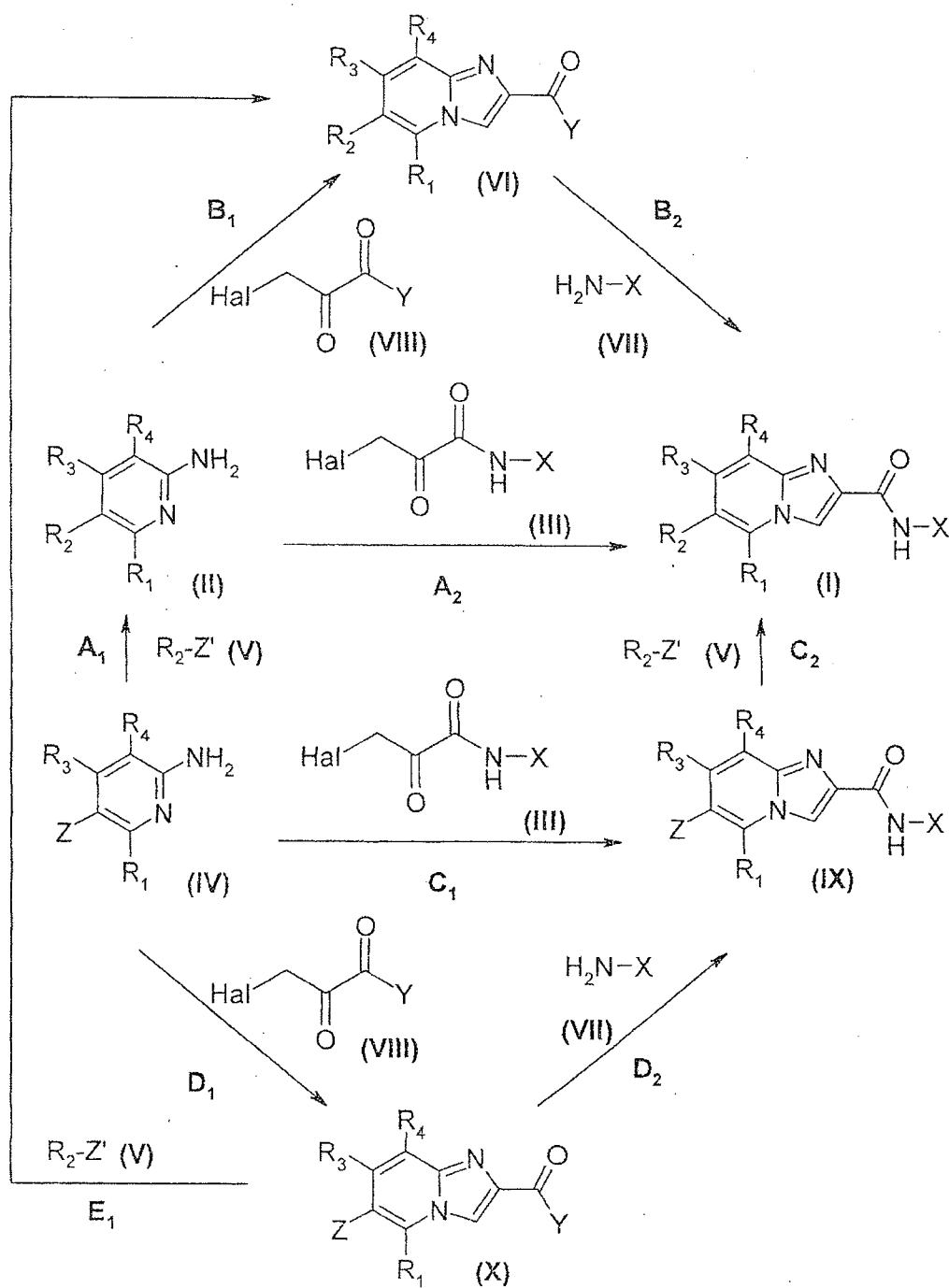
- 6-(1,3-Dioxolan-2-il)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
- N-Fenil-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
- N-Fenil-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(Hidroximetil)piridin-3-il]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
- 6-[4-(Hidroximetil)piridin-2-il]-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- 6-(1H-Imidazol-4-il)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- N-Fenil-6-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
- N-Fenil-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

- *N*-Fenil-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(3-Furil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-Imidazol-1-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- 6-(Oxazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- 6-(6-Metoxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 5-Metil-*N*-fenil-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-Hidroxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Furil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[6-(Hidroximetil)piridin-2-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- 6-(1-Oxidopiridin-3-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- *N*-Fenil-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-Imidazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, hidrocloreuro (1:1)
- 6-(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Oxazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-Indol-3-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(piracin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1-Óxidopiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

- *N*-Fenil-6-(tien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(5-Fluoro-2-furil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(pirimidin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-*N*-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[2-(Hidroximetil)-1*H*-imidazol-4-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Clorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Fluorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Clorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Cianofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
 - 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
 - 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(2,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
 - 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
 - 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(2-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
 - *N*-(2-Clorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Clorofenil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Fluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Fluorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
 - *N*-(2-Clorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
- y sus sales de adición a un ácido.

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



Esquema 1

La primera ruta de síntesis (transformación A₂) consiste en preparar, según los métodos conocidos por el experto en la técnica, una 2-amino-piridina de fórmula (II), en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, y formar el ciclo imidazo [1,2-*a*]piridina por condensación con un derivado halogenado de 2-oxo- *N*-aril-propionamida (III), en el que Hal representa un átomo de cloro, de bromo o de yodo y X se define como anteriormente por

analogía con los métodos descritos por J-J. Bourguignon et al. en Aust. J. Chem., 50, 719 (1997) y por J. G. Lombardino en J. Org. Chem., 30, 2403 (1965).

Los derivados halogenados de 2-oxo-N-aril-propionamida (III) pueden obtenerse por ejemplo según el método descrito por R. Kluger et al. en J. Am. Chem. Soc., 106, 4017 (1984).

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

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

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

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

Los derivados de los ácidos imidazopiridina-2-carboxílicos de fórmula (VI), en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente e Y es alcoxi(C_1-C_6), hidroxilo o halógeno, se preparan por condensación de una 2-aminopiridina de fórmula (II), en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, sobre un éster de ácido 3-halógeno 2-oxo-propiónico de fórmula (VIII), en la que Hal representa un halógeno e Y es alcoxi(C₁-C₆), en condiciones similares a las utilizadas para la condensación de un derivado de fórmula (II) sobre un derivado de fórmula (III), seguida, si fuera necesario, por la conversión del éster en
5 ácido y a continuación en cloruro de ácido u otro derivado reactivo (transformación B₁).

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

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

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

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

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

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

Los ácidos imidazopiridina-2-carboxílicos o sus derivados de fórmula (X), en la
30 que R₁, R₃ y R₄ se definen como anteriormente, Y es alcoxi(C₁-C₆), hidroxilo o halógeno y Z representa un grupo borilo, estannilo o sililo o un átomo de halógeno, se pueden preparar (transformación D₁) por condensación de una 2-aminopiridina de fórmula (IV), en la que R₁, R₃ y R₄ se definen como anteriormente y Z representa un grupo borilo, estannilo o sililo o un átomo de halógeno, con un éster de ácido 3-halógeno 2-oxo-propiónico de fórmula (VIII), en

la que Hal representa un halógeno e Y es alcoxi(C₁-C₆), en condiciones similares a las citadas anteriormente para la condensación de las 2-aminopiridinas de fórmula (II) sobre un derivado de fórmula (VIII), para obtener los ácidos imidazopiridina-2-carboxílicos o sus derivados de fórmula (VI), según la transformación B₁, seguida, si fuera necesario, por la conversión del éster en ácido y a continuación en cloruro de ácido u otro derivado reactivo.

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

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

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

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

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

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

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

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

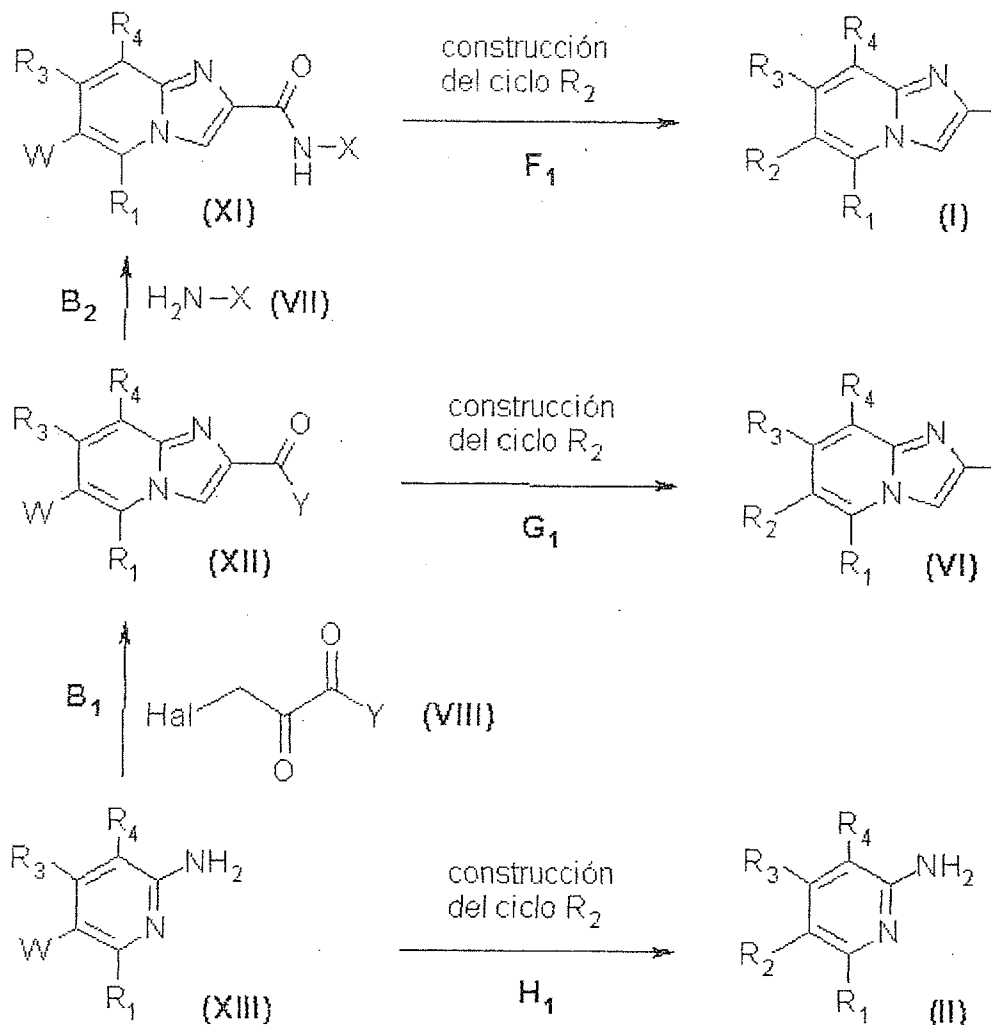
- para las reacciones de tipo Negishi : E. Negishi et al., Chem. Rev., 103, 1979 (2003),

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

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

cínicos.

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



5

Esquema 2

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

10

A título de ejemplo, W puede representar :

- un grupo 2-halógeno-acilo tal como bromoacetilo ó 1-halo-2-oxo-alquilo tal como 1-bromo-2-oxo-etilo que puede convertirse, por ejemplo, en grupo tiazolilo,

imidazolilo, oxazolilo por tratamiento con derivados de tiourea, de tioamida, de guanidina, de urea o de amida,

- un grupo alquinilo, tal como etinilo que puede convertirse en un grupo 1,2,3-triazol-4-ilo,

5 - un grupo acilo, tal como formilo, que puede convertirse, por ejemplo, en un grupo 1,3-dioxolanil-2 u oxazolilo,

- un grupo ciano, que puede convertirse, por ejemplo, en un grupo dihidroimidazolil(2) ó 1,3,4-triazol-2-ilo.

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

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

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

- a) una reacción de esterificación o de amidificación de la función ácido,
- b) una reacción de amidificación de la función amina
- c) una reacción de hidrólisis de la función éster en función ácido,
- d) una reacción de transformación de la función hidroxilo en función alcoxi,
- 25 e) una reacción de oxidación de la función alcohol en función aldehído o cetona,
- f) una reacción de transformación de las funciones aldehído o cetona en función alcohol por reducción o acción de un organometálico tal como un organomagnesiano,
- g) una reacción de transformación del radical nitrilo en función aldehído,
- h) una reacción de transformación del radical nitrilo en función cetona,
- 30 i) una reacción de oxidación de la función alquenilo en función aldehído o cetona,
- j) una reacción de acoplamiento catalítico de un derivado organometálico, tal como un derivado de boro, de estaño o de silicio, con un derivado halogenado, para introducir un sustituyente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo,
- k) una reacción de conversión de un grupo amino primario o secundario en un grupo amino

secundario o terciario por aminación reductora o alquilación

l) una reacción de conversión de un derivado halogenado en un grupo amino secundario o terciario por sustitución - opcionalmente catalítica - con una amina primaria o secundaria

m) una reacción de protección de las funciones reactivas,

5 n) una reacción de eliminación de grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,

o) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,

p) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en enantiómeros,

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

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

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

Ejemplo 1 : 6-(1,3-Dioxolan-2-il)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 137 mg de 6-formil-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (Intermedio 8) en 5 mL de tolueno, se añaden 45 µL de etilenglicol, 169 mg de
25 ácido paratolueno sulfónico y tamiz molecular. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas en un matraz equipado con un Dean-Stark, se enfría, se filtra y se diluye en 100 mL de diclorometano y se lava con sosa 2N y con agua. Las fases orgánicas se secan y se concentran a sequedad para proporcionar una mezcla del producto de partida y del producto esperado que se redisuelve en 5 mL de metanol que contiene 410 µL de etilenglicol, 130 mg
30 de ácido paratolueno sulfónico y tamiz molecular. La mezcla se calienta 16 horas a reflujo, se enfría, se filtra y se concentra a sequedad. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo 70/30 para proporcionar 53 mg de 6-(1,3-dioxolan-2-il)-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida en la forma de

un sólido blanco.

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

En un tubo de microondas, se cargan 150 mg de 6-bromo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 1), 0,237 g de ácido piridina-3-borónico, 45 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 2 mL de disolución acuosa 2M de carbonato de sodio, 4 mL de acetonitrilo y 4 mL de tolueno. La mezcla se calienta 20 minutos en el aparato microondas ajustado a 150 °C, se enfría y se filtra lavando el insoluble con una mezcla de metanol y diclorometano. Los filtrados se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se espesa con metanol acuoso para proporcionar 73 mg de *N*-fenil-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido crudo.

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

En un tubo de microondas, se cargan 230 mg de 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 2), 690 mg de 2-tributilestannil-piridina, 120 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 4 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta 5 minutos en el aparato microondas ajustado a 100 °C, 5 minutos a 150 °C y se concentra a sequedad. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 56 mg de *N*-fenil-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

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

En un tubo de microondas, se cargan 163 mg de 6-trimetilestannil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 4), 310 mg de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol, 66 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 4 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta 20 minutos en el aparato microondas ajustado a 150 °C y se concentra a sequedad. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 61 mg de 6-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 5 : Hidrocloruro (1:1) de 6-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

5.1 6-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Este producto se obtiene de manera parecida al ejemplo 4 reemplazando el (5-bromo-piridin-3-il)-metanol por el (2-bromo-piridin-4-il)-metanol.

5 5.2 Hidrocloruro (1:1) de 6-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida.

Una suspensión de 117 mg de 6-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 2 mL de metanol se trata con 0,68 mL de disolución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico. La mezcla se agita 16 horas a temperatura ambiente y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se tritura en metanol, se filtra y se seca para proporcionar 91 mg de hidrocloruro (1:1) de 6-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida.

15 **Ejemplo 6 : Hidrocloruro (1:1) de 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

En un tubo de microondas, se cargan 236 mg de 6-trimetilestannil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 4), 413 mg de 6-bromo-piridin-2-ilamina, 95 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 4 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta 45 minutos en el aparato microondas ajustado a 150 °C y se concentra a sequedad. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 147 mg de 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido amarillo que se recoge con una mezcla de dioxano y metanol y se trata con 112 µL de disolución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el precipitado se filtra con succión, se lava con dioxano y se seca para proporcionar 156 mg de hidrocloruro (1:1) de 6-(6-aminopiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido amarillo claro.

30 **Ejemplo 7 : Hidrocloruro (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

7.1 : 6-(1-Trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

En un tubo de microondas, se cargan 540 mg de *N*-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 5), 13 mL de dioxano, 6,8 mL de disolución 2M de carbonato de sodio, 843 mg de 4-yodo-1-trifenilmetilimidazol y 86 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla se calienta 10 minutos en el aparato microondas ajustado a 120 °C, se enfría y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge en 100 mL de diclorometano. Después de lavar con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo (de 100/0 a 60/40). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El sólido se cristaliza en acetonitrilo. Los cristales se lavan con acetonitrilo y con éter etílico y se secan en vacío para proporcionar 342 mg de 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), de 7,38 a 7,49 (m, 9H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,03 (s ancho, 1H), 10,2 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 546 [M+H]⁺.

7.2 : Hidrocloruro (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Una suspensión de 270 mg de 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 4 mL de ácido clorhídrico 2N se calienta 30 minutos a 70 °C, se diluye con 2 mL de metanol y se calienta 45 minutos a reflujo y se diluye mediante la adición de 2 mL de diclorometano y se calienta 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se agita 60 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra con succión, se lava con metanol, con agua y con pentano y se seca bajo presión reducida para proporcionar 96 mg de hidrocloruro (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 8 : *N*-fenil-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

En un tubo de microondas, se cargan 300 mg de 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 2), 4 mL de dioxano, 4 mL de agua, 185 mg de ácido 1*H*-pirazol-3-borónico, 45 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y 1,077 g de carbonato de cesio. La mezcla se calienta 20 minutos en el aparato microondas ajustado a 160 °C, se enfría, se diluye con 20 mL de agua y se extrae dos veces con 20 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (de 0 a 10 %). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 40 mg de *N*-fenil-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 9 : *N*-fenil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

En un tubo de microondas, se cargan 250 mg de 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 2), 8 mL de *N,N*-dimetilformamida, 7,7 mg de acetato de paladio, 197 mg de yoduro cuproso y 71,3 mg de 1,2,4-triazol. La mezcla de reacción se calienta 2,5 horas en el aparato microondas ajustado a 200 °C. La mezcla de reacción enfriada se filtra, el insoluble se lava con *N,N*-dimetilformamida, con diclorometano y con metanol y los filtrados reunidos se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol 90/10. Las fracciones que contienen el producto esperado puro se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 40 mg de *N*-fenil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 10 : *N*-fenil-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

10.1 : *N*-fenil-6-(1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Este producto se obtiene de manera parecida al ejemplo 8 reemplazando el ácido 1*H*-pirazol-3-borónico por el ácido 1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol-3-borónico.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,09 (d, J = 7,5 Hz, 18H), 1,56 (m, 3H), 6,66 (s ancho, 1H), 6,95 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (s ancho, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J

118

= 7,5 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,82 (s ancho, 1H), 10,15 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 459 [M+H]⁺

10.2 : *N*-fenil-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Una disolución de 120 mg de *N*-fenil-6-(1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 5 mL de tetrahydrofurano se trata con 262 µL de una disolución molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano y se agita 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se diluye con 15 mL de diclorometano y 20 mL de agua. La fase orgánica se seca y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge en 2 mL de diclorometano, el sólido filtrado se lava dos veces con 1 mL de diclorometano y dos veces con 1 mL de éter diisopropílico, se tritura 2 veces con 2 mL de agua, se filtra con succión y se vuelve a lavar con 2 mL de diclorometano y 2 mL de éter diisopropílico y se seca para proporcionar 40 mg de *N*-fenil-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 11 : 6-(2-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

En un tubo de microondas, se cargan 400 mg de 6-trimetilestannil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 4), 229 mg de 2-metil-4-yodo-1*H*-imidazol, 8 mL de tetrahydrofurano, 9,1 mg de bis(dibencilidenacetona)paladio y 4,6 mg de tris(2-furilfosfina). La mezcla de reacción se calienta 50 minutos en el aparato microondas ajustado a 130 °C y se concentra a sequedad. El resto se recoge en 3,5 mL de *N,N*-dimetilformamida y se vuelven a añadir 150 mg de 2-metil-4-yodo-1*H*-imidazol, 10 mg de bis(dibencilidenacetona)paladio y 5 mg de tris(2-furilfosfina) antes de calentar de nuevo 40 minutos en el aparato microondas ajustado a 120 °C. La mezcla de reacción se filtra, el insoluble se lava con metanol y diclorometano y los filtrados reunidos se concentran bajo presión reducida. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con diclorometano y con una mezcla de diclorometano y metanol 90/10. Las fracciones que contienen el producto esperado puro se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 28 mg de 6-(2-metil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido beige.

Ejemplo 12 : 6-(3-Furil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

En un tubo de microondas, se cargan 200 mg de 6-bromo-*N*-fenilimidazo[1,2-

α]piridina-2-carboxamida (Intermedio 1), 10 mL de dioxano, 400 μ L de 3-(trietoxisilil)furano, 42 mg de acetato de paladio, 42 mg de 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), 1,5 mL de una disolución molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calienta 3 horas en el aparato microondas ajustado a 120 °C, se añaden 200 μ L de 3-(trietoxisilil)furano, 20 mg de acetato de paladio y 20 mg de DABCO y se calienta 1,5 horas en el aparato microondas ajustado a 150 °C, se enfría y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y el resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado puro se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El sólido se disuelve en caliente en una mezcla de diclorometano y metanol. La disolución caliente se filtra y se trata con éter diisopropílico. El precipitado formado se filtra con succión y se seca para proporcionar 25 mg de 6-(3-furil)-*N*-fenilimidazo[1,2- α]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 13 : Trifluoroacetato (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-fenilimidazo[1,2- α]piridina-2-carboxamida

Una mezcla de 0,6 g de 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2- α]piridina-2-carboxamida (Intermedio 2), 20 mL de *N,N*-dimetilformamida, 1,08 g de carbonato de cesio, 113 mg de imidazol, 60 mg de 1,10-fenantrolina y 31,5 mg de yoduro cuproso se calienta durante 21 horas a 130 °C y, después de añadir 70 mg de imidazol, 3 horas a la misma temperatura y 64 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el insoluble se lava con diclorometano y los filtrados reunidos se concentran bajo presión reducida. El resto se purifica por CLHP preparativa en una columna Waters Sunfire 30x100, 5 μ m, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo que contiene de 0 a 60 % de agua y 0,07 % de ácido trifluoroacético en 15 minutos y con un caudal de 30 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado puro se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El sólido se bate en 2 mL de metanol, se filtra y se lava con 1 mL de metanol y se seca para proporcionar 110 mg de trifluoroacetato (1:1) de 6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-fenilimidazo[1,2- α]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido beige.

Ejemplo 14 : 6-(Oxazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2- α]piridina-2-carboxamida

A una suspensión de 200 mg de 6-formil-*N*-fenilimidazo[1,2- α]piridina-2-carboxamida (Intermedio 8) en 10 mL de metanol, se añaden 104 mg de carbonato de

5 potasio y 147 mg de paratoluenosulfonilmetilisonitrilo (TOSMIC). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, se evapora a sequedad bajo presión reducida, se recoge en 300 mL de diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se concentra a sequedad en sílice para cromatografiarla en un cartucho de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 20 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se concentran a sequedad y el sólido obtenido se tritura con un poco de diclorometano, se filtra y se seca para proporcionar 80 mg de 6-(oxazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

10 **Ejemplo 15 : 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

15 A una suspensión de 60 mg de 6-(2-bromo-acetil)-*N*-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida bruta en 10 mL de metanol, se añaden 14 mg de tiourea. La mezcla de reacción se calienta durante 45 minutos a reflujo y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (gradiente de 100/0 a 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 20 mg de 6-(2-amino-tiazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

20 **Ejemplo 16 : 6-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

25 Una mezcla de 80 mg de 6-(1-etoxivinil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 2,5 mL de tolueno, 280 μ L de etilenglicol, 170 mg de ácido paratolueno sulfónico y de tamiz molecular. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría, se filtra y se diluye en 20 mL de diclorometano y 20 mL de agua y se neutraliza con una disolución de sosa 2N. La fase acuosa se lava con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secan y se concentran a sequedad. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y acetato de etilo de 0/30 a 70/30 para proporcionar 17 mg de 6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 17 : Hidrocloruros (1:1) y (2:1) de 6-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

17.1 Hidrocloruro (1:1) de 2-fenilcarbamoil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboximidato de etilo

5 Una suspensión de 300 mg de *N*-fenil-6-ciano-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 2) en 25 mL de etanol a la que se han añadido 0,5 mL de DMF se enfría a 0 °C y se trata durante 1 hora 40 minutos con gas clorhídrico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra bajo presión reducida hasta un volumen pequeño. El precipitado se filtra con succión y se lava con etanol y éter etílico
10 para proporcionar 296 mg de hidrocloruro (1:1) de 2-fenilcarbamoil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboximidato de etilo en la forma de un sólido blanco que se utiliza tal cual en la síntesis siguiente.

17.2 Hidrocloruros (1:1) y (2:1) de 6-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

15 Una suspensión de 296 mg de hidrocloruro (1:1) de 2-fenilcarbamoil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboximidato de etilo en 10 mL de etanol se enfría a 0 °C antes de añadir 144 µL de etilendiamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas y se agita a temperatura ambiente durante 60 horas. El precipitado se filtra con succión y se lava con etanol y se recrystaliza en metanol para proporcionar 64 mg de hidrocloruro (2:1)
20 de 6-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco. El filtrado se concentra a sequedad y se recoge en agua. El insoluble se filtra con succión y se lava con metanol y se seca para proporcionar 99 mg de hidrocloruro (1:1) de 6-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

25 **Ejemplo 18 : 6-(6-Metoxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

A una disolución de 624 mg de carbonato de cesio, 90 mg de 2-bromo-6-metoxipiridina, 17,5 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio en 10 mL de dioxano y 4 mL de agua se añaden 160 mg de ácido 2-fenilcarbamoil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico. La mezcla se calienta una hora a reflujo, se enfría y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge en 150 mL de diclorometano y se lava con 100 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida en sílice para cromatografiarla en un cartucho
30

de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 35 % de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones que contienen el producto esperado puro se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 36 mg de 6-(6-(metoxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco hueso.

5 Ejemplo 19 : 5-Metil-*N*-fenil-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

19.1 : 6-Yodo-5-metil-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 2 g de 5-yodo-6-metil-piridina-2-amina en 15 mL de dimetoxietano, se añaden 1,3 mL de bromopiruvato de etilo. La mezcla de reacción se agita a 20 °C durante 16 horas, se concentra a sequedad, se recoge en 15 mL de etanol, se calienta a reflujo durante 2,5 horas y, finalmente, se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge en una mezcla de diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 2,77 g de 6-yodo-5-metil-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en la forma de un sólido beige.

Espectro RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 4,33 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 331 [M+H]⁺.

19.2 : 6-Yodo-5-metil-*N*-fenil-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 852 µL de anilina en 104 mL de tolueno enfriada a 0°, se añaden gota a gota 6,2 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M en tolueno y, a 20 °C, 1,5 g de 6-yodo-5-metil-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo. La mezcla de reacción se agita 2 horas a 20 °C. Se enfría a 4°C y se añaden 120 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se recoge en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre celite y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resto se tritura en metanol, se filtra y se seca para proporcionar 1,15 g de 6-yodo-5-metil-*N*-fenil-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido amarillo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 2,89 (s, 3H), 7,10 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 10,3 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 378 [M+H]⁺.

19.3 : 5-Metil-*N*-fenil-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Este producto se obtiene de manera análoga al producto del ejemplo 3 reemplazando la 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida por la 6-yodo-5-metil-*N*-fenil-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida.

5 **Ejemplo 20 : Trifluoroacetato (1:1) de 6-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

A una disolución de 135 mg de 6-(2-bromo-acetil)-*N*-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 9) en 10 mL de *N,N*-dimetilformamida, se añaden 190 mg de 1-*terc*-butiloxycarbonil-guanidina. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 10 20 °C y se concentra a sequedad a 60 °C bajo presión reducida. El resto se recoge en 5 mL de diclorometano y 3 mL de metanol y la disolución se evapora en sílice para cromatografiarla en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (gradiente de 100/0 a 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 50 mg de una 15 mezcla de 6-(2-*terc*-butiloxycarbonil-amino-tiazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y 6-(2-amino-1-*terc*-butiloxycarbonil-tiazol-4-il)-*N*-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido beige. Este producto se disuelve en 5 mL de dioxano y se trata con 320 µL de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. La 20 mezcla se calienta a 60 °C durante 4 horas después de añadir 200 µL de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por LC/MS preparativa para proporcionar 18 mg de trifluoroacetato (1:1) de 6-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido beige.

25 **Ejemplo 21 : 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

21.1 : 6-(2-Etoxivinil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Este producto se obtiene en condiciones similares a las descritas en la primera etapa de la preparación del intermedio 9, reemplazando el tributil(1-etoxivinil)estaño por el tributil(2-etoxivinil)estaño.

30 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H), 4,06 (q, J=7,2 Hz, 2H), 5,26 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 7,88 (d, J=7,8 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).

21.2 : 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 168 mg de 6-(2-etoxivinil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 5,1 mL de tetrahidrofurano, se añaden 1,4 mL de agua y, después de enfriar a 0 °C, una disolución de 97 mg de *N*-bromo-succinimida en 0,7 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La 6-(1-bromo-2-oxo-etil)-*N*-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida formada no se aísla de la mezcla de reacción que se trata con 42 mg de tiourea y se agita 16 horas después de haber dejado que la temperatura suba a 20 °C. El sólido formado se filtra con succión, se lava con agua y con metanol y se seca para proporcionar 51 mg de 6-(2-amino-tiazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 22 : 6-(6-Hidroxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida22.1 : 6-(6-Benciloxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 250 mg de 2-benciloxi-6-bromopiridina, en 12 mL de dioxano, se añade una disolución de 1,234 g de carbonato de cesio en 3 mL de agua, 34,6 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y 546 mg de hidrobromuro (1:1) de *N*-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida. La mezcla se calienta a 110 °C durante 2 h 45 min., se enfría y se filtra. El sólido se lava con un poco de metanol y diclorometano y se recoge en 250 mL de metanol hirviendo al que se han añadido 5 mL de ácido trifluoroacético. El insoluble se filtra y se lava con metanol y con diclorometano y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado puro se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,3 g de 6-(6-(benciloxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 5,54 (s, 2H), 6,91 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,11 (t ancho, J=7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 5H), 7,54 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 3H), 8,12 (dd, J=9,7, 2,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,44 (s ancho, 1H), 10,30 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 421 [M+H]⁺.

22.2 : 6-(6-Hidroxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Una disolución de 300 mg de 6-(6-benciloxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 3 mL de ácido trifluoroacético se agita a 25 °C durante 48 horas y se evapora a sequedad bajo presión reducida a 45 °C. El resto se tritura con éter, se filtra y se seca y se tritura de nuevo con 2 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se lava 2 veces con 2 mL de agua y 2 veces con 2 mL de éter etílico y se seca bajo presión reducida para proporcionar 168 mg de 6-(6-hidroxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido beige.

Ejemplo 23 : *N*-fenil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

23.1 6-Etinil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

En un tubo de microondas de 20 mL, se cargan 0,2 g de 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 2), 156 µL de trimetilsililacetileno, 20 mg de dicloro bis(trifenilfosfina)paladio y 2 mL de piperidina. La mezcla se calienta 15 minutos en el aparato microondas ajustado a 130° C. Después de enfriar, la mezcla se vierte en 50 mL de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae 2 veces con 70 mL de éter etílico. Las fases orgánicas, reunidas se decantan, se secan y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge en 4 mL de una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF y se agita 16 horas a 25 °C. Después de evaporar a sequedad el medio de reacción, el resto se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (gradiente de 0 a 35 %) para proporcionar 30 mg de 6-etinil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido beige.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,37 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t ancho, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 10,3 (s, 1H).

Espectro de masas (IE) : m/z 261 [M]⁺ (pico base), m/z=221 [M-NHPh]⁺.

23.2 : *N*-Fenil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

En un tubo de microondas, se cargan 123 mg de 6-etinil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 46 mg de nitruro de sodio, 38 mg de cloruro de amonio y 5 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta 20 minutos en el aparato microondas ajustado a 170 °C y de nuevo 30 minutos en las mismas condiciones después de añadir 46 mg de nitruro de sodio y 38 mg de cloruro de amonio y, finalmente, se concentra a 50° bajo presión reducida. El resto se recoge en 20 mL de acetato de etilo y 20 mL de agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con 20 mL de acetato de etilo y las fases

orgánicas reunidas se lavan con 30 mL de disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol (de 100/0 a 90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 36 mg de *N*-fenil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco hueso.

Ejemplo 24 : *N*-(3,5-difluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

En un tubo de microondas, se cargan 83 mg de carbonato de potasio y 4 mL de dimetoxi-1,2-etano y, después de desgasear con argón, 120 mg de *N*-(3,5-difluorofenil)-6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (Intermedio 10), 40 mg de ácido 3-furano-borónico y 21 mg de dicloro bis(trifenilfosfina)paladio(II). La mezcla de reacción se calienta 20 minutos en el aparato microondas ajustado a 120° y se vierte en una mezcla de 15 mL de acetato de etilo y 15 mL de agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con 15 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan con 15 mL de disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se tritura 2 veces con 10 mL de mezcla metanol-éter etílico (1/1), se lava con isopropanol y pentano y se seca para proporcionar 22 mg de *N*-(3,5-difluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 25 : *N*-(3-fluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una suspensión de 65 mg de ácido 6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico (Intermedio 19) y 104 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 2 mL de piridina anhidra, situada bajo argón, se añaden 68 mg de 3-fluoroanilina. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 80 °C y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 46 mg de *N*-(3-fluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

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

Intermedio 1 : 6-Bromo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 3 g de anilina en 366 mL de tolueno enfriada a 0°, se añaden gota a gota 22,5 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M en tolueno y, a 20 °C, 5,6 g de 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo. La mezcla de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 4 °C y se añaden 150 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se recoge en 400 mL de agua y 400 mL de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre celite y se evapora a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 4,6 g de 6-bromo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un polvo crudo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,02 (s ancho, 1H), 10,25 (s, 1H).

Espectro de masas (IE) : m/z=363 [M]⁺, m/z=271 [M-C₆H₆N]⁺, m/z=144 [m/z=271-I]⁺.

Intermedio 2 : 6-Yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Operando de la misma manera que en la preparación del intermedio 1, reemplazando el 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo por el 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo, se obtiene la 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido beige.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,02 (s ancho, 1H), 10,25 (s, 1H).

Espectro de masas (IE): m/z=363 [M]⁺, m/z=271 [M-C₆H₆N]⁺, m/z=144 [m/z=271-I]⁺.

Intermedio 3 : *N*-Fenil-6-ciano-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Operando de la misma manera que en la preparación del intermedio 1, reemplazando el 6-bromo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo por el 6-ciano-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo (J. Med. Chem. (1998), 41(22), 4317), se obtiene la *N*-fenil-6-ciano-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido

amarillo.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 2,0$ y $9,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,41 (s ancho, 1H), 10,4 (s ancho, 1H)

5 Espectro IR (KBr) : 3.364; 2.234; 1.671; 1.599; 1.560; 1.527; 1.504; 1.433 y 748 cm^{-1}

Espectro de masas (IE): $m/z=262$ $[\text{M}]^+$ (pico base), $m/z=170$ $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$, $m/z=143$ $[m/z=170 - \text{HCN}]^+$

10 Intermedio 4 : 6-Trimetilestannil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una suspensión de 160 mg de 6-bromo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 10 mL de tolueno, se añaden 260 μL de hexametildiestannano y 30 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción se calienta 2 horas a reflujo, se agita 16 h a temperatura ambiente y se filtra sobre un sedimento de celite. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 163 mg de 6-trimetilestannil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de sólido amarillo.

20 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 0,85 (m, 9H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,40 (d ancho, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,61 (d ancho, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 10,2 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Intermedio 5 : *N*-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrobromuro (1:1)

A una disolución de 1 g de 3-bromo-2-oxo-*N*-fenil-propionamida en 50 mL de 1,2-dimetoxietano, se añaden 1,09 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. La mezcla de reacción se agita 40 horas a temperatura ambiente y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge en 30 mL de etanol y se calienta a reflujo durante 90 minutos. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el sólido se tritura en un poco de etanol, se filtra y se lava con etanol y con éter etílico para proporcionar 0,6 g de hidrobromuro (1:1) de *N*-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Este hidrobromuro se recoge en 200 mL de acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,53 g de *N*-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,33 (s, 12H); 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,46 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,58 (s, 1H); 8,96 (s ancho, 1H); 10,25 (s, 1H).

Espectro de masas (IE) : m/z 363 [M]⁺ ; m/z 271 = [M-NHPh]⁺ ; m/z 171 = [271-C₆H₁₂O]⁺.

Intermedio 6 : Hidrocloruro (1:1) del ácido 2-fenilcarbamoil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico

1°) A una disolución de 0,8 g de 3-bromo-2-oxo-*N*-fenil-propionamida en 30 mL de 1,2-dimetoxietano, se añaden 0,87 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. La mezcla de reacción se agita 16 horas a temperatura ambiente y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge en 15 mL de etanol y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el resto se cristaliza en etanol, se filtra con succión y se lava con etanol y con éter etílico para proporcionar 0,75 g de hidrobromuro (1:1) de *N*-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,34 (s, 12 H), 7,11 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 7,54 (d ancho, J=9,3 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,37 (s ancho, 1 H).

Espectro de masas (IE) : m/z 363 [M]⁺.

2°) Una disolución de 0,19 g de hidrobromuro (1:1) de *N*-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 9 mL de acetonitrilo se trata con 0,5 mL de ácido clorhídrico y con 1 g de ácido bencenoborónico soportado en un polímero (Alfa-Aesar L19459, ~ 3 mMol/g). La mezcla de reacción se agita 16 h a 25 °C y se calienta a reflujo durante 1 hora. La resina se filtra, se lava con acetonitrilo y con metanol y los filtrados reunidos se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 160 mg de hidrocloruro (1:1) del ácido 2-fenilcarbamoil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico en la forma de un sólido anaranjado.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,14 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,38 (t,

227

J=7,8 Hz, 2 H), 7,72 (m ancho, 1 H), 7,85 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,93 (m ancho, 1 H), 7,94 - 8,63 (m muy extendido, 2 H), 8,81 (m ancho, 1 H), 9,04 (m ancho, 1 H), 10,52 (m ancho, 1 H).

Intermedio 7 : *N*-fenil-6-vinilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

5 Una mezcla de 0,73 g de 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 209 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 587 μ L de tributilvinilestaño y 17 mL de DMF se calienta 10 minutos a 130 °C en un aparato microondas y se concentra a sequedad. El resto se recoge en 100 mL de agua y se extrae dos veces con 70 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El sólido se tritura en acetato de etilo, se filtra con succión y se lava con acetato de etilo y con éter isopropílico y se recoge en una mezcla de metanol y diclorometano. El insoluble se filtra y se lava con metanol. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,29 g de *N*-fenil-6-vinilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de
10 un sólido blanco.
15

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 5,39 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 11,0 y 17,5 Hz, 1H), 7,09 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,0 et 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,66 (s ancho, 1H), 10,2 (s, 1H).

20 Espectro de masas (IE) : m/z 263 [M^+]

Intermedio 8 : 6-Formil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

Una suspensión de 150 mg de *N*-fenil-6-vinilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, 232 μ L de tetróxido de osmio y 167,5 mg de peryodato de sodio en una mezcla de 6 mL de THF, 3 mL de t-butanol y 3 mL de agua, se agita durante 20 horas a 20
25 °C y 48 horas volviendo a añadir en 4 veces 100 μ L de tetróxido de osmio y 80 mg de peryodato de sodio. La mezcla de reacción se vierte en 50 mL de agua que se extrae dos veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, se decantan, se secan y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla
30 de ciclohexano y acetato de etilo (gradiente de 0 a 50 %) para proporcionar 100 mg de 6-formil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t

ancho, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,71 (dd, $J = 1,5$ y $9,5$ Hz, 1H), 7,77 (d ancho, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,90 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,39 (s ancho, 1H), 10,0 (s, 1H), 10,35 (s ancho, 1H).

Espectro de masas (LC/MS) : m/z 266, $[M+H]^+$

5 **Intermedio 9 : 6-(2-Bromo-acetil)-*N*-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida**

9.1 : 6-(1-Etoxivinil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una suspensión de 1 g de 6-yodo-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 50 mL de tolueno, se añaden 159 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 1,09 g de tributil(1-etoxivinil)estaño. La mezcla de reacción se calienta 9 horas a 150°C , 16 horas a 130°C y se concentra a sequedad. El resto se recoge en diclorometano y se lava con una disolución acuosa al 10 % de fluoruro de potasio. La fase orgánica se seca y se concentra a sequedad y el resto se cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,52 g de 6-(1-etoxivinil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de sólido beige.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,97 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (t ancho, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 2,0$ y $9,5$ Hz, 1H), 7,89 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,83 (s ancho, 1H), 10,2 (s, 1H).

9.2 : 6-(2-Bromo-acetil)-*N*-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 123 mg de 6-(1-etoxivinil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en 4 mL de tetrahidrofurano, se añade 1 mL de agua y, después de enfriar a 0°C , 71 mg de *N*-bromo-succinimida. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se diluye con 80 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 60 mg de 6-(2-bromo-acetil)-*N*-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida bruta en la forma de un sólido blanco (que contiene pequeñas cantidades del derivado 6-acetilo y del derivado dibromado) utilizada sin más purificación.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,92 (s, 2H), 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,5$ y $9,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,57 (s ancho, 1H), 10,35 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 358 $[M+H]^+$, m/z 356 $[M-H]^-$.

Intermedio 10 : *N*-(3,5-difluorofenil)-6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

A una disolución de 980 mg de anilina en 100 mL de tolueno enfriada a 0°, se añaden gota a gota 5 mL de una disolución de trimetilaluminio 2M en tolueno y, a 20 °C, 1,5 g de 6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo. La mezcla de reacción se agita 2 horas a 20 °C. Se enfría a 4°C y se añaden 100 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se recoge en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre celite y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resto se tritura en éter etílico, se filtra y se seca para proporcionar 258 mg de *N*-(3,5-difluorofenil)-6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido amarillo.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 6,92 (tt, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 9,02 (s ancho, 1H), 10,75 (s, 1H).

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 398 [M+H]⁺; m/z 400 [M+H]⁺.

Intermedio 11 : Ácido 6-(6-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

11.1 : 6-(6-aminopiridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
Se desgasifican al vacío 350 mg de 2-amino-6-bromopiridina, 750 mg de ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico y 57 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio y se ponen en suspensión, bajo argón, en 20 ml de dioxano desgasificado. Después de añadir 2 mL de disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio, se desgasifica la mezcla a vacío, se pone bajo argón y se calienta 5 horas a 90 °C, se enfría, se diluye y se agita en una mezcla de 50 mL de disolución saturada de bicarbonato de sodio y 50 mL de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 446 mg de 6-(6-aminopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo.

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

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

11.2 : 6-(6-([(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo y 6-(6-{bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

5 Se añaden 1,14 mL de dicarbonato de ditercbutilo a una suspensión de 700 mg de 6-(6-aminopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo y 25 mg de 4-dimetilaminopiridina en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla se agita durante 16 horas a 25 °C y se concentra. El resto se cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano (de 50/50 a 100/0) para proporcionar 370 mg de 6-(6-{bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

10 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,23 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06,-7,98 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,76 (d, $J = 9,6$, 1H), 7,43 (d, $J = 7,8$, 1H), 4,33 (q, $J = 7,0$, 2H), 1,43 (s, 18H), 1,34 (t, $J = 7,1$, 3H).

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

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

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 9,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,70 (d, $J = 9,6$, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$, 1H), 4,31 (q, $J = 7,0$, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

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

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

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

30 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 13,5-12,0 (ancha, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,5$, 9,6 1H), 7,88 (ap, t, $J = 8,0$, 7,8, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,73 (d, $J = 9,6$, 1H), 7,62 (d, $J = 7,5$, 1H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio 12 : Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

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

Una mezcla de 3,18 g de carbonato de cesio, 25 mL de dioxano, 9,3 mL de
5 agua,

500 mg de 2-yodopiridina, 89 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y 848
mg de hidrobromuro (1:1) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-
10 *a*]piridina-2-carboxilato de etilo se calienta 2 horas a 110 °C, se concentra parcialmente y se
diluye con diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre
sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se
cromatografía en un cartucho de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y
ciclohexano (80/20). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se
concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 317 mg de 6-(piridin-2-
il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en la forma de un aceite marrón.

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

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

20 12.2 : Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

Se saponifican 317 mg de 6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en
condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3), para
proporcionar 280 mg de ácido 6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en la
forma de un sólido rosado pastoso.

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

Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 240 [M+H]⁺.

30 **Intermedio 13 : Ácido 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-
a]piridina-2-carboxílico**

13.1 : 6-(1-Trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican a vacío 873 mg de 4-yodo-1-trifenilmetil-imidazol, 750 mg de ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico, 23 mg de acetato de paladio y 70 mg de (2-bifenil)diclohexilfosfina y se ponen en suspensión, bajo argón, en una mezcla desgasificada de 15 mL de tolueno, 5 mL de agua y 5 mL de N-metilpirrolidona. Después de añadir 950 mg de fosfato de potasio, se desgasifica la mezcla a vacío, se pone bajo argón y se calienta 15 minutos a 100 °C en microondas, se enfría, se diluye y se agita en una mezcla de 50 mL de disolución saturada de bicarbonato de sodio y 50 mL de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 508 mg de 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo.

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

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

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

Se saponifican 500 mg de 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 346 mg de ácido 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico.

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

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

Intermedio 14 : Ácido 6-(2-(((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

14.1 : 6-(2-(((1,1-Dimetiletoxi)carbonil)amino)-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

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

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

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

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

Se saponifican 125 mg de 6-(2-{{(1,1-dimetiletoxi)carbonil}amino}-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para
 20 la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 90 mg de ácido 6-(2-{{(1,1-dimetiletoxi)carbonil}amino}-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en la forma de un sólido marrón.

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

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

Intermedio 15 : Ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

15.1 6-[1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican en vacío 100 mg de 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo,
 30 135 mg de ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico y 18 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se ponen en suspensión, bajo argón, en una mezcla desgasificada de 1,5 mL de 1,2-dimetoxietano, 1,5 mL de etanol y 316 µL de disolución acuosa 2N de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4

horas, se enfria, se diluye y se agita con una mezcla de 5 mL de disolución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio y 5 mL de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (50/50). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 121 mg de 6-[1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo.

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

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

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

Se saponifican 292 mg de 6-[1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 140 mg de hidrocloruro (1:1) del ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en la forma de un sólido blanco.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 11,07 (s ancho, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,3, 9,5, 1\text{H}$), 7,59 (d, $J = 9,5, 1\text{H}$), 7,31 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,46 (s, 1H).

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

Intermedio 16 : Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

16.1 : 6-(1*H*-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 15 (etapa 15.1), reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico por el ácido pirazol-3-borónico.

Espectro de RMN ^1H (MeOD- d_4 , δ en ppm) : 8,89 (t, $J = 1,2, 2,4, 1\text{H}$), 8,45 (d, $J = 0,6, 1\text{H}$), 7,89 (d, $J = 9,0, 1\text{H}$), 7,76 (s ancho, 1H), 7,67 (d, $J = 9,5, 1\text{H}$), 6,77 (d, $J = 2,4, 1\text{H}$), 4,42 (q, $J = 7,1, 2\text{H}$), 1,43 (t, $J = 7,1, 3\text{H}$).

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

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

Se saponifican 128 mg de 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 113 mg de ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico.

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

Intermedio 17 : Ácido 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

17.1 : 6-(1*H*-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

10 Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 15 (etapa 15.1) reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico por el ácido-pirazol-4-borónico y calentando a 90 °C bajo microondas durante 37 minutos.

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

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

17.2 : Ácido 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

20 Se saponifican 128 mg de 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 60 mg de ácido 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico.

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

25 **Intermedio 18 : Ácido 6-(furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico**

18.1 : 6-(Furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 15 (etapa 15.1) reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico por el ácido furan-2-borónico.

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

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

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

Se saponifican 384 mg de 6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 256 mg de ácido 6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico.

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

10

Intermedio 19 : Ácido 6-(furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

19.1 : 6-(Furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 15 (etapa 15.1) reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico por el ácido furan-3-borónico.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,86 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,31 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

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

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

Se saponifican 384 mg de 6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 287 mg de ácido 6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico.

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

25

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

Intermedio 20 : Ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

20.1 : 6-(5-Formilfuran-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican a vacío 2 g de 6-yodo-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo, 1,42 g de ácido 5-formil-furan-2-borónico y 231 mg de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y se ponen en suspensión, bajo argón, en una mezcla desgasificada de 30 mL de dioxano y 9,4 mL de una disolución acuosa 2N de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se calienta 5 horas a 90 °C, se agita 16 horas a 20 °C y se concentra a sequedad. El resto se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (90/10), con acetato de etilo y con una mezcla (99/1) de acetato de etilo y metanol. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 884 mg de 6-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo.

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

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

20.2 : 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

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

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,98 (d, J = 3,3, 1H), 6,45 (d, J = 3,3, 1H), 5,30 (t, J = 5,3, 1H), 4,47 (d, J = 5,6, 2H), 4,32 (q; J = 7,1, 2H), 1,32 (t, J = 7,1, 3H).

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

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

Se saponifican 400 mg de 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 346 mg de ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en la forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,06 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,5, 1H),

7,82 (d, J = 9,5, 1H), 7,09 (d, J = 3,3, 1H), 6,49 (d, J = 3,2, 1H), 4,49 (s, 2H).

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

5 **Intermedio 21 : Ácido 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico**

21.1 : 6-(Tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo

Este producto se prepara en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 15 (etapa 15.1) reemplazando el ácido 1-(triisopropilsilil)-pirrol-3-borónico por el ácido tiofen-3-borónico (catalizador : dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio.

10 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,34 (d, J=7,1 Hz, 3H), 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=3,0, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H).

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

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

15 Se saponifican 310 mg de 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 250 mg de ácido 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico.

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

20

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

Intermedio 22 : Ácido 6-(oxazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico

22.1 : 6-(Oxazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo

Se desgasifican a vacío 1 g de 6-yodo-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo, 350 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 360 mg de cloruro de litio y se ponen en suspensión, bajo argón, en 15 mL de dioxano desgasificado. Después de añadir 5 g de 2-(tri-n-butilestannil)oxazol, la mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 3,5 horas, se enfría, se diluye y se agita con una mezcla de 100 mL de disolución acuosa 1M de fluoruro de potasio y 200 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con 200 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución salina concentrada, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto

25

30

se cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano (de 80/20 a 100/0). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 530 mg de 6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en la forma de un polvo amarillo.

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

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

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

10 Se saponifican 512 mg de 6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 365 mg de ácido 6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en la forma de un sólido blanco.

15 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,41 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 1,5, 9,5, 1H), 7,86 (d, J = 9,5, 1H), 7,48 (s, 1H).

Intermedio 23 : Ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

23.1 : 6-[Etoxi(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

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

25 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 9,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 4,33 (q, J = 7,1, 4H), 1,34 (t = 7,2, 6H).

Espectro de masas (APCI): m/z = 262 [M+H]⁺.

23.2 : 6-[Hidrazino(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

30 A una disolución de 625 mg de 6-[etoxi(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en 12 mL de etanol se añaden 0,2 mL de hidrato de hidrazina, gota a gota a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agita 2 horas, se añaden 73 µL de hidrato de hidrazina y se agita 2 horas más, dejando subir la temperatura a 25 °C. La mezcla de

reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida y se seca el resto para proporcionar 600 mg de 6-[hidrazino(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo, que se utiliza sin más purificación en la continuación de la síntesis.

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

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

23.3 : 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Una suspensión de 580 mg de 6-[hidrazino(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-
 10 2-carboxilato de etilo en 6 mL de ácido fórmico se calienta 20 horas a 85 °C. La mezcla de
 reacción se concentra a menos del 20 % de su volumen inicial y se diluye con 20 mL de
 agua. Se añade, a 0-5 °C, carbonato de sodio sólido hasta alcanzar un pH 8-9. El precipitado
 se filtra con succión y se purifica mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una
 mezcla de diclorometano y metanol (98/2) para proporcionar 320 mg de : 6-(1*H*-1,2,4-
 15 triazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 14,5-14,0 (s ancho, 1H), 9,25 (s,
 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s ancho, 1H), 7,94 (dd, $J = 9,5$, 1,5, 1H), 7,73 (d, $J = 9,5$, 1H), 4,33
 (q, $J = 7,0$, 2H), 1,33 (t = 7,0, 3H)

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

20 23.4 : Ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

Se saponifican 320 mg de 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-
 carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del
 intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 238 mg de ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-
 il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en la forma de un sólido blanco hueso.

25 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 14,5-14,2 (s ancho, 1H), 9,26 (s,
 1H), 8,66-8,62 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,73 (d, $J = 9,6$, 1H).

30 Intermedio 24 : Ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-
 carboxílico

24.1 : 6-[(Trimetilsilil)etnil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

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

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

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

24.2 : 6-Etinilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

A una disolución de 500 mg de 6-[(trimetilsilil)etinil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro, enfriada a 0 °C, se añaden gota a gota 1,58 mL de una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se añaden 5 mL de agua y se extrae 3 veces con 20 mL de diclorometano. El producto se purifica mediante cromatografía en sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexano (de 1/3 a 1/1). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 280 mg de 6-etinilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en la forma de un sólido amarillo.

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

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

24.3 : 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo

Se añaden 9,8 mg de yoduro cuproso a una disolución de 220 mg de 6-etinilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo y 0,21 mL de azidotrimetilsilano en 4 mL de una mezcla (9/1) de N,N-dimetilformamida y metanol. La mezcla de reacción se agita 2 horas a 100 °C, se enfría y se diluye con 4 mL de diclorometano, se filtra sobre alúmina y se concentra a sequedad. El resto se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y etanol (97/3). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen

y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 125 mg de : 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en la forma de un sólido blanco hueso.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 15,5-15,0 (s ancho, 1H), 9,14 (dd, $J = 1,1, 1,5$, 1H), 8,60 (d, $J = 0,5$, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,7, 9,5$, 1H), 7,75 (d, $J = 9,5$, 1H), 4,33 (q, $J = 7,1$, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$, 3H).

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

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

Se saponifican 125 mg de 6-(1*H*-1,2,3-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo en condiciones análogas a las descritas para la preparación del intermedio 11 (etapa 11.3) para proporcionar 72 mg de ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico en la forma de un sólido blanco.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 16,0-15,0 (s ancho, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 7,96 (dd, $J = 1,4, 9,5$, 1H), 7,80 (d, $J = 9,5$, 1H).

15 **Intermedio 25 : Hidrobromuro (1:1) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo**

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

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

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

Intermedio 26 : Ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico

30 A una disolución de 2,5 g de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en 50 mL de 1,2-dimetoxietano se añaden 2,14 mL de 3-bromo-2-oxo-propionato de etilo. La mezcla de reacción se agita 3,5 horas a 25 °C, se añaden 50 mL de

etanol y se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El resto se pone en suspensión en 100 mL de agua a 0 °C y se trata agitando vigorosamente con carbonato de sodio sólido hasta alcanzar un pH de 8-9. El precipitado se filtra con succión y se lava con 100 mL de agua a 0 °C y se disuelve en 150 mL de metanol. La disolución se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra y se seca en vacío para proporcionar 2,36 g de ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico en la forma de un sólido crema.

Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 8,82 (d, $J = 0,9$, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (s, 2H) 7,61 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,32 (m, 3H)

10 Espectro de masas (APCI): $m/z = 235$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

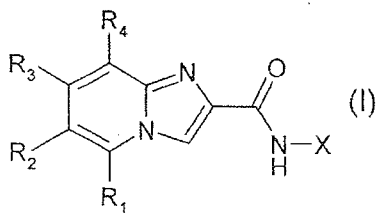
En esta tabla,

15 -la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base), «HCl» representa un compuesto en forma de hidrocloreuro, «TFA» representa un compuesto en forma de trifluoroacetato y la relación indicada entre paréntesis es la relación (ácido : base), el signo « - » significa que el compuesto se presenta en forma de base ;

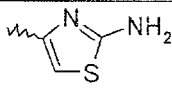
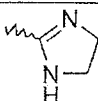
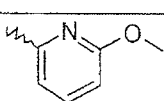
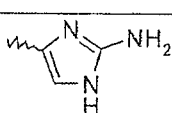
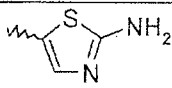
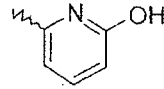
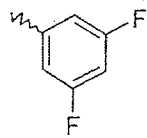
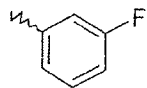
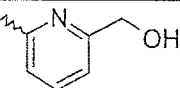
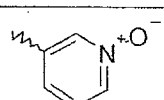
-« -CH $_3$ » significa metilo,

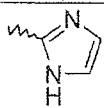
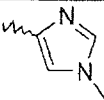
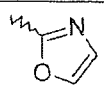
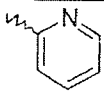
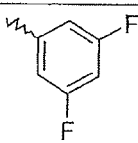
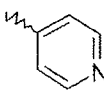
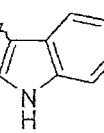
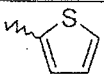
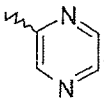
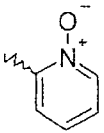
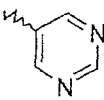
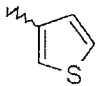
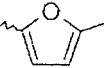
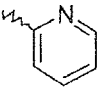
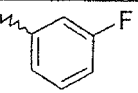
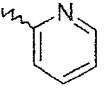
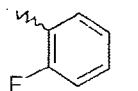
20

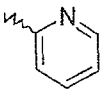
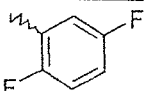
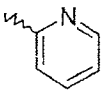
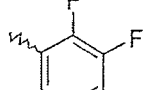
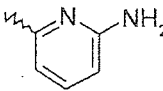
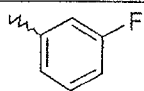
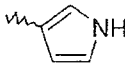
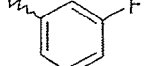
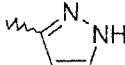
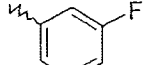
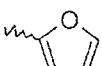
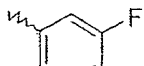
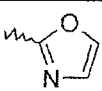
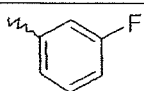
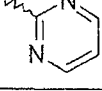
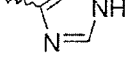
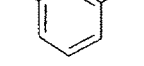
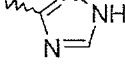
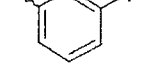
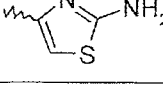
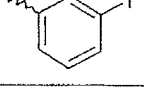
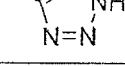
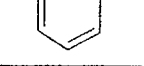
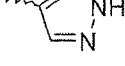
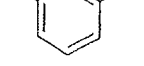
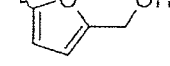
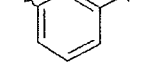
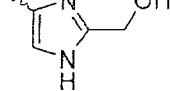
Tabla 1

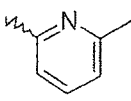
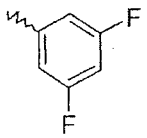
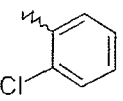
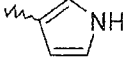
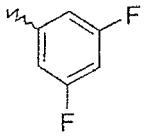
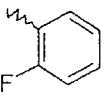
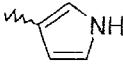
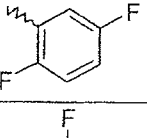
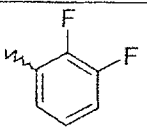
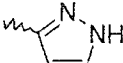
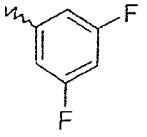
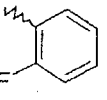
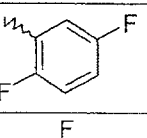
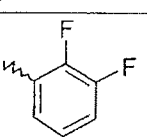
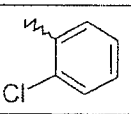
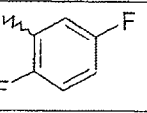
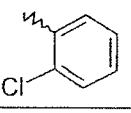


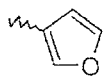
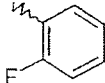
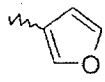
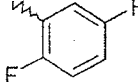
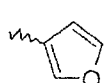
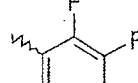
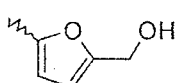
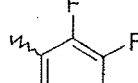
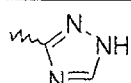
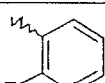
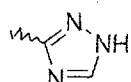
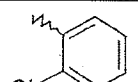
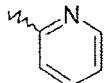
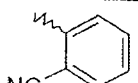
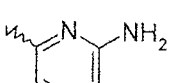
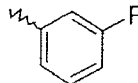
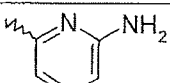
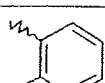
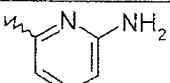
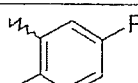
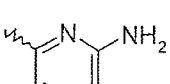
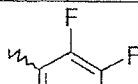
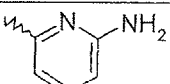
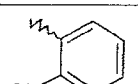
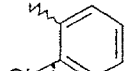
Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal	Método
1	H		H	H	Ph	-	ej 1
2	H		H	H	Ph	-	ej 2
3	H		H	H	Ph	-	ej 3
4	H		H	H	Ph	-	ej 4
5	H		H	H	Ph	HCl (1:1)	ej 5
6	H		H	H	Ph	HCl (1:1)	ej 6
7	H		H	H	Ph	HCl (1:1)	ej 7
8	H		H	H	Ph	-	ej 8
9	H		H	H	Ph	-	ej 9
10	H		H	H	Ph	-	ej 10
11	H		H	H	Ph	-	ej 11
12	H		H	H	Ph	-	ej 12
13	H		H	H	Ph	TFA (1:1)	ej 13

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal	Método
14	H		H	H	Ph	-	ej 14
15	H		H	H	Ph	-	ej 15
16	H		H	H	Ph	-	ej 16
17	H		H	H	Ph	HCl (1:1); HCl (2:1)	ej 17
18	H		H	H	Ph	-	ej 18
19	-CH ₃		H	H	Ph	-	ej 19
20	H		H	H	Ph	TFA (1:1)	ej 20
21	H		H	H	Ph	-	ej 21
22	H		H	H	Ph	-	ej 22
23	H		H	H	Ph	-	ej 23
24	H		H	H		-	ej 24
25	H		H	H		-	ej 25
26	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 3
27	H		H	H	Ph	HCl (1:1)	Análogo ej 5
28	H		H	H	Ph	HCl (1:1)	Análogo ej 5
29	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 8

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal	Método
30	H		H	H	Ph	TFA (1:1)	Análogo ej 9
31	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 7
32	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 3
33	H		H	H		-	Análogo ej 3
34	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 2
35	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 8
36	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 7
37	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 7
38	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 18
39	H		H	H	Ph	-	Análogo interm. 20 y 1
40	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 8
41	H		H	H	Ph	-	Análogo interm. 11 y 1
42	H		H	H		-	Análogo ej 25
43	H		H	H		-	Análogo ej 25

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal	Método
44	H		H	H		-	Análogo ej 25
45	H		H	H		-	Análogo ej 25
46	H		H	H		-	Análogo ej 25
47	H		H	H		-	Análogo ej 25
48	H		H	H		-	Análogo ej 25
49	H		H	H		-	Análogo ej 25
50	H		H	H		-	Análogo ej 25
51	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 18
52	H		H	H		-	Análogo ej 25
53	H		H	H		-	Análogo ej 25
54	H		H	H		-	Análogo ej 25
55	H		H	H		-	Análogo ej 25
56	H		H	H		-	Análogo ej 25
57	H		H	H		-	Análogo ej 25
58	H		H	H	Ph	-	Análogo ej 4

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal	Método
59	H		H	H		-	Análogo ej 25
60	H		H	H		-	Análogo ej 25
61	H		H	H		-	Análogo ej 25
62	H		H	H		-	Análogo ej 25
63	H		H	H		-	Análogo ej 25
64	H		H	H		-	Análogo ej 25
65	H		H	H		-	Análogo ej 25
66	H		H	H		-	Análogo ej 25
67	H		H	H		-	Análogo ej 25
68	H		H	H		-	Análogo ej 25
69	H		H	H		-	Análogo ej 25
70	H		H	H		-	Análogo ej 25
71	H		H	H		-	Análogo ej 25

Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal	Método
72	H		H	H		-	Análogo ej 25
73	H		H	H		-	Análogo ej 25
74	H		H	H		-	Análogo ej 25
75	H		H	H		-	Análogo ej 25
76	H		H	H		-	Análogo ej 25
77	H		H	H		-	Análogo ej 25
78	H		H	H		-	Análogo ej 25
79	H		H	H		-	Análogo ej 25
80	H		H	H		HCl (2:1)	Análogo ej 25
81	H		H	H		HCl (2:1)	Análogo ej 25
82	H		H	H		HCl (2:1)	Análogo ej 25
83	H		H	H		HCl (2:1)	Análogo ej 25
84	H		H	H		HCl (2:1)	Análogo ej 25
85	H		H	H		-	Análogo ej 25

250

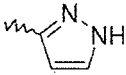
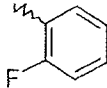
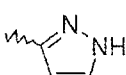
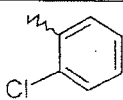
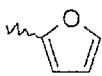
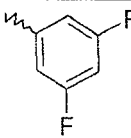
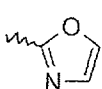
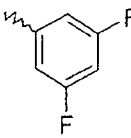
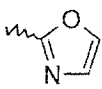
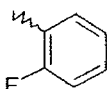
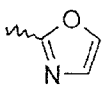
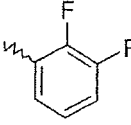
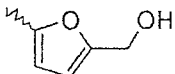
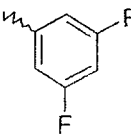
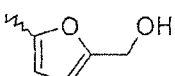
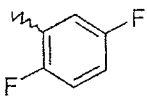
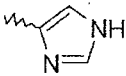
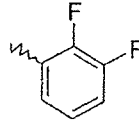
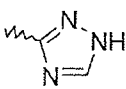
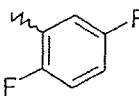
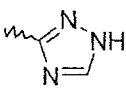
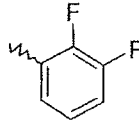
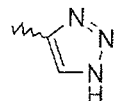
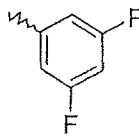
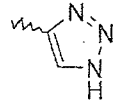
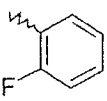
Ej	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	sal	Método
86	H		H	H		-	Análogo ej 25
87	H		H	H		-	Análogo ej 25
88	H		H	H		-	Análogo ej 25
89	H		H	H		-	Análogo ej 25
90	H		H	H		-	Análogo ej 25
91	H		H	H		-	Análogo ej 25
92	H		H	H		-	Análogo ej 25
93	H		H	H		-	Análogo ej 25
94	H		H	H		-	Análogo ej 25
95	H		H	H		-	Análogo ej 25
96	H		H	H		-	Análogo ej 25
97	H		H	H		-	Análogo ej 25
98	H		H	H		-	Análogo ej 25

Tabla 2

Ej	Caracterizaciones
1	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : de 3,97 a 4,14 (m, 4H), 5,87 (s, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 10,3 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 310 [M+H] ⁺ .
2	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t ancho, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (dd ancho, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H), de 7,76 a 7,83 (m, 2H), 7,91 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H), 8,16 (td, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H), 8,98 (m, 1H), 9,09 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 10,3 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 315 [M+H] ⁺ .
3	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,97 (dt, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,72 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,3 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 315 [M+H] ⁺ .
4	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,41 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,08 (s ancho, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 8,84 (s ancho, 1H), 9,10 (s ancho, 1H), 10,25 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345 [M+H] ⁺ ; m/z 389 [M+HCO ₂] ⁻ .
5	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,68 (s, 2H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (s ancho, 1H), 8,21 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,51 (s ancho, 1H), 10,45 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345 [M+H] ⁺ .
6	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,89 (d ancho, J=7,9 Hz, 1H), 7,11 (tt, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,62 (m muy extendido, 3H), 7,84 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,97 (m, 4H), 8,67 (s, 1H), 9,29 (t, J=1,1 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 330 [M+H] ⁺ .
7	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,09 (s ancho, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,84 (m extendido, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,3 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M+H] ⁺ .
8	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), de 7,81 a 7,92 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 13,05 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 [M+H] ⁺ , m/z 302 [M-H] ⁻ .
9	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 8,61 (s ancho, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,30 (s ancho, 1H), 10,25 (s, 1H), 14,0 (m muy extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 [M+H] ⁺ , m/z 303 [M-H] ⁻ .

Ej	Caracterizaciones
10	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,48 (s ancho, 1H), 6,89 (s ancho, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 10,15 (s ancho, 1H), 11,05 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 301 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
11	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,33 (s, 3H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,54 (s ancho, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,93 (s ancho, 1H), 10,2 (s, 1H), 11,95 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,99 (s ancho, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,69 (s ancho, 2H), 7,82 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 10,25 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,05 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,11 (s ancho, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 10,3 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,07 (s ancho, 1H), 10,25 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 10,2 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 334 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
16	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,64 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,68 (s ancho, 1H), 10,2 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17	Sal HCl (1:1) : Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,04 (s, 4H), 7,12 (dt, J=7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,82 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,95 (m, 3H), 8,76 (d, J=0,8 Hz, 1H), 9,47 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,89 (s ancho, 2H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,01 (s, 3H), 6,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,85 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,7 Hz, 2H), 8,11 (d ancho, J=9,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,40 (s ancho, 1H), 10,26 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 2,74 (s, 3H), 7,10 (tt, dd, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (t ancho, J=7,6 Hz, 2H), 7,45 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 7,89 - 8,00 (m, 3H), 8,53 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J=4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ej	Caracterizaciones
20	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,49 (m, 6H), 7,62 (dd, J=9,6, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,84 (d ancho, J=7,7 Hz, 2H), 8,49 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,84 (s ancho, 1H), 9,98 (s ancho, 1H), 12,51 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
21	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,09 (tt, J=7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (s ancho, 2H), 7,34 (t ancho, J=7,8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=9,5, 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d ancho, J=7,8 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 10,19 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 334 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
22	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,52 (d ancho, J=8,4 Hz, 1H), 6,99 (m extendido, 1H), 7,10 (t ancho, J=7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,66 (t ancho, J=8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,84 (d ancho, J=9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,7 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,16 (s ancho, 1H), 10,29 (s, 1H), 11,8 (m muy extendido, 1H).
23	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,8 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 10,26 (s, 1H), 15,3 (m muy extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 303 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
24	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,93 (tt, J=9,5, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,74 (dd, J=9,5, 2,4 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,74 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
25	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,92 (td, J=8,3, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J=1,4 Hz, 2H), 7,74 (ddd, J=8,3, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J=1,5 Hz, 1H), 7,88 (dt, J=12,3, 2,3 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=1,5, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,93 (t, J=1,4 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
26	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,68 (dd, J = 2,0 y 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,00 (s ancho, 1H), 10,3 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,69 (s, 2H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d ancho, 9,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,42 (s ancho, 1H), 10,35 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 6,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0 y 9,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,30 (d ancho, J = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,71 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 10,4 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z 329 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
29	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,11 (m extendido, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 13,05 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 302 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

ISS

Ej	Caracterizaciones
30	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,60 (s, 2H), de 7,83 a 7,95 (m, 4H), 8,70 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,3 (s, 1H) (signaux élargis). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 302 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
31	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 3,71 (s, 3H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,5 y 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,97 (s ancho, 1H), 10,2 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
32	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 10,3 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
33	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,94 (tt, J=9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J=7,2, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 3H), 7,92 - 8,05 (m, 2H), 8,12 (dd, J=9,6, 1,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J=4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 9,43 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
34	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t ancho, J = 8,0 Hz, 2H), de 7,77 a 7,87 (m, 4H), 7,91 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,71 (m, 2H), 9,22 (s ancho, 1H), 10,3 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
35	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (tt, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,13 - 7,26 (m, 2H), 7,35 (t ancho, J=7,7 Hz, 1H), 7,50 (d ancho, J=7,3 Hz, 1H), 7,71 (dt, J=9,5, 0,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,91 (d ancho, J=7,8 Hz, 2H), 8,00 (d ancho, J=7,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 10,21 (s, 1H), 11,50 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 351 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
36	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t ancho, J=7,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=5,4, 3,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,59 (dd, J=3,7, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J=5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,01 (s ancho, 1H), 10,25 (s, 1H).
37	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t ancho, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,91 (d ancho, J=7,8 Hz, 2H), 8,14 (dd, J=9,8, 1,9 Hz, 1H), 8,63 (s ancho, 1H), 8,68 (d ancho, J=2,7 Hz, 1H), 8,77 (dd, J=2,7, 1,5 Hz, 1H), 9,32 (d ancho, J=1,5 Hz, 1H), 9,51 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
38	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (tt, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (t ancho, J=7,7 Hz, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,71 (dd, J=9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,91 (d ancho, J=7,7 Hz, 2H), 8,42 (m, 1H), 8,61 (d, J=0,8 Hz, 1H), 9,36 (s ancho, 1H), 10,28 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
39	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t ancho, J=7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,82 (d ancho, J=9,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,8, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,7 Hz, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,18 (s ancho, 1H), 9,22 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), 10,30 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ej	Caracterizaciones
40	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,10 (t ancho, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,59 (dd, $J=5,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=5,1$, 2,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=9,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,99 (dd, $J=2,9$, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,05 (s ancho, 1H), 10,24 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 5,99 (dd, $J=7,0$, 3,6 Hz, 1H), 7,06 (t, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,09 (tt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,22 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
42	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,92 (m, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,89 (dt, $J=11,6$, 2,4 Hz, 1H), 7,96 (td, $J=7,8$, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dt, $J=7,8$, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,64 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,71 (ddd, $J=4,8$, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 9,43 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
43	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,16 - 7,38 (m, 3H), 7,43 (ddd, $J=7,5$, 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J=7,5$, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (d ancho, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,06 - 8,15 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,71 (d ancho, $J=4,7$ Hz, 1H), 9,43 (s ancho, 1H), 9,85 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
44	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,06 (m, 1H), 7,45 - 7,47 (m, 2H), 7,82 (d ancho, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,91 - 8,06 (m, 3H), 8,14 (dd, $J=9,8$, 1,7 Hz, 1H), 8,69 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,71 (d ancho, $J=5,4$ Hz, 1H), 9,43 (s ancho, 1H), 9,89 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
45	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,17 - 7,33 (m, 2H), 7,43 (ddd, $J=7,9$, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (m parcialmente enmascarado, 1H), 7,80 (dt, $J=9,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dt, $J=7,9$, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dt, $J=7,9$, 1,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, $J=9,6$, 1,8 Hz, 1H), 8,66 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,71 (ddd, $J=4,8$, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 9,43 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 10,09 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
46	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,07 (s ancho, 2H), 6,49 (dd, $J=8,3$, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (td ancho, $J=8,3$, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, $J=7,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (td, $J=8,3$, 6,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,3$, 7,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, $J=9,6$, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd ancho, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dt, $J=11,7$, 2,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=9,7$, 1,8 Hz, 1H), 8,62 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 9,19 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 10,52 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
47	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (td, $J=2,8$, 1,7 Hz, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 7,31 (dt, $J=2,8$, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, $J=8,3$, 6,8 Hz, 1H), 7,60 (dt, $J=9,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=9,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d ancho, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,88 (dt, $J=12,1$, 2,6 Hz, 1H), 8,42 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 10,45 (s ancho, 1H), 11,06 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
48	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,77 (s ancho, 1H), 6,92 (td, $J=8,5$, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (td, $J=8,3$, 6,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,78 (m, 2H), 7,84 - 7,92 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 9,09 (s ancho, 1H), 10,51 (s ancho, 1H), 13,05 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 320 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
49	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 6,85 - 6,97 (tdd, $J=8,5$, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=3,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,38 (td, $J=8,3$, 6,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 3H), 7,83 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (d, $J=11,9$, 2,5 Hz, 1H), 8,58 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 8,99 (t, $J=1,5$ Hz, 1H), 10,51 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

JS+

Ej	Caracterizaciones
50	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,92 (tdd, J=8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,5, 6,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J=8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (dt, J=9,5, 1,0 Hz, 1H), 7,88 (dt, J=12,0, 2,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=9,5, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,69 (d, J=1,0 Hz, 1H), 9,38 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 10,58 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 [M+H] ⁺ .
51	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,10 (tt, J=7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J=4,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,30 (dd, J=9,8, 1,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,96 (d, J=4,9 Hz, 2H), 9,69 (s ancho, 1H), 10,31 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 316 [M+H] ⁺ .
52	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,91 (tdd, J=8,3, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (td, J=8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,65 (dt, J=9,5, 0,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 3H), 7,81 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dt, J=11,7, 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J=0,9 Hz, 1H), 9,00 (dd, J=1,7, 0,9 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,28 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺ , m/z 320 [M-H] ⁻ .
53	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,92 (tdd, J=8,4, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 2H), 7,88 (ddt, J=12,1, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d ancho, J=9,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,71 (s ancho, 1H), 9,32 (s ancho, 1H), 10,54 (s ancho, 1H), 14,26 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 [M+H] ⁺ .
54	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,91 (tdd, J=8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,5, 6,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,82 (m, 4H), 7,86 (dt, J=12,0, 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,86 (s ancho, 1H), 8,90 (m extendido, 2H), 10,61 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 354 [M+H] ⁺ , m/z 352 [M-H] ⁻ .
55	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,92 (tdd, J=8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (td, J=8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,84 - 7,92 (m, 2H), 8,44 (m extendido, 1H), 8,60 (s ancho, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 10,53 (s ancho, 1H), 15,24 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 323 [M+H] ⁺ .
56	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,86 - 6,98 (tdd, J=8,4, 2,7, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (td, J=8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,78 (m, 3H), 7,88 (dt, J=11,8, 2,3 Hz, 1H), 7,99 (m extendido, 1H), 8,24 (m extendido, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,90 (t, J=1,4 Hz, 1H), 10,48 (s ancho, 1H), 13,07 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 322 [M+H] ⁺ , m/z 320 [M-H] ⁻ .
57	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,49 (d, J=5,5 Hz, 2H), 5,30 (t, J=5,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,91 (tdd, J=8,4, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,37 (td, J=8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,77 (m, 3H), 7,87 (ddd, J=12,1, 2,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,95 (t, J=1,4 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H). Espectro de masas (LC-MS-DAD-ELSD) : m/z 352 [M+H] ⁺ , m/z 350 [M-H] ⁻ .
58	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,53 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,37 - 5,47 (m, 1H), 7,09 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,78 (dd, J=9,5, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J=7,6 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,16 (s ancho, 1H), 12,15 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 332 [M+H] ⁺ , m/z 334 [M+H] ⁺ .
59	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,58 (s, 3H), 6,90 - 6,97 (m, 1H), 7,29 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,5 Hz, 3H), 7,79 - 7,87 (m, 2H), 8,10 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,37 (s ancho, 1H), 10,77 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 363 [M+H] ⁺ , m/z 365 [M+H] ⁺ .

Ej	Caracterizaciones
60	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,21 (td, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,59 (dd, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,92 - 8,07 (m, 2H), 8,14 (dd, $J=9,6$, 1,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, $J=8,3$, 1,6 Hz, 1H), 8,67 - 8,74 (m, 2H), 9,43 (s ancho, 1H), 9,96 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$
61	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,91 (tt, $J=9,2$, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,60 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=9,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 10,69 (s ancho, 1H), 11,06 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$
62	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,13 - 7,38 (m, 4H), 7,64 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,13 (td, $J=7,8$, 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 9,76 (s ancho, 1H), 11,05 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$
63	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J=10,4$, 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,65 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (ddd, $J=10,4$, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 9,81 (s ancho, 1H), 11,07 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$
64	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,64 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 9,98 (s ancho, 1H), 11,05 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$
65	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,76 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,93 (tt, $J=9,4$, 2,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,94 (m, 5H), 8,56 (s, 1H), 9,09 (s ancho, 1H), 10,74 (s ancho, 1H), 13,05 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
66	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,16 - 7,39 (m, 3H), 7,77 (m, 2H), 7,83 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,04 - 8,14 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 9,80 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$
67	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 6,97 - 7,13 (m, 2H), 7,40 (ddd, $J=10,5$, 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 2H), 7,83 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 8,01 (ddd, $J=10,3$, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 9,84 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
68	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,17 - 7,34 (m, 2H), 7,70 - 7,87 (m, 4H), 8,61 (s, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 10,04 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
69	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2$, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 8,36 (dd, $J=8,2$, 1,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,96 - 9,03 (s ancho, 1H), 9,92 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ej	Caracterizaciones
70	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,06 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J=10,4$, 9,1, 5,1 Hz, 1H), 7,46 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J=9,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,31 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,37 (s ancho, 1H), 9,91 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$
71	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,58 (dd, $J=8,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,29 - 8,34 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 9,95 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$
72	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,14 - 7,39 (m, 3H), 7,68 - 7,78 (m, 2H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 8,06 - 8,15 (m, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 9,80 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$
73	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,96 - 7,11 (m, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 2H), 7,79 - 7,85 (m, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 9,85 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
74	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,93 - 7,00 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,67 - 7,86 (m, 4H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 10,04 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
75	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,98 (dd, $J=1,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (td, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (td, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,37 (dd, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,93 (s ancho, 1H), 9,93 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$
76	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 4,49 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 5,30 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,73 - 7,83 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 8,94 (s ancho, 1H), 10,03 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$
77	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,14 - 7,40 (m, 3H), 7,82 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,03 - 8,15 (m, 1H), 8,63 (m ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,31 (s ancho, 1H), 9,84 (s ancho, 1H), 14,19 - 14,39 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$
78	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,17 - 7,24 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,58 (dd, $J=8,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=9,5$, 1,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, $J=8,2$, 1,4 Hz, 1H), 8,61 - 8,67 (m extendido, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,33 (s ancho, 1H), 9,95 (s ancho, 1H), 14,14 - 14,42 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$
79	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,72 - 7,83 (m, 2H), 7,87 (dd, $J=7,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,94 - 8,06 (m, 3H), 8,14 (dd, $J=9,8$, 1,7 Hz, 1H), 8,64 - 8,78 (m, 2H), 9,43 (s, 1H), 10,46 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
80	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,89 - 7,03 (m, 2H), 7,25 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,65 - 8,04 (m, 7H), 8,69 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,90 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ej	Caracterizaciones
81	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,88 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,16 - 7,40 (m, 4H), 7,6 (m extendido, 2H), 7,82 - 7,98 (m, 3H), 8,00 - 8,10 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,94 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$
82	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,89 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 1H), 7,22 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J=10,3$, 9,2, 5,0 Hz, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,84 - 8,02 (m, 4H), 8,69 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,96 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$
83	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,98 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,20 - 7,35 (m, 3H), 7,69 - 7,78 (m, 1H), 7,87 - 8,01 (m, 3H), 7,95 (m extendido, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,23 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$
84	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,89 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 7,59 (dd, $J=7,9$, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,83 - 7,98 (m, 3H), 8,32 (dd, $J=8,2$, 1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,01 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$
85	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,47 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,19 (td, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,41 (td, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J=9,5$, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,76 (s ancho, 1H), 9,91 (s ancho, 1H), 11,05 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$
86	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,77 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,15 - 7,41 (m, 3H), 7,70 - 7,95 (m, 3H), 8,10 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,08 (s ancho, 1H), 9,81 (s ancho, 1H), 13,04 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$
87	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,78 (s ancho, 1H), 7,20 (td, $J=8,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 1H), 7,58 (dd, $J=8,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,86 (s ancho, 1H), 7,91 (d ancho, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,0$, 1,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,09 (s ancho, 1H), 9,94 (s, 1H), 13,06 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$
88	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,66 (dd, $J=3,4$, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (tt, $J=9,4$, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,67 - 7,80 (m, 4H), 7,83 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 10,74 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
89	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 6,94 (tt, $J=9,5$, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,81 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,71 (s ancho, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 10,81 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$
90	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,16 - 7,39 (m, 3H), 7,46 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,31 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,37 (s ancho, 1H), 9,87 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$
91	Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 7,18 - 7,33 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,84 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), (señales anchas) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ej	Caracterizaciones
92	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,49 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,30 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,92 (tt, J=9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,83 (m, 4H), 8,64 (s, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 10,74 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 368 [M+H] ⁺ , m/z 370 [M+H] ⁺
93	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,48 (d, J=5,3 Hz, 2H), 5,30 (t, J=5,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,96 - 7,11 (m, 1H), 6,99 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,46 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,96 - 8,05 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 9,85 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 368 [M+H] ⁺ , m/z 370 [M+H] ⁺
94	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,65 - 7,72 (m, 2H), 7,75 - 7,86 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 10,27 - 11,48 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 338 [M+H] ⁺ , m/z 340 [M+H] ⁺
95	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,79 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,94 - 8,06 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,32 (s ancho, 1H), 9,89 (s ancho, 1H), 14,27 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
96	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, en ppm) : 7,20 - 7,30 (m, 2H) 7,73 - 7,82 (m, 2H) 8,00 (dd, J=9,5, 1,7 Hz 1H) 8,71 (s, 2H) 9,32 (s ancho, 1H) 10,08 (s ancho, 1H) 14,25 (s ancho, 1H) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
97	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 6,93 (tt, J=9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,82 (m, 3H), 7,88 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,43 (m extendido, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,21 (s ancho, 1H), 10,76 (s ancho, 1H), 15,31 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
98	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,15 - 7,41 (m, 3H), 7,81 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,43 (m extendido, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 9,82 (s ancho, 1H), 15,31 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 321 [M+H] ⁺ , m/z 323 [M+H] ⁺
99	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,82 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,43 (m extendido, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 9,88 (s ancho, 1H), 15,31 (m extendido, 1H). Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 339 [M+H] ⁺ , m/z 341 [M+H] ⁺
100	Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,20 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,77 - 7,97 (m, 2H), 8,31 - 8,51 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 15,33 (m extendido, 1H), (señales anchas) Espectro de masas (LC-MS-ES+/-) : m/z 337 [M+H] ⁺ , m/z 339 [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 Nurrl y que está transfectada de manera estable con el elemento de respuesta que une NOT (NBRE) acoplado con el gen informador luciferasa. Las CE₅₀ están comprendidas entre 0,01 y 1.000 nM. Los ensayos se

han realizado según el modo de operación descrito más adelante.

La línea celular Neuro-2A proviene de un proveedor comercial habitual (ATCC). El clon Neuro-2A ha sido obtenido a partir de un tumor espontáneo proveniente de una cepa de ratón A albino por R.J Klebe et al. Esta línea Neuro-2A se transfecta a continuación de manera estable con 8NBRE-luciferasa. Las células N2A-8NBRE se cultivan hasta la confluencia en frascos de cultivo de 75 cm² que contienen DMEM enriquecido con 10% 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 al 0,25% durante 30 segundos, después se vuelven a poner en suspensión en DMEM sin rojo de fenol, que contiene 4,5 g/L de glucosa, 10% de suero deslipidado Hyclone y se depositan en placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente. Las células se depositan a razón de 60.000 por pocillo en 75 µL durante 24 horas antes de la adición de los productos. Los productos se aplican en 25 µL y se incuban 24 horas adicionales. El día de la determinación, se añade a cada pocillo un volumen equivalente (100 µL) de Steadylite, y se espera a continuación 30 minutos para obtener una lisis completa de las células y la producción máxima de la señal. Las placas se miden en un contador de luminiscencia para microplacas después de sellarlas con una película adhesiva. Los productos se preparan en forma de disolución madre a 10⁻²M y se diluyen en 100% de DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en medio de cultivo antes de la incubación con las células que contienen así 0,625% final de DMSO.

Por ejemplo, los compuestos n° 3, 17, 24, 29, 45 y 53 mostraron una CE₅₀ respectivamente de 0,9 nM, 26,8 nM, 0,9 nM, 1,1 nM, 1,2 nM y 0,4 nM.

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

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

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

Estos medicamentos encuentran su utilización en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, taupatías (ej. parálisis progresiva supranuclear,

demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick); traumatismos cerebrales como isquemia y traumatismos craneales y epilepsia ; enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad ; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central como esclerosis en placa, encefalitis, mielitis y encefalomiелitis y otras enfermedades inflamatorias como 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 diabetes de tipo 1, lupus, esclerodermias, Síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmunomediadas; osteoporosis; cánceres.

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

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

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

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

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

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por ruta

oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes.

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

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

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

15

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones más altas o más bajas ; dichas 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.

20

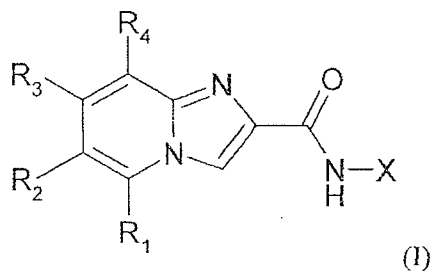
La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

25

Se entiende que el conjunto de objetos de la invención definidos anteriormente, principalmente medicamentos, composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento, abarca igualmente más particularmente los subconjuntos de compuestos definidos anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I) :



5 en la que :

X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NRaRb, ciano, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, estando los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de 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, hidroxilo, amino o grupo alcoxi(C₁-C₆) ;

15 R₂ representa un grupo heterocíclico aromático, insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆), halógeno, ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀ cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)alcoxi(C₁-C₆), un grupo alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o varios hidroxilo o NRaRb, un grupo óxido ;

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

25 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 ;

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

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

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

con la excepción de *N*-(4-bromofenil)-6-(1-metil-2-piperidinil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida;

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

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

X representa un grupo fenilo y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano;

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

15

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

R₂ representa un grupo pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina,
20 piracina, piridacina, triacina, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos o grupos siguientes: hidroxí, alcoxi(C₁-C₆), óxido, halógeno -NRaRb, alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxí,

Ra y Rb son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆);
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

25

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

R₂ representa un grupo indol, isoindol, bencimidazol, indazol, indolicina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, pirrolopiridina,
30 imidazopiridina, pirazolopiridina, triazolopiridina, tetrazolopiridina, pirrolopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, tetrazolopirimidina, pirrolopiracina, imidazopiracina, pirazolopiracina, triazolopiracina, tetrazolopiracina, pirrolopiridacina, imidazopiridacina, pirazolopiridacina, triazolopiridacina, tetrazolopiridacina, pirrolotriacina, imidazotriacina, pirazolotriacina, triazolotriacina,

tetrazolotriacina, furopiridina, fuopirimidina, fuopiracina, fuopiridacina, furotriacina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopiracina, oxazolopiridacina, oxazolotriacina, isoxazolopiridina, isoxazolopirimidina, isoxazolopiracina, isoxazolopiridacina, isoxazolotriacina, oxadiazolopiridina, oxadiazolopirimidina, oxadiazolopiracina, oxadiazolopiridacina, oxadiazolotriacina, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxadiazol, tienopiridina, tienopirimidina, tienopiracina, tienopiridacina, tienotriacina, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopiracina, tiazolopiridacina, tiazolotriacina, isotiazolopiridina, isotiazolopirimidina, isotiazolopiracina, isotiazolopiridacina, isotiazolotriacina, tiadiazolopiridina, tiadiazolopirimidina, tiadiazolopiracina, tiadiazolopiridacina, tiadiazolotriacina, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos o grupos siguientes : hidroxí, alcoxi(C₁-C₆), óxido, halógeno -NRaRb, alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxí,

Ra y Rb son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆);
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque :

R₂ representa un grupo dioxolano, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirrol, furano, oxazol, indol, imidazolina, tiofeno, piracina, pirimidina, tiazol sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos o grupos siguientes : hidroxí, alcoxi(C₁-C₆), óxido, halógeno -NRaRb, alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxí,

Ra y Rb son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆),
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

6. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);

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

7. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados por que R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno ;
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

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

X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor, de cloro o con un grupo ciano ;

5 R_2 representa un grupo dioxolano, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirrol, furano, oxazol, indol, imidazolina, tiofeno, piracina, pirimidina, tiazol, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos hidroxil, metilo, hidroximetilo, metoxi, halógeno, NH_2 , alquilo(C_1-C_6), óxido,

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ;

10 R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno ;

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

9. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque se eligen entre :

- 6-(1,3-Dioxolan-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[5-(Hidroximetil)piridin-3-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[4-(Hidroximetil)piridin-2-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreto (1:1)
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreto (1:1)
- 6-(1*H*-Imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreto (1:1)
- *N*-Fenil-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(3-Furil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-Imidazol-1-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- 6-(Oxazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreto (1:1)

- 6-(6-Metoxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 5-Metil-*N*-fenil-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su trifluoroacetato (1:1)
- 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-Hidroxipiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Furil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[6-(Hidroximetil)piridin-2-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- 6-(1-Oxidopiridin-3-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su hidrocloreuro (1:1)
- *N*-Fenil-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-Imidazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida, hidrocloreuro (1:1)
- 6-(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(Oxazol-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1*H*-Indol-3-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(piracin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(1-Óxidopiridin-2-il)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(tien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(5-Fluoro-2-furil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-Fenil-6-(pirimidin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-*N*-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3-Fluorofenil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-[2-(Hidroximetil)-1*H*-imidazol-4-il]-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(6-metilpiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Cianofenil)-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(2,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su

dihidrocloruro

- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(2,3-difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
- 6-(6-Aminopiridin-2-il)-*N*-(2-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida y su dihidrocloruro
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(oxazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,3-Difluorofenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(3,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Fluorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2,5-Difluorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- *N*-(2-Clorofenil)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida ;
y sus sales de adición a un ácido.

10. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente.

5

11. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal aceptable farmacéuticamente de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

10

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

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los traumatismos cerebrales y la epilepsia.

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

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

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

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

18. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, taupatías, esclerosis en placa.

25 19. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 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.

30 20. Compuestos

6-Bromo-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

6-Yodo-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-Fenil-6-ciano-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

6-Trimetilestannil-N-fenilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

- N-fenil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
y su hidrobromuro (1:1)
Hidrocloreuro (1:1) del ácido 2-fenilcarbamoil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico
N-fenil-6-vinilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 5 6-Formil-N-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
6-(2-Bromo-acetil)-N-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
6-(1-Etoxivinil)-N-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
N-(3,5-difluorofenil)-6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida
- 10 Ácido 6-(6-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-
carboxílico
6-(6-Aminopiridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
6-(6-((1,1-Dimetiletoxi)carbonil)amino)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato
de etilo
6-(6-bis((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato
- 15 de etilo
Ácido 6-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
(6-Piridin-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
Ácido 6-(1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
6-(1-Trifenilmetil-1*H*-imidazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- 20 Ácido 6-(2-((1,1-dimetiletoxi)carbonil)amino)-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-
carboxílico
6-(2-((1,1-Dimetiletoxi)carbonil)amino)-tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de
etilo
Ácido 6-(1*H*-pirrol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico y su hidrocloreuro (1:1)
- 25 6-[1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrol-3-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
Ácido 6-(1*H*-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
6-(1*H*-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
Ácido 6-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
6-(1*H*-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- 30 Ácido 6-(furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
6-(Furan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
Ácido 6-(furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
6-(Furan-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
Ácido 6-[5-(hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico

- 6-(5-Formilfuran-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- 6-[5-(Hidroximetil)furan-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- Ácido 6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
- 6-(Tiofen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- 5 Ácido 6-(oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
- 6-(Oxazol-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- Ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
- 6-[Etoxi(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- 6-[Hidrazino(imino)metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- 10 6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- Ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
- 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxilato de etilo
- Ácido 6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico
- Hidrobromuro (1:1) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-
- 15 2-carboxilato de etilo
- Ácido 2-etoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico.

- 21. Utilización de los compuestos según la reivindicación 20, para la preparación de compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido en cualquiera de
- 20 las reivindicaciones 1 a 9.

175

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 C07F5/04 C07F7/08 A61P29/00 A61P19/10 A61P35/00 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P C07F Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ENGUEHARD-GUEIFFIER, CECILE ET AL: "Convenient synthesis of alkenyl-, alkynyl-, and allenyl-substituted imidazo[1,2-a]pyridines via palladium-catalyzed cross-coupling reactions" HELVETICA CHIMICA ACTA , 90(12), 2349-2367 CODEN: HCACAV; ISSN: 0018-019X, vol. 90, 2007, XP002496753 tableau 3, composé 12; tableau 6, composé 5c ----- -/--	20
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 décembre 2009		Date of mailing of the international search report 13/01/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rufet, Jacques

176.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001836

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 CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IVASHCHENKO, ALEXANDER VASILIEVICH ET AL: "A preparation of combinatorial library of 2-substituted piperidine derivatives" XP002496762 retrieved from STN Database accession no. 2004:1037092 RN: 797785-86-5 abstract & WO 2004/103991 A1 (CHEMICAL DIVERSITY RESEARCH INSTITUTE, LTD., RUSSIA) 2 December 2004 (2004-12-02)	1
A	FR 2 638 161 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 27 April 1990 (1990-04-27) page 24; claims 1,13,14	1,10,11, 15
A	WO 2004/050659 A (LILLY CO ELI [US]; BEIGHT DOUGLAS WADE [US]; BURKHOLDER TIMOTHY PAUL []) 17 June 2004 (2004-06-17) claims 1,7,9-12; examples 40,43-45	1,10,11, 17
A	EP 0 436 831 A (SEARLE & CO [US]) 17 July 1991 (1991-07-17) claims 1,10,11,41	1,10-13, 20
P,A	FR 2 903 107 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 4 January 2008 (2008-01-04) the whole document	1-21

177

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001836

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004103991	A1	02-12-2004	NONE	
FR 2638161	A	27-04-1990	NONE	
WO 2004050659	A	17-06-2004	AU 2003290734 A1 EP 1567527 A1 US 2006058295 A1	23-06-2004 31-08-2005 16-03-2006
EP 0436831	A	17-07-1991	CA 2031451 A1 IE 904346 A1 JP 5502229 T PT 96069 A WO 9108211 A1	05-06-1991 05-06-1991 22-04-1993 30-09-1991 13-06-1991
FR 2903107	A	04-01-2008	AU 2007271008 A1 CA 2655713 A1 CN 101484453 A EP 2041133 A1 WO 2008003856 A1 KR 20090024776 A US 2009149441 A1	10-01-2008 10-01-2008 15-07-2009 01-04-2009 10-01-2008 09-03-2009 11-06-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001836

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D471/04 A61K31/437 C07F5/04 C07F7/08 A61P29/00
A61P19/10 A61P35/00 A61P9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K A61P C07F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	ENGUEHARD-GUEIFFIER, CECILE ET AL: "Convenient synthesis of alkenyl-, alkynyl-, and allenyl-substituted imidazo[1,2-a]pyridines via palladium-catalyzed cross-coupling reactions" HELVETICA CHIMICA ACTA, 90(12), 2349-2367 CODEN: HCACAV; ISSN: 0018-019X, vol. 90, 2007, XP002496753 tableau 3, composé 12; tableau 6, composé -5c ----- -/--	20

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 décembre 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/01/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Rufet, Jacques

179

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001836

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 CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IVASHCHENKO, ALEXANDER VASILIEVICH ET AL: "A preparation of combinatorial library of 2-substituted piperidine derivatives" XP002496762 extrait de STN Database accession no. 2004:1037092 RN: 797785-86-5 abrégé & WO 2004/103991 A1 (CHEMICAL DIVERSITY RESEARCH INSTITUTE, LTD., RUSSIA) 2 décembre 2004 (2004-12-02) -----	1
A	FR 2 638 161 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 27 avril 1990 (1990-04-27) page 24; revendications 1,13,14 -----	1,10,11, 15
A	WO 2004/050659 A (LILLY CO ELI [US]; BEIGHT DOUGLAS WADE [US]; BURKHOLDER TIMOTHY PAUL []) 17 juin 2004 (2004-06-17) revendications 1,7,9-12; exemples 40,43-45 -----	1,10,11, 17
A	EP 0 436 831 A (SEARLE & CO [US]) 17 juillet 1991 (1991-07-17) revendications 1,10,11,41 -----	1,10-13, 20
P,A	FR 2 903 107 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 4 janvier 2008 (2008-01-04) le document en entier -----	1-21

180

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

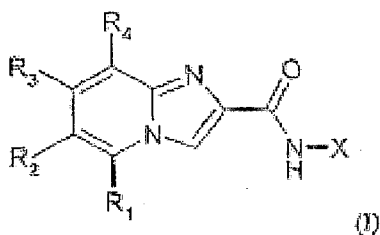
Demande internationale n°
PCT/FR2008/001836

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004103991	-A1	02-12-2004	AUCUN	
FR 2638161	A	27-04-1990	AUCUN	
WO 2004050659	A	17-06-2004	AU 2003290734 A1 EP 1567527 A1 US 2006058295 A1	23-06-2004 31-08-2005 16-03-2006
EP 0436831	A	17-07-1991	CA 2031451 A1 IE 904346 A1 JP 5502229 T PT 96069 A WO 9108211 A1	05-06-1991 05-06-1991 22-04-1993 30-09-1991 13-06-1991
FR 2903107	A	04-01-2008	AU 2007271008 A1 CA 2655713 A1 CN 101484453 A EP 2041133 A1 WO 2008003856 A1 KR 20090024776 A US 2009149441 A1	10-01-2008 10-01-2008 15-07-2009 01-04-2009 10-01-2008 09-03-2009 11-06-2009

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 471/004	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0800005	(32) Fecha 02/01/2008	(33) País FR
		(72) Inventor(es) JEAN-FRANÇOIS PEYRONEL	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/08/2010		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03/09/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 31/12/2008		N° publicación: WO 2009/106750 A3	
No. de solicitud PCT/FR2008/001836			
(54) Título: DERIVADOS 6-HETEROCÍCLICO-IMIDAZO[1,2-α]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA			

Reivindicación(es):

1. Compuestos de formula (I) :



en la que :

X representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes:

halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NRaRb, ciano, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, estando los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) sustituidos opcionalmente con uno 10 o varios átomos de 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, hidroxil, amino o grupo alcoxi(C₁-C₆);

R₂ representa un grupo heterocíclico aromático, insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes:

hidroxil, alcoxi(C₁-C₆), halógeno, ciano, NRaRb, -CO-R₅, -CO-NR₆R₇, -CO-O-R₈, -NR₉-CO-R₁₀ cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₆),

un grupo alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o varios hidroxil o NRaRb, un grupo óxido ;

R₃; representa un átomo de hidrógeno, u11 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 u11 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);

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

con la excepción de N-(4-bromofenil)-6-(1-metil-2-piperidinil)imidazo[1,2- α]piridina-2-carboxamida ;

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

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

X representa un grupo fenilo y sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano; en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

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

R₂ representa un grupo pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos o grupos siguientes : hidroxil, alcoxi(C₁-C₆), óxido, halógeno -NRaRb, alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con un grupo hidroxil,

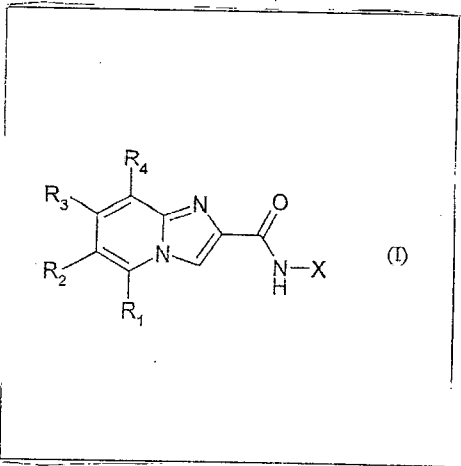
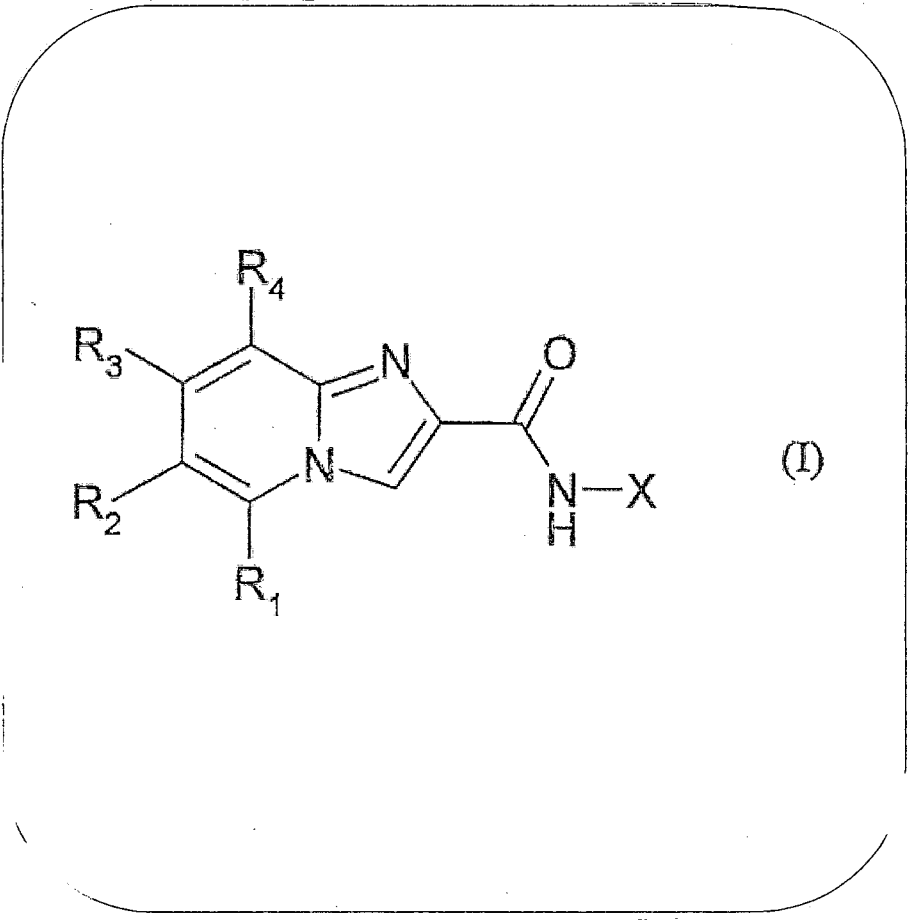
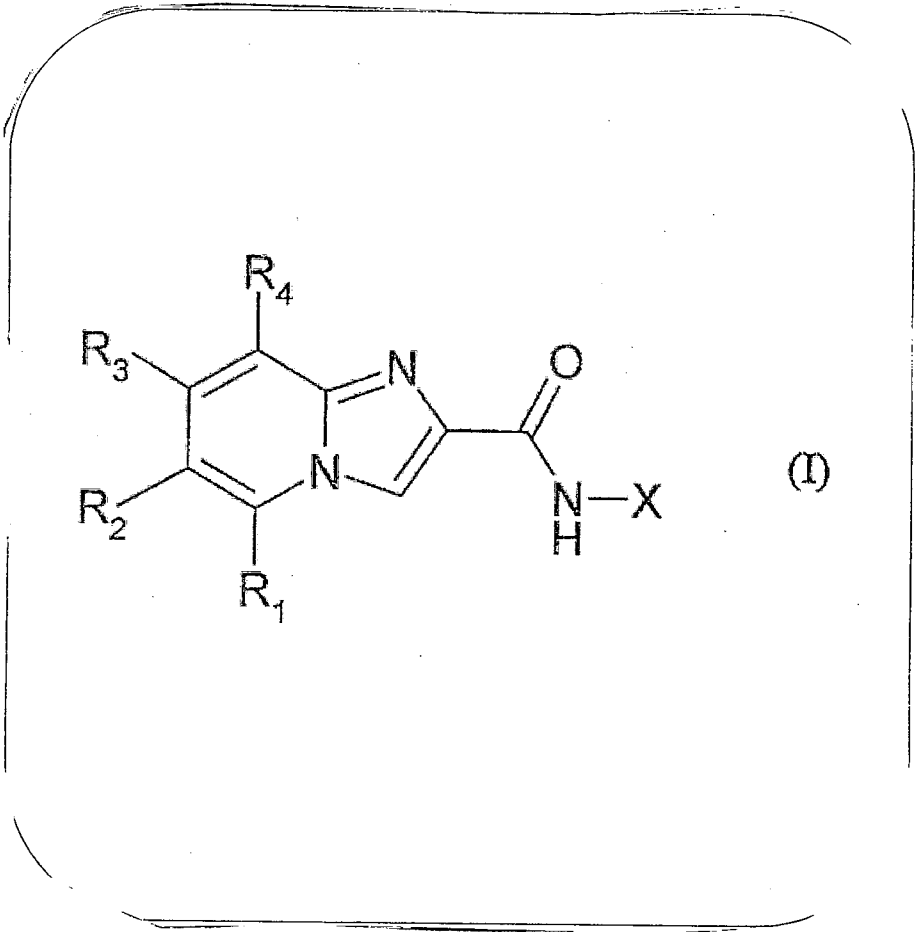
Ra y Rb son, independientemente el uno del otro, hidrógeno; alquilo(C₁-C₆);

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

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

R₂ representa un grupo indol, isoindol, bencimidazol , indazol, indolicina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno.

pirrolopiridina,	imidazopiridina,
pirazolopiridina,	tetrazolopiridina,
pirrolopirimidina,	pirazolopirimidina,
triazolopirimidina,	pirazolopiracina,
imidazopiracina,	triazolopiracina,
tetrazolopiracina,	



2 2 9 7 5

3 0 JUL. 2007

4. PRUEBAS

El reclamante aportó pruebas que reposan a folios 5-7 del trámite.

La investigada aportó pruebas documentales que obran al expediente a folios 18 a 26.

5. ANÁLISIS DEL CASO

En el presente asunto, manifiesta el reclamante que efectuó una compra a través de descuento mediante su tarjeta de crédito, debido a que le habían ofrecido un producto de alta tecnología y al momento de recibirlo, le fue entregado un kit, compuesto por diccionario de Colombia y un curso de inglés por valor de (\$336.000.00), con el cual se siente conforme. Debido a lo anterior, solicita a esta Entidad la colaboración para devolver el producto adquirido y el reintegro del dinero a su cuenta.

Por su lado, la investigada expresa que el reclamante sabía perfectamente que estaba adquiriendo, toda vez que las vendedoras a través del telemarketing comunican cuales son los productos que comercializan y confirman todos los datos acerca del bien vendido y de las condiciones de pago, aludiendo que si realmente el petente no hubiera querido realizar la transacción, había tenido tiempo de desistir de dicha compra, pero no lo hizo.

Sin embargo, la sociedad investigada manifiesta su voluntad de solucionar el inconveniente al reclamante y como su costumbre es tener clientes satisfechos, solicitó al Banco Davivienda la anulación de la transacción y el reintegro del dinero al señor RODRIGO ANDRES ARCE SANCHEZ, para lo cual aporta fotocopia simple del documento en el consta la solicitud al Banco. Vale la pena resaltar que pese a que a folio 20 del expediente aparece el documento aludido, éste no tiene firma ni sello de aprobado por la entidad bancaria, de lo cual no se puede colegir que efectivamente se haya consumado la devolución de dinero al petente, es decir, no tenemos la certeza sobre la veracidad de la información suministrada por la sociedad investigada.

En esa medida, es de resaltar que le correspondía a la sociedad investigada desvirtuar en debida forma las afirmaciones realizadas por el reclamante o demostrar alguna de las causales de exoneración contempladas en el artículo 26 del decreto 3466 de 1982, pues es ella quien tiene la carga de la prueba si tenemos en cuenta que en materia de consumidor, dicha carga se invierte. Para el presente asunto es necesario considerar el principio de la inversión de la carga de la prueba en materia de protección del consumidor, tal como lo ha reiterado la Jurisprudencia Constitucional:

"La posición del consumidor no le permite conocer en detalle el proceso de producción, más aun si éste se desarrolla en condiciones técnicas que solamente son del dominio del empresario industrial. La ley, por lo tanto, desconoce las circunstancias de inferioridad del consumidor cuando, en estos supuestos, exige a la persona perjudicada con un

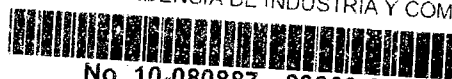
183

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 34,532
FECHA : MAYO 4 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-080887-00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:20:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 184

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534520	03/05/2010	61,670,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	93 TASA ANUAL MANTENIMIENTO MODELO D	174,000.00
		TOTAL :	\$ 174,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ob 14775-841-102-5

184

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,719
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-060887- -00000-0000

Fecha: 2010-07-02 17:20:07 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 184

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534531	31/03/2010	95,531,000.00

***** CONCEPTO *****

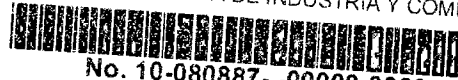
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** CANCELACION REGISTRO MARCARIO POR
		TOTAL :	\$ 667,000.00

SON: SEISCIENTOS SESENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-891-132-5



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U.

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá D.C.,
2020



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

REFERENCIA	Radicación No.	10 080887
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001836
	Fecha inicio fase nacional	02/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

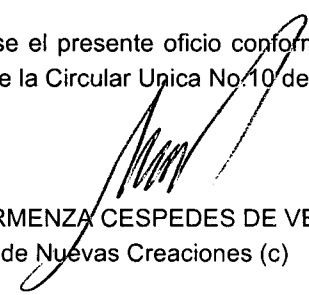
111198

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)

03 SET. 2010

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