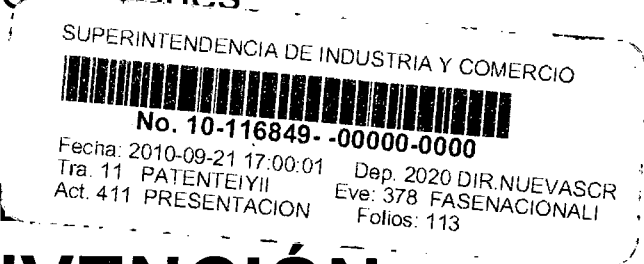
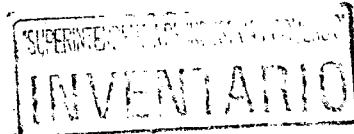


Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCION

**10-116849**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS POLISUSTITUIDOS DE 2-ARIL-6-FENIL-

IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION

EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-116849- -00000-0000

Fecha: 2010-09-21 17:00:01 Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE  
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**  
Sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France,  
75013 París,  
FranciaDomicilio: París,  
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: [clientes@cavelier.com](mailto: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. **Antonio ALMARIO GARCIA**c/o Sanofi Aventis,  
Département Brevets,  
174 Avenue de France,  
75013 París,  
Francia3 **Yannick EVANNO**c/o Sanofi Aventis,  
Département Brevets,  
174 Avenue de France,  
75013 París,  
Francia5. **André MALANDA**c/o Sanofi Aventis,  
Département Brevets,  
174 Avenue de France,  
75013 París,  
Francia2. **Danielle DE PERETTI**c/o Sanofi Aventis,  
Département Brevets,  
174 Avenue de France,  
75013 París,  
Francia4. **Patrick LARDENOIS**c/o Sanofi Aventis,  
Département Brevets,  
174 Avenue de France,  
75013 París,  
Francia6. **Natalie RAKOTOARISOA**c/o Sanofi Aventis,  
Département Brevets,  
174 Avenue de France,  
75013 París,  
Francia

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/000302Fecha: 20 de marzo de 2009Publicación Internacional No. WO 2009/144394 A1Fecha: 3 de diciembre de 2009

6

**Título (54)****DERIVADOS POLISUSTITUIDOS DE 2-ARIL-6-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS, SU  
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA**

7

**Clasificación Internacional (51)** C07D 213/028A 61 K 31/437A 61 P 35/00, A 61 P 25/00

2

|              |                                                                    |                     |                     |                          |
|--------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| <div>8</div> | <b>Prioridad</b>                                                   | (33) País de Origen | (32) Fecha          | (31) Número de Solicitud |
|              | SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | FR                  | 21 de marzo de 2008 | 0801581                  |

9

Comprobante de pago No.: 10-75,706

Comprobante de pago No.: 10-75,772

Fecha: 13 de septiembre de 2010

Fecha: 13 de septiembre de 2010

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.

☒ Comprobante de pago por 16 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$416.000.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.

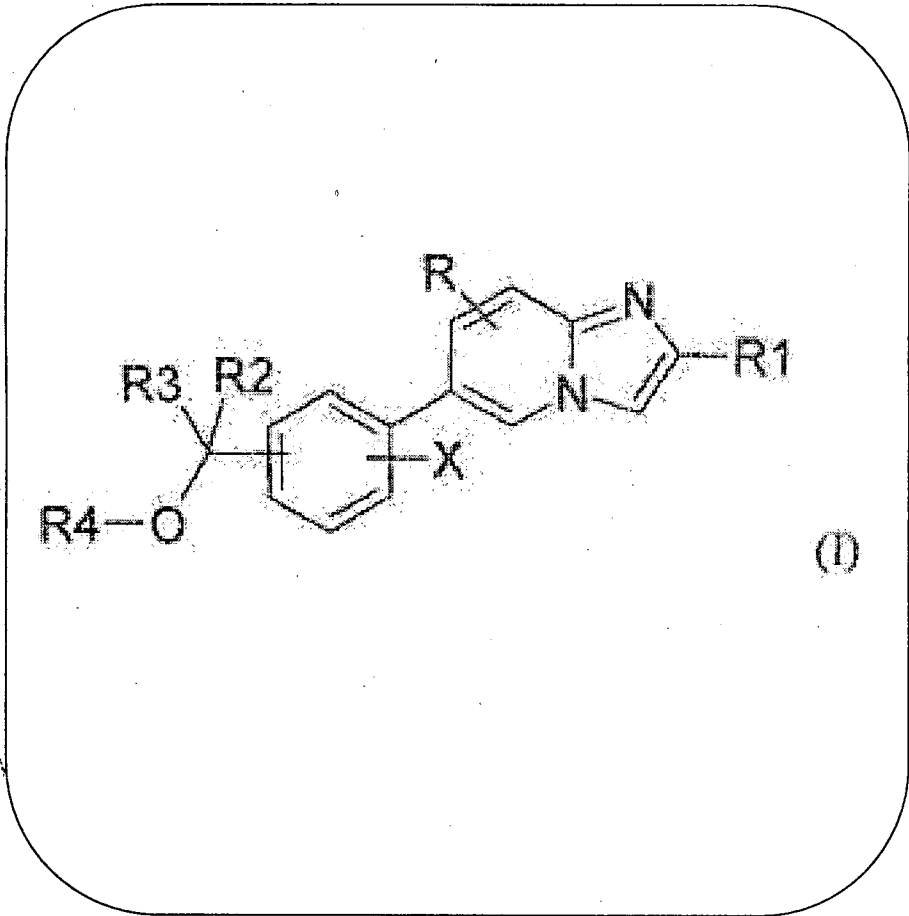
☒ Arte final 12x12

☐ 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 PAEZ

FIRMA: *LUZ CLEMENCIA DE PAEZ*  
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/144394 A1

Descripción:

Páginas 33 en el idioma original

Páginas 33 en español

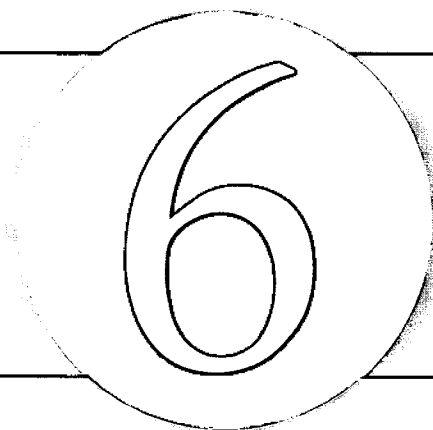
Reivindicaciones: Número (s) 26

Figuras: Número (s)

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

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

# Notaría Sexta



DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 11

DE LA ESCRITURA NUMERO:  
FECHA: 26/Julio/2010

388701

ACTO O CONTRATO:  
PODER ESPECIAL  
OTORGANTES:  
CAVELIER ABOGADOS  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO  
DE GESTION  
DE LA CALIDAD  
CERTIFICADO SC 3980-1  
PRESTACION DEL  
SERVICIO PUBLICO  
NOTARIAL  
ISO 9001:2000  
NTC-ISO 9001:2000



**AMPARO QUINTERO ARTURO**

NOTARIA SEXTA

**CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41**  
**Correo Electrónico: [notaria6debgta@etb.net.co](mailto:notaria6debgta@etb.net.co)**



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -  
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - - -  
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - - -  
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - - -  
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL  
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3 ✓

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LOPEZ C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO  
QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - - de este Círculo  
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes  
términos: -----

Compareció: con minuta escrita la señora ADRIANA ZAPATA GIRALDO, mayor  
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía  
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad  
denominada CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,  
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que SANOFI-AVENTIS, sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia,  
designó a CAVELIER ABOGADOS como su representante para la Propiedad  
Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en  
la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de CAVELIER  
ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por SANOFI-AVENTIS,  
confiere poder a los abogados LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, T.P.A. No. 23.555,  
identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, NIDIA



**OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo 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, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, 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, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

**CUARTO:** Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

**QUINTO:** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**



\*01\*



\* 9 4 7 1 9 8 3 7 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

\* \* \* \* \*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS  
N.I.T. : 860041367-3  
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO ( CUNDINAMARCA )..

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.983-NO. 128.337

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

26 JUL. 2010

MPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA



|            |               |                 |                   |         |
|------------|---------------|-----------------|-------------------|---------|
| 7.710      | 10-X-1.984    | 6A. BTA.        | 15-XI-1.984-NO.   | 1.559   |
| 7.305      | 21-X-1.985    | 6A. BTA.        | 18-XI-1.985-NO.   | 1.906   |
| 2.567      | 29-IV-1.987   | 6A. BTA.        | 7-V- 1.987-NO.    | 2.386   |
| 4.278      | 3-VII-1.987   | 6A. BTA.        | 23-VII-1987 NO.   | 215.652 |
| 2.657      | 25- IV-1.988  | 6A. BTA.        | 19- V -1988-NO.   | 2,740   |
| 9.033      | 21-XII-1.990  | 6A. BTA.        | 10- I - 1991-NO.  | 3.786   |
| 25         | 3- I -1.991   | 6A. BTA.        | 10- I - 1991-NO.  | 3.787   |
| 1.608      | 8-III-1.991   | 6A. BTA.        | 14-III- 1991-NO.  | 3.841   |
| 2.155      | 2-IV- 1.991   | 6A. BTA.        | 8-IV - 1991-NO.   | 3.862   |
| 797        | 7-II -1.991   | 6A. BTA.        | 7- V -1991-NO.    | 3.882   |
| 1.739      | 14-III-1.991  | 6A. BTA.        | 7- V -1991-NO.    | 3.881   |
| 5.886      | 21-VIII-1.991 | 6A. BTA         | 27-VIII-1991 NO.  | 4.019   |
| 8.596      | 4-XII -1.991  | 6A. BTA         | 16-III -1992 NO.  | 4.430   |
| 1.494      | 10-III -1.992 | 6A. BTA.        | 19-III -1992 NO.  | 4.436   |
| 4.205      | 8 -VII -1.992 | 6A. BTA.        | 15-VII -1992 NO.  | 4.554   |
| 8.829      | 16-XII -1.992 | 6A. BTA.        | 24-XII -1992 NO.  | 4.819   |
| 12         | 5-I -1.993    | 6 STAFE BTA     | 13-I -1993 NO.    | 4.850   |
| 4.877      | 29-VI -1.993  | 6 STAFE BTA     | 7-VII -1993 NO.   | 5.065   |
| 5.216      | 12-VII -1.993 | 6 STAFE BTA     | 16-VII -1993 NO.  | 5.077   |
| ACTA NO.71 | 2-IX- 1.993   | JUNTA DE SOCIOS | 29-IX- 1993 NO.   | 5.174   |
| 2.034      | 18-IV- 1.995  | 6 STAFE BTA     | 27- IV -1995 NO.  | 5.937   |
| 2.227      | 25-IV-1.995   | 6 STAFE BTA     | 18-VIII-1.995 NO. | 6.092   |
| 7.594      | 12-XII-1.995  | 6 STAFE BTA     | 19- XII-1.995 NO. | 6.294   |
| 676        | 11- II-1.997  | 6 STAFE BTA     | 14- II -1.997 NO. | 6.873   |

CERTIFICA:

REFORMAS:

| E.P. NO. | FECHA      | NOTARIA | CIUDAD      | FECHA      | NO. INSC. |
|----------|------------|---------|-------------|------------|-----------|
| 0004506  | 1997/07/28 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1997/09/02 | 00007115  |
| 0002103  | 1998/04/08 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/04/21 | 00007426  |
| 0005326  | 1998/08/06 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/08/13 | 00007544  |
| 0005538  | 1998/08/14 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/08/27 | 00007564  |
| 0007760  | 1998/11/10 | 0006    | BOGOTA D.C. | 1998/11/12 | 00007644  |
| 0006709  | 1997/11/04 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2000/12/04 | 00008481  |
| 0003034  | 2003/05/30 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2003/06/04 | 00882729  |
| 0003786  | 2004/07/16 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2004/07/28 | 00009703  |
| 0001432  | 2005/03/18 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2005/04/07 | 00009917  |
| 0004818  | 2005/08/22 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2005/08/26 | 00010008  |
| 0005506  | 2007/07/17 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2007/07/24 | 00010841  |
| 5453     | 2009/10/19 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2009/10/21 | 00012243  |
| 1336     | 2010/03/16 | 0006    | BOGOTA D.C. | 2010/03/24 | 00012506  |

CERTIFICA:

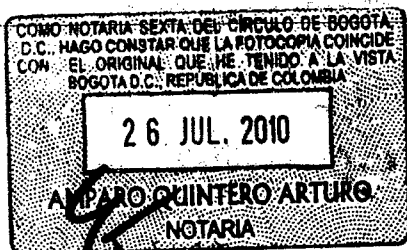
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :  
- SOCIO CAPITALISTA (S)





\*01\*



\* 9 4 7 1 9 8 3 8 \*

7

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

\* \* \* \* \*

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

NO. CUOTAS: 8,800.00

N.I.T. 000008001722568

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

NO. CUOTAS: 1,200.00

C.E. 000000000131100

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

NO. CUOTAS: 0.00

C.C. 000000035456344

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

NO. CUOTAS: 0.00

C.C. 000000016209380

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS ( 1200 ) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

\*\* NOMBRAMIENTOS \*\*

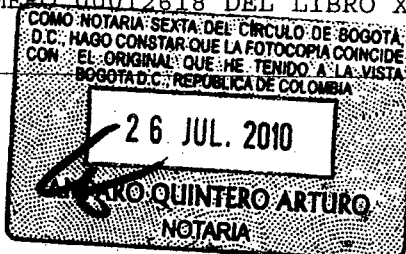
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE  
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO  
CAVELIER GAVIRIA GERMAN

IDENTIFICACION

C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,



FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                             | IDENTIFICACION         |
|------------------------------------|------------------------|
| DIRECTORA                          |                        |
| ZAPATA GIRALDO ADRIANA             | C.C. 000000051680061   |
| REPRESENTANTE LEGAL                |                        |
| ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO    | N.I.T. 000008001722568 |
| REPRESENTANTE LEGAL                |                        |
| GALLON GIRALDO CARLOS              | C.C. 000000019066425   |
| REPRESENTANTE LEGAL                |                        |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100   |
| SOCIO COLECTIVO                    |                        |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100   |
| SOCIO COLECTIVO                    |                        |
| ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO    | N.I.T. 000008001722568 |

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                                     | IDENTIFICACION       |
|--------------------------------------------|----------------------|
| SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO |                      |
| GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE         | C.E. 000000000131100 |

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C ) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA ( 180 ) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

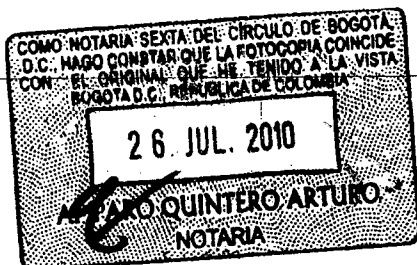
\*\* REVISOR FISCAL \*\*

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                        | IDENTIFICACION       |
|-------------------------------|----------------------|
| REVISOR FISCAL                |                      |
| RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO | C.C. 000000002877024 |

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.



7



\*01\*



\* 9 4 7 1 9 8 3 9 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 3 de 3

\*\*\*\*\*

\*\*\* EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE \*\*\*  
\*\*\* FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO \*\*\*

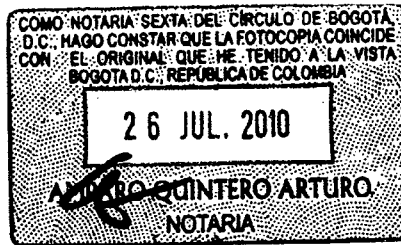
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A [www.supersociedades.gov.co](http://www.supersociedades.gov.co) PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,  
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

*Esteban Q*

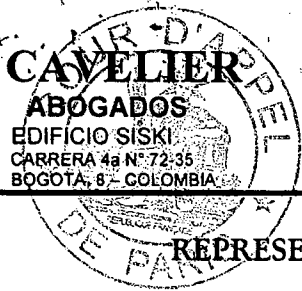


\* \* \*

NO ES VALIDO POR ESTA CARA

\* \* \*





REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s)

domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

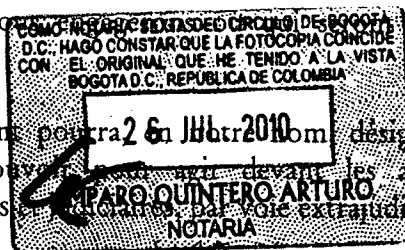
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogota, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations, de radiations administratives et judiciaires, de nullité, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des droits constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit réglementaire et en général pour qu'il me(nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous pourrions être engagés contre nous.

Le représentant pourra, en notre nom, désigner des fondés de pouvoir pour agir devant les autorités administratives et judiciaires, par voie extrajudiciaire et





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

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA

procedimiento en todos los casos, como

demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

igualmente en los procesos en mi nombre, en tanto que

demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le représentant pourra en tout cas ratifier les actes d'agents officieux.

Dado y firmado hoy/Fait et signé  
aujourd'hui le

28 Mai 2010

en/à Paris

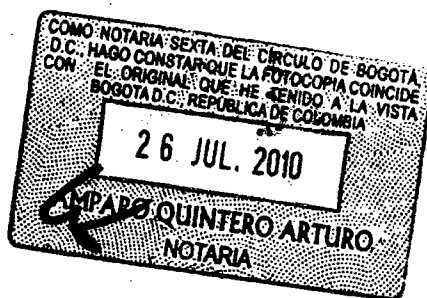
por/par

Firma/Signature

Josiane MERLIER  
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**  
Notaire à Paris, certifie matériellement  
la signature de **Mme Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.  
Cette certification ne comporte aucune  
vérification de l'exactitude des faits et  
actes mentionnés dans le présent document



**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par *H. POHHERY*

3. agissant en qualité de *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de *Son étude*

Attesté

5. à Paris

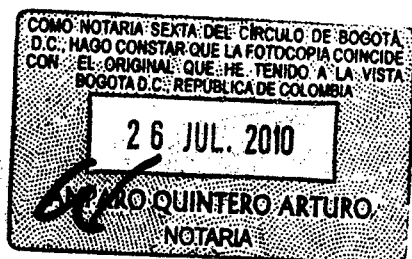
6. le *08 JUN 2010*

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *40356*

9. Sceau : *Jean MARTIN*  
.....Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



11

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **SANOFI-AVENTIS**, DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A **CAVELIER ABOGADOS**

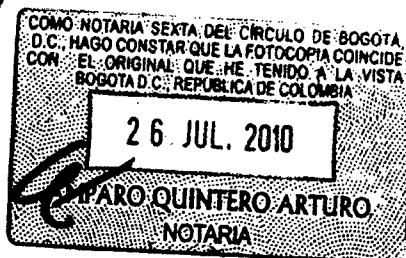
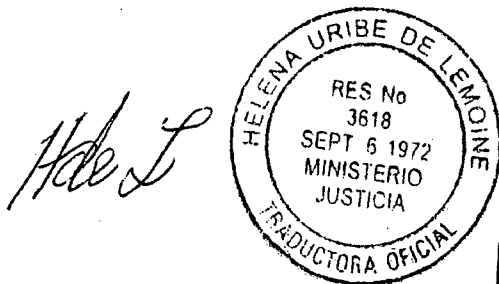
DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010 /

POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA **JOSIANE MERLIER**, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



ESPACIO

EN

BLANCO

## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961 /

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

### EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO HERVE POMMERY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

### CERTIFICADO

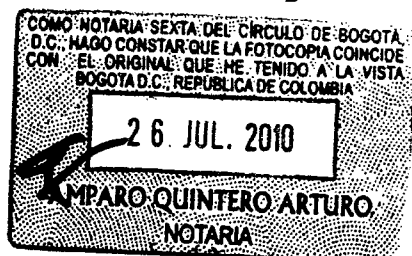
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40356
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

*Helena Uribe de Lemoine*

HELENA URIBE DE LEMOINE



RESECCION  
071110

025547  
Helena Uribe.  
CUYA FIRMADA COINCIDE EN EL  
DOCUMENTO DE CEMPEÑA  
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2000 JUL 27 P 1:00

JEFE DE LEGACIONES  
BOGOTA D.C.

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  
26 JUL. 2010  
ARTURO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA

00013



# ATTESTATION NOTARIEE

Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,  
notaire :

## CERTIFIE :

Que la signature qui précède de  
**Mme Josiane MERLIER** est  
authentique

Que la signataire exerce actuellement la  
fonction de

**Directeur, Administration Brevets**

de la société

**SANOFI AVENTIS**

Société légalement constituée et existant  
selon les lois de France

Domiciliée à

**174 Avenue de France  
75013 PARIS, (France)**

Et que la signataire est dûment autorisée à  
concéder le présent document.

Fait et signé à **PARIS**

Le **7 juin 2010**

Signature : **Hervé POMMERY**  
NOTAIRE

# CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY,  
Notario :

## CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de  
**Sra. Josiane MERLIER** es auténtica

Que el signatario desempeña actualmente  
el cargo de

**Directeur, Administration Brevets**

de la compañía

**SANOFI AVENTIS**

Sociedad que actualmente existe y está  
organizada de acuerdo a las leyes de  
**FRANCIA**

Que la dirección de dicha compañía es

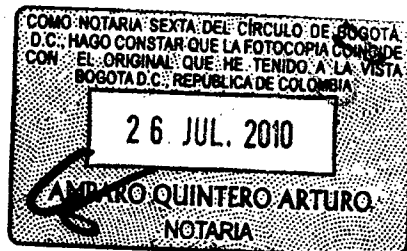
**174 Avenue de France  
75013 PARIS, (Francia)**

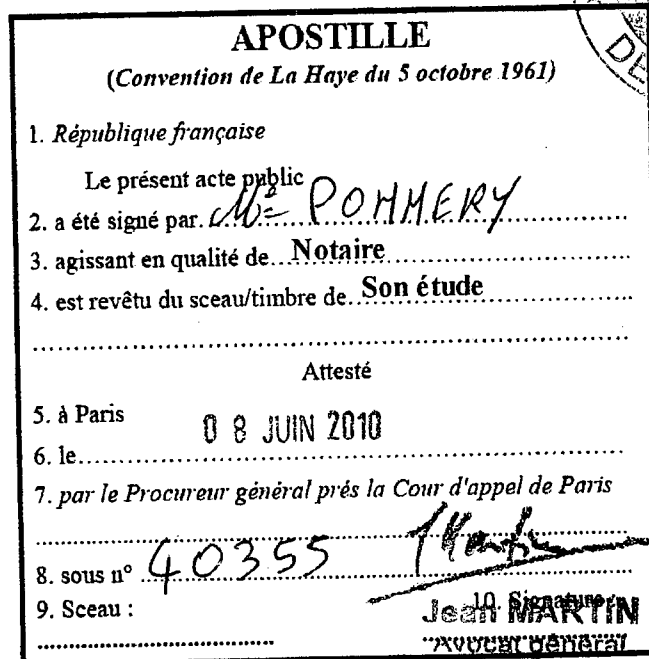
Y que el signatario tiene facultad para  
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

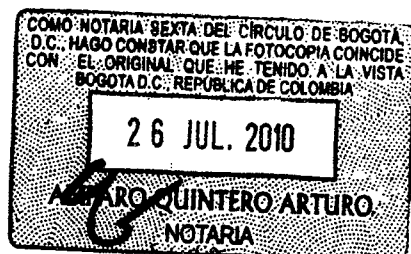
El **7 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**  
NOTAIRE





**"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou  
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est  
correct ou que la République française approuve son contenu"**



**AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)**

EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES**, DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

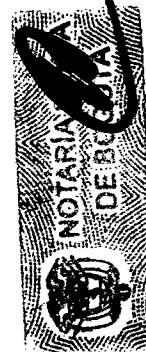
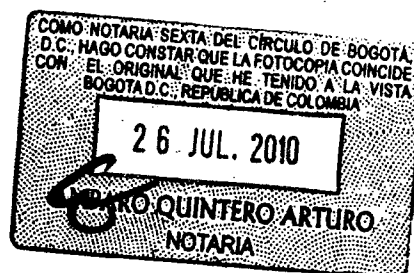
HAY SELLO DEL NOTARIO

-----

*HdeL*



3



EL ESPACIO

EN

BLANCO

## APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

### EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO HERVE POMMERY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

### CERTIFICADO

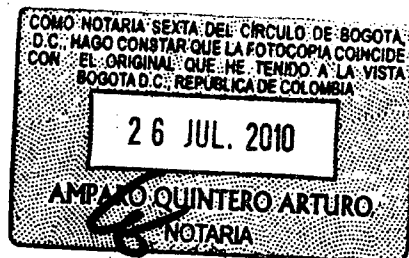
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40355
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

*Helena Uribe de Lemoine*

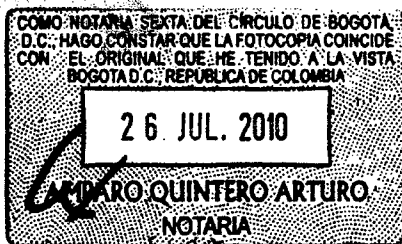
HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 21 PM 1:00

JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.



025549

Helena Uribe  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
AS FUNCIONES INDICADAS



AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. --  
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**  
domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de  
su firma y manifestó que está conforme con el contenido  
de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

**OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN.** Leído, el presente instrumento público por  
el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita  
Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

**DERECHOS NOTARIALES:** \$ 42.860.00 -----

**IVA:** \$ 14.732.00 -----

**RECAUDO SUPERINTENDENCIA:** \$3.570.00 -----

**RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO:** \$3.570.00 -----

**RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009** -----

**PAPEL NOTARIAL:** El presente instrumento público se extendió y firmó en las  
hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

**EN BLANCO... EN BLANCO**

  
**ADRIANA ZAPATA GIRALDO**

C.C. 51680061

TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



**AMPARO QUINTERO ARAÑO**  
**NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.**

T. CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y DECIMO PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA  
ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES,  
LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O  
SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA  
CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. SEPTIEMBRE 21 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 décembre 2009 (03.12.2009)

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2009/144394 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 213/28 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)  
C07D 233/56 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/000302

(22) Date de dépôt international :

20 mars 2009 (20.03.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0801581 21 mars 2008 (21.03.2008) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
ALMARIO GARCIA, Antonio [FR/FR]; c/o Sanofi-  
aventis, Département Brevets, 174 avenue de France,  
F-75013 Paris (FR). DE PERETTI, Danielle [FR/FR]; c/  
o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de  
France, F-75013 Paris (FR). EVANNO, Yannick  
[FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174  
avenue de France, F-75013 Paris (FR). LARDENOIS,

Patrick [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département  
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).  
MALANDA, André [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,  
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013  
Paris (FR). RAKOTOARISOA, Nathalie [FR/FR]; c/o  
Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel; Sanofi-  
aventis, Département Brevets, 174 avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

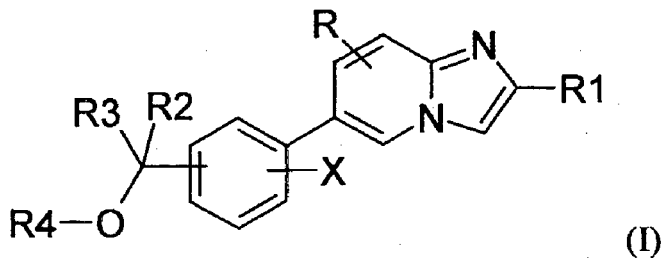
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,  
EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GT, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,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

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : POLYSUBSTITUTED 2-ARYL-6-PHENYL-IMIDAZO[L,2- A] PYRIDINE DERIVATIVES, AND PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 2-ARYL-6-PHENYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINES POLYSUBSTITUES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : Compounds of Formula (I) (I), wherein: R<sub>1</sub> is: a phenyl group or a naphthyl group, both groups capable of being optionally substituted; X is 1 to 4 substituents, identical to or different from each other and selected from hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, NRaRb, cyano, or nitro; R, in positions 3, 5, 7, or 8 of imidazo[1,2-a]pyridine, is 1 to 4 substituents, identical to or different from each other; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub>, independently of each other, represent a hydrogen atom or an optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl group; an optionally substituted aryl group; R<sub>2</sub> and X may form, together with the carbon atoms carrying them, a carbon ring of 5 to 7 carbon atoms; and R<sub>4</sub> is a hydrogen atom, an optionally substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl group, or an aryl group optionally substituted by one or a plurality of substituents. The invention is used in therapy and in methods of synthesis.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle : R<sub>1</sub> représente : un groupe phényle ou un groupe naphthyle,

[Suite sur la page suivante]



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Publiée :

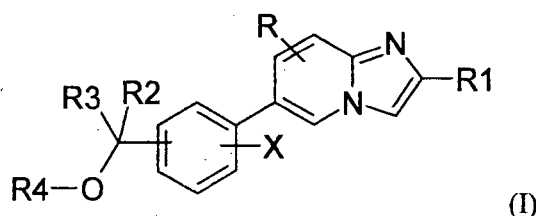
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

ces deux groupes pouvant éventuellement être substitués; X représente de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisi parmi hydrogène, halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb, cyano, nitro; R représente en position 3, 5, 7, 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle éventuellement substitué; un groupe aryle éventuellement substitué; R<sub>2</sub> et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 à 7 atomes de carbone; R<sub>4</sub> représente : un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle éventuellement substitué, ou un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants. Utilisation en thérapeutique et procédé de synthèse.

# DERIVES DE 2-ARYL-6-PHENYL-IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDINES POLYSUBSTITUES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés de 2-aryl-6-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridines polysubstitués, à leur préparation et à leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs nucléaires Nurr-1, aussi appelés NR4A2, NOT, TINUR, RNR-1, et HZF3.

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



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, ces deux groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)thioalkyle, -S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyle), hydroxyle, cyano, nitro, hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, NRaRb(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène-oxy, NRaRb, CONRaRb, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, NRcC(O)ORe, NRcSO<sub>2</sub>Re, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, aryle ou hétéroaryle monocyclique, l'aryle ou l'hétéroaryle monocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, oxo, nitro, cyano ou OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle;

X représente de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi hydrogène, halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb, cyano, nitro, le (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxy, NRaRb ou hydroxyle ;

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi un halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre,

- un atome d'hydrogène,  
 un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;  
 un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis  
 parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy,  
 5 halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano ;

R<sub>2</sub> et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 à 7 atomes de carbone;

R<sub>4</sub> représente :

- un atome d'hydrogène,  
 10 un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;  
 un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis  
 parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy,  
 halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl(CO)-,  
 CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, NRcC(O)ORe ou aryle,  
 15 l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi  
 un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy,  
 halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un  
 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène ou aryle ;

- 20 ou Ra et Rb forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine,  
 pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine,  
 homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, aryle ou aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène ;

- Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un  
 25 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, aryle,

ou Rc et Rd forment ensemble un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)alkylène ;

Re représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, aryle,  
 ou Rc et Re forment ensemble un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)alkylène ;

- Rf représente un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy,  
 30 hydroxyle, cyano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle,  
 NRcCOORe, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcSO<sub>2</sub>Re, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, aryle, l'aryle étant  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un  
 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb,  
 hydroxyle, nitro, cyano ou OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle;

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, 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 (I) font également partie de l'invention.

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

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

- 15 - un groupe ( $C_x-C_t$ ) : un groupe comprenant entre x et t atomes de carbone ;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement substitué par un groupe alkyle saturé linéaire, ramifié ou cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, cyclopropyle, cyclobutyl, cyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclopropyl, cyclopropylméthyl etc ;
- 20 - un groupe alkylène : un groupe alkyle divalent
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 25 - un groupe haloalkyle : un groupe alkyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène identiques ou différents. A titre d'exemples, on peut citer les groupes  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ .
- un groupe haloalcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini et substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène identiques ou différents. A titre d'exemples, on peut citer les groupes  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCCl_3$ .
- 30 - un groupe thioalkyle : un radical S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;

- un groupe aryle : un groupe aromatique mono ou bicyclique comportant de 6 à 10 atomes. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer phényle et naphthyle ;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique mono ou bicyclique comportant de 5 à 10 atomes dont de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S. A titre d'exemples de groupes hétéroaryles monocycliques, on peut citer : pyrrole, furane, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine ;
- les atomes de soufre et d'azote peuvent être à l'état oxydé (N-oxide, sulfoxide, sulfone).

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

R<sub>1</sub> représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène ou groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy ;

15 les autres substituant étant tel que définis précédemment.

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

20 R<sub>1</sub> représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué en position 2, 3 ou 4 par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène ou groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy ;

les autres substituant étant tel que définis précédemment.

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

R<sub>1</sub> représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène ou groupes méthoxy, méthyle, difluorométhoxy ;

30 les autres substituant étant tel que définis précédemment.

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

R<sub>1</sub> représente un groupe phényle un groupe naphthyle, le groupe phényle étant

éventuellement substitué en position 2, 3 ou 4 par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène ou groupes méthoxy, méthyle, difluorométhoxy ;

les autres substituant étant tel que définis précédemment.

5

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

X représente 1 ou 2 substituant identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'hydrogène, d'halogène ;

10 les autres substituant étant tel que définis précédemment.

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

X représente 1 ou 2 substituant identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les

15 atomes d'hydrogène, de fluor ;

les autres substituant étant tel que définis précédemment.

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

20 R représente, en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;

les autres substituant étant tels que définis précédemment.

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

R représente, en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;

les autres substituant étant tels que définis précédemment.

30

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

R représente, en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, le groupe méthyle ;

les autres substituant étant tels que définis précédemment.

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

- 5  $R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment l'un de l'autre un un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;

les autres substituant étant tels que définis précédemment.

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

$R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment l'un de l'autre un un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

les autres substituant étant tels que définis précédemment.

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

$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;

les autres substituant étant tels que définis précédemment.

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

$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

Le groupe  est en position 2, 3 ou 4 sur le noyau phényle qui le porte ;

les autres substituants des composés de formule (I) étant définis tels que précédemment.

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

$R_1$  représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes

d'halogène ou groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy ;

X représente 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'hydrogène, d'halogène ;

R représente, en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, un substituant choisi parmi

5 les atomes halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;

Le groupe  est en position 2, 3 ou 4 sur le noyau phényle qui le porte ;

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

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

R<sub>1</sub> représente un groupe phényle un groupe naphthyle, le groupe phényle étant

15 éventuellement substitué en position 2, 3 ou 4 par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène ou groupes méthoxy, méthyle, difluorométhoxy ;

X représente 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'hydrogène, de fluor ;

20 R représente, en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, un substituant choisi parmi les halogènes, le groupe méthyle ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

25 Le groupe  est en position 2, 3 ou 4 sur le noyau phényle qui le porte ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

30 R<sub>1</sub> représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, ces deux groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C<sub>1</sub>-

26

- $C_{10}$ )alkyle,  $(C_1-C_{10})$ alcoxy, halo $(C_1-C_{10})$ alcoxy ;  
 X représente un atome d'hydrogène ;  
 R est en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine et représente un  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;  
 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;  
 5 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ;  
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

- {3-[2-(4-Chlorophényl)-8-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;  
 {3-[2-(4-Chlorophényl)-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;  
 [3-(3-Méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl) phényl]méthanol ;  
 {3-[2-(2,4-difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;  
 {3-[2-(4-chloro-3-méthylphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;  
 {3-[2-(4-chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;  
 {3-[2-(4-méthoxyphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;  
 {3-[2-[4-(difluorométhoxy)phényl]-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;  
 [3-(8-Méthyl-2-naphthyl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;  
 [4-(8-Méthyl-2-naphthyl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;  
 2-[3-(3-Méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;  
 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(3-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(2,4-Difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(4-Méthoxyphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

{2-Fluoro-6-[2-(4-méthoxyphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;

[2,6-Difluoro-3-(3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;

{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;

{3-[2-(3-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;

{2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthoxyphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;

{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;

2-{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

2-{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

[2-Fluoro-6-(3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;

{2-[2-(4-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;

{2-[2-(3-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;

{2-[2-(2,4-Difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;

3-Chloro-6-(3-méthoxyméthylphényl)-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ;

{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol.

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

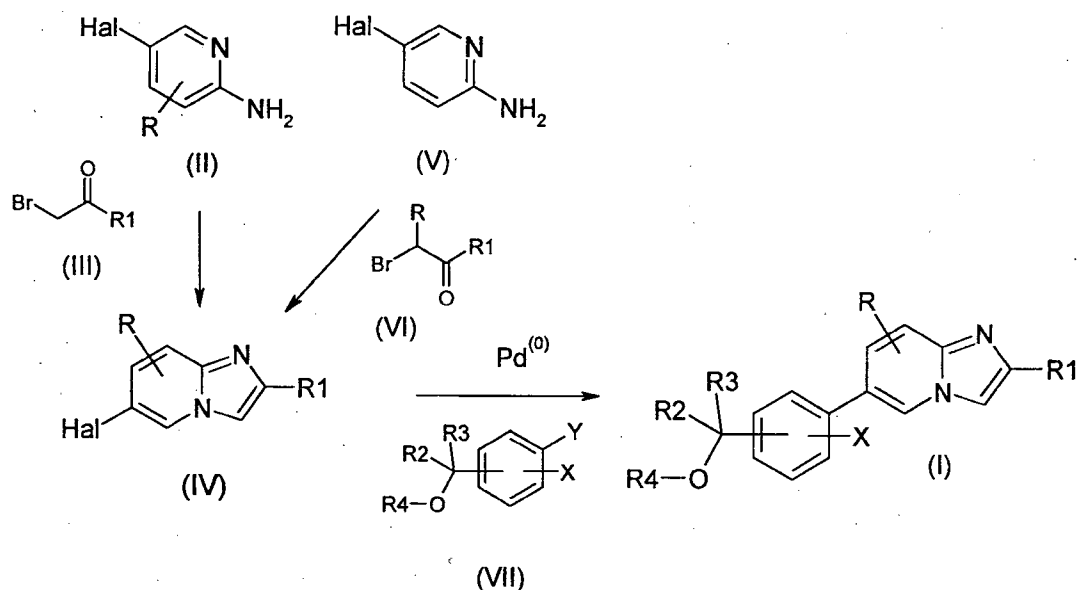


Schéma 1

- 5 On peut préparer les composés de l'invention suivant le schéma 1 par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une imidazopyridine de formule générale (IV), dans laquelle R et R1 sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, et un dérivé de formule générale (VII), dans laquelle R2, R3, R4 et X sont définis comme précédemment et Y représente un dérivé de bore ou d'étain, pour obtenir
- 10 les composés de formule générale (I), par exemple selon la méthode décrite par A. Gueiffier dans *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

- Les composés de formule générale (IV) peuvent être obtenus par condensation entre une aminopyridine de formule générale (II), dans laquelle R est défini comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, et une bromocétone de formule générale (III), dans
- 15 laquelle R1 est défini comme précédemment, par exemple selon les méthodes décrites par L. Cai dans *J. Med. Chem.* 2007, 50, 4746, pour obtenir les composés de formule générale (IV), pour lesquels R est en position 5, 7 ou 8 du noyau imidazopyridine. Les composés de formule générale (IV), pour lesquels R est en position 3 du noyau imidazopyridine peuvent être obtenus par condensation entre une aminopyridine de formule générale (V), dans
- 20 laquelle Hal représente un atome d'halogène, et une bromocétone de formule générale (VI),

dans laquelle R et R1 sont définis comme précédemment, par exemple selon la méthode décrite par M. Fisher dans *J. Med. Chem* 1972, 15, 982.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I), dans laquelle R est en position 3 du noyau imidazopyridine et représente un groupe alkyle, selon le procédé décrit dans le schéma 2.

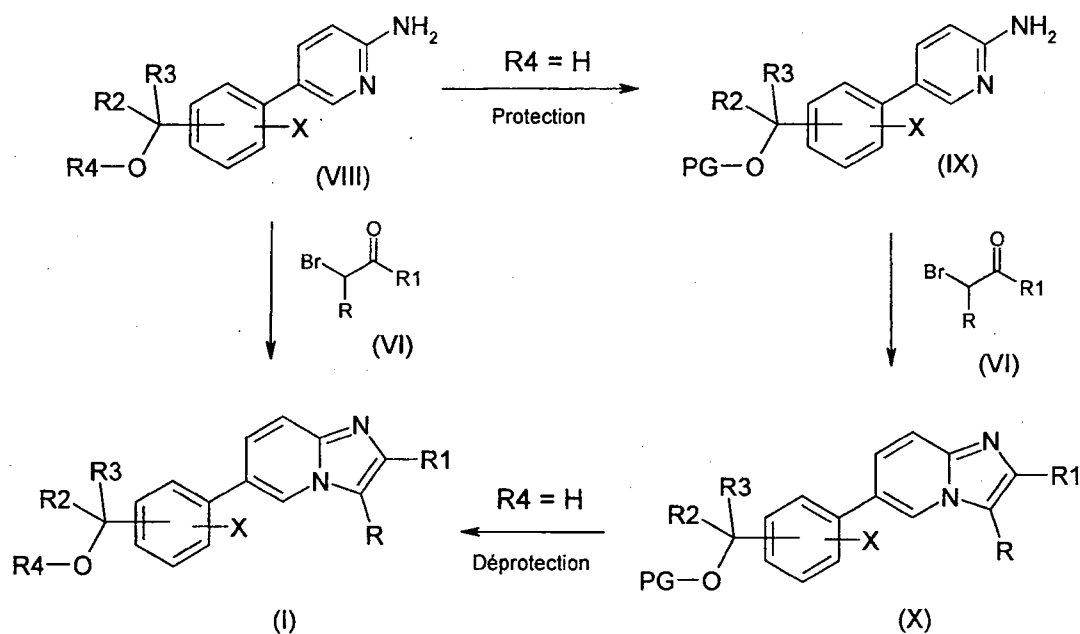


Schéma 2

On peut préparer les composés de l'invention dans lesquels R est en position 3 du noyau imidazopyridine suivant le schéma 2 par une réaction de condensation entre une aminopyridine de formule générale (VIII), dans laquelle R2, R3 et R4 et X sont définis comme précédemment, R4 n'étant pas un atome d'hydrogène, et une bromocétone de formule générale (VI), dans laquelle R1 est défini comme précédemment et R représente un groupe alkyle, par exemple selon la méthode décrite par M. Fisher dans *J. Med. Chem* 1972, 15, 982.

Lorsque R4 représente un atome d'hydrogène, les composés de formule générale (VIII) peuvent être transformés en composés de formule générale (IX), dans laquelle R2, R3 et X sont définis tels que précédemment, et PG représente un groupement protecteur de fonction hydroxyle, tel que décrit par exemple par T. Greene dans « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (Wiley Interscience), par exemple un groupe tertbutyldiméthylsilyl, par toute méthode connue de l'Homme du métier. Les composés de formule générale (VIII) sont

soumis à une réaction de condensation avec des bromocétones de formule générale (VI), dans laquelle R et R1 sont définis comme précédemment, pour obtenir des composés de formule générale (X), dans laquelle, R, R1, R2, R3 et X sont définis comme précédemment et PG représente un groupement protecteur d'hydroxyle. Enfin, les composés de formule générale (IX) sont soumis à une réaction de déprotection, comme décrit par exemple par T. Greene dans « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (Wiley Interscience), pour obtenir les composés de formule générale (I), dans laquelle R est en position 3 du noyau imidazopyridine et R4 représente l'atome d'hydrogène.

Dans le schéma 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 (par exemple WO2004076412), ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier. En particulier, les aminopyridines de formule générale (VIII) peuvent être obtenues selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I), dans laquelle R est en position 3 du noyau imidazopyridine et représente un atome d'halogène, selon le procédé décrit dans le schéma 3

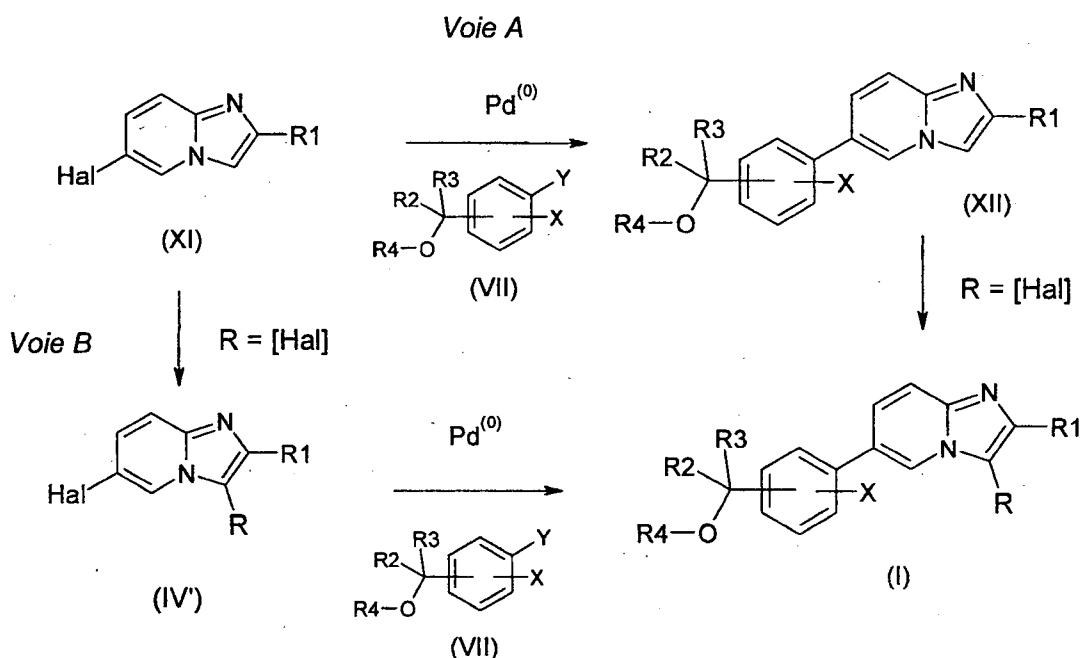


Schéma 3

On peut préparer les composés de l'invention de formule générale (I) dans laquelle X, R1, R2, R3, R4 sont définis comme précédemment et R est en position 3 du noyau

31

imidazopyridine et représente un halogène suivant le schéma 3 voie A par une réaction d'halogénéation d'une imidazopyridine de formule générale (XII) dans laquelle X, R1, R2, R3, R4 sont définis comme précédemment au moyen d'un agent d'halogénéation tel que le N-chlorosuccinimide, ou d'un agent de fluoration tel que le 1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis-tétrafluoroborate, connu également sous la dénomination commerciale « selectfluor® ». Les composés de formule générale (XII) peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une imidazopyridine de formule générale (XI), dans laquelle R1 est défini comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, et un dérivé de formule générale (VII), dans laquelle R2, R3, R4 et X sont définis comme précédemment et Y représente un dérivé de bore ou d'étain, par exemple selon la méthode décrite par A. Gueiffier dans *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

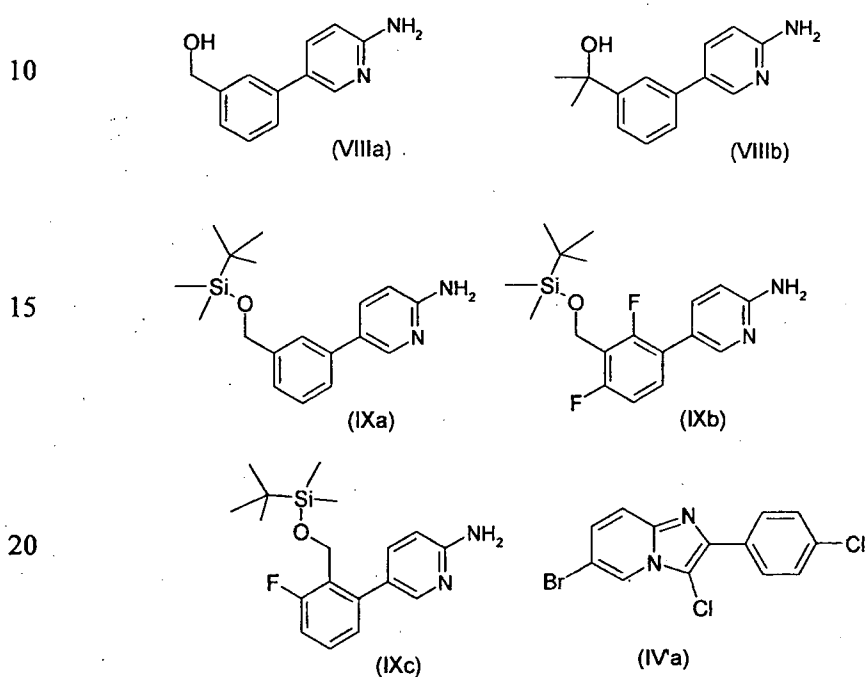
Alternativement, on peut préparer les composés de l'invention de formule générale (I) dans laquelle X, R1, R2, R3, R4 sont définis comme précédemment et R est en position 3 du noyau imidazopyridine et représente un halogène suivant le schéma 3 voie B par une réaction de couplage catalysée par un métal tel que le palladium entre une imidazopyridine de formule générale (IV'), dans laquelle R1 est défini comme précédemment, R représente un atome de fluor ou de chlore et Hal représente un atome de brome ou d'iode, et un dérivé de formule générale (VII), dans laquelle R2, R3, R4 et X sont définis comme précédemment et Y représente un dérivé de bore ou d'étain, pour obtenir les composés de formule générale (I), par exemple selon la méthode décrite par A. Gueiffier dans *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615. Les composés de formule générale (IV') peuvent être obtenus par halogénéation des imidazopyridines de formule (XI) au moyen d'un agent tel que le N-chlorosuccinimide.

Les produits de formule (I), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, à toutes réactions connues de l'homme de l'art, dans un ordre quelconque, pour être transformés en d'autres produits de formule (I).

A titre d'exemples de réactions, on peut citer : les réactions d'estérification ou d'amidification de fonction acide, les réactions de carbamoylation, les réactions d'hydrolyse de fonction ester, les réactions de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy, les réactions de couplage catalysées par un métal de transition, les réactions de protection des fonctions réactives, les réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées, les réactions de salification par un acide minéral ou

organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant, les réactions de dédoublement des formes racémiques en énantiomères, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

- 5 L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (IXc) et (IV'a). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).



- 25 Le composé de formule (VIIIa) peut être préparé par une réaction de couplage catalysée par un métal, tel que le palladium, entre la 5-bromo-2-aminopyridine et un dérivé d'acide boronique, par exemple l'acide 3-(hydroxyméthyl)phénylboronique, tel que décrit dans l'exemple N°3. Le composé de formule (VIIIb) peut être préparé par une réaction de couplage catalysée par un métal, tel que le palladium, entre le 2-(3-bromophényl)propan-2-ol et une aminopyridine substituée par un dérivé de bore telle que, par exemple, une 5-
- 30 (4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine, tel que décrit dans l'exemple N°4. Le composé de formule (IXa) peut être préparé par action du (*tert*-butylchlorodiméthyl)silane sur le composé (VIIIa) dans un solvant, par exemple le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que l'imidazole, tel que décrit dans l'exemple N°3. Les composés de formule (IXb) et (IXc) peuvent être obtenus par une réaction de
- 35 couplage catalysée par un métal tel que le palladium entre une aminopyridine substituée par un dérivé de bore telle que, par exemple, une 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine et un dérivé de (*tert*-butyldiméthoxy)méthylbromobenzène, tel que

décrit dans l'exemple N°5. Le composé de formule (IV'a) peut être obtenu par action d'un agent d'halogénéation tel que la *N*-chlorosuccinimide sur la 6-bromo-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine tel que décrit dans l'exemple N°6.

Les composés de formules (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (IXc), (IV'a) ont été préparés à l'état de poudre ou d'huile, à l'état de base. Le tableau 1 rassemble quelques données physicochimiques de ces intermédiaires.

Tableau 1

| N°      | R.M.N. <sup>1</sup> H (DMSO-d6, δ ppm) ; M+H ; PF                                                                                                                                                |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (VIIIa) | 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d,1H) ; 7,2 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; M+H = 201                                                           |
| (VIIIb) | 1,45 (s, 6H) ; 5,0 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 3H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H). M+H = 229                                                            |
| (IXa)   | 0,09 (s, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,02 (m, 2H) ; 6,52 (dd, 1H) ; 7,21 (d, 1H) ; 7,36 (t, 1H) ; 7,43 (d, 1H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,66 (dd, 1H) ; 8,21 (d, 1H). M+H = 315 ; PF = 82 - 84°C |
| (IXb)   | 0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,4 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,05 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H). M+H = 351                                                             |
| (IXc)   | 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; de 7,05 à 7,15 (m, 2H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 1H) ; de 7,45 à 7,5 (m, 1H) ; 8,0 (d, 1H). M+H = 333                            |
| (IV'a)  | 7,55 (d, 1H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,15 (d, 2H) 8,7 (s, 1H)                                                                                                                              |

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 2 ci-après, qui illustre les structures chimiques de quelques composés selon l'invention.

La nomenclature des composés a été établie à partir du logiciel Autonom.

**Exemple 1 : {3-[2-(4-Chlorophényl)-8-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} éthanol (composé 1 du tableau)**

**1.1 6-Bromo-2-(4-chlorophényl)-8-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine**

On place dans un ballon 1,70 g de 2-amino-5-bromo-3-méthylpyridine, 2,13 g de 2-bromo-1-(4-chlorophényl)éthanone dans 75 ml de *n*-propanol. On ajoute 1,08 g

34

d'hydrogénocarbonate de sodium. On chauffe à 80°C pendant 6h. On laisse refroidir et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris entre le dichlorométhane et l'eau, la phase organique est ensuite séparée, séchée et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le solide obtenu est trituré dans de l'éther diéthylique et recueilli par filtration. On obtient 1,7 g de composé.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,6 (s, 3H) ; 7,0 (s, 1H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,7 (s, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,1 (s, 1H). M+H = 322.

### 1.2 {3-[2-(4-Chlorophényl)-8-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

On place dans un ballon 10,5 ml d'acétonitrile, 10,5 ml de toluène et 8,5 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium, on dégaze à l'argon pendant 10 min. On ajoute 704 mg de 6-bromo-2-(4-chlorophényl)-8-méthylimidazo[1,2-a]pyridine, 497 mg d'acide 3-hydroxyméthylphénylboronique et 126 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium. On agite le mélange 5 h à 75°C. Après refroidissement, on élimine par filtration le catalyseur que l'on lave à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, séchée et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol. Le solide obtenu est trituré à l'éther diéthylique, recueilli par filtration puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 431 mg de composé.

PF = 174-177°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,6 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H). M+H = 349.

### Exemple 2 : [3-(3-Méthyl-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phényl]méthanol

(composé 3 du tableau)

#### 2.1 6-Bromo-3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 865 mg de 2-amino-5-bromopyridine dans 25 ml d'acétone, puis ajoute 1,06 g de 2-bromo-1-phényl-1-propanone et chauffe le mélange au reflux du solvant pendant 57 heures. On laisse refroidir le mélange réactionnel puis recueille le précipité par filtration, le lave à l'éther diéthylique et le sèche sous pression réduite. On obtient 350 mg de composé.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm) : 2,82 (s, 3H) ; de 7,55 à 7,9 (m, 5H) ; 7,95 (d, 1H, J = 4,2 Hz) ; 8,1 (d, 1H, J = 4,2Hz) ; 9,22 (s, 1H). M+H = 287.

## 2.2 [3-(3-Méthyl-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phényl]méthanol

On place dans un ballon 5 ml d'acétonitrile, 5 ml de toluène et 5 ml d'une solution  
5 2M de carbonate de sodium, on dégaze à l'argon pendant 15 min puis on ajoute 355 mg de  
6-bromo-3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine, 282 mg d'acide 3-  
hydroxyméthylphénylboronique et 71 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. On  
agite le mélange 16 h dans un bain thermostaté à 90°C. Le mélange réactionnel est ensuite  
refroidi à température ambiante et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu  
10 est repris par 30 ml d'un mélange dichlorométhane/méthanol 50/50. On élimine un insoluble  
par filtration sur célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par  
chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le  
solide obtenu est repris par l'éther diéthylique et recueilli par filtration, puis recristallisé  
dans 20 ml d'éthanol. On obtient 110 mg de composé.

15 PF = 222-223°C. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm) : 2,75 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ;  
de 7,3 à 7,4 (m, 2H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85  
(d, 2H) ; 8,5 (s, 1H). M+H = 315.

**Exemple 3 : Chlorhydrate (1 :1) de {3-[2-(2,4-difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-  
20 a]pyridin-6-yl]phényl]méthanol (composé 4 du tableau)**

### 3.1 [3-(6-Aminopyridin-3-yl)phényl]méthanol

2,0 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 75 ml d'une solution 2M de  
carbonate de sodium sont ajoutés dans un ballon contenant une solution de 5,0 g de 5-  
bromopyridin-2-ylamine dans 140 ml de toluène, 5,7 g d'acide 3-  
25 (hydroxyméthyl)phénylboronique et 70 ml d'éthanol préalablement dégazée. On chauffe à  
80°C pendant 16h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous  
pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est  
séparée, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par  
chromatographie sur gel de silice par un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient  
30 4,99 g de composé.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm) : 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H) ; 7,2  
(d, 1H) ; de 7,3 à 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; M+H = 201.

36

**3.2 5-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]pyridin-2-ylamine**

4,99 g de [3-(6-aminopyridin-3-yl)phényl]méthanol sont placés dans un ballon et dissous dans 240 ml de tétrahydrofurane. On y ajoute 2,2 g d'1*H*-imidazole puis 4,51 g de *tert*-butylchlorodiméthylsilane et on laisse agiter à température ambiante pendant 48 heures.

- 5 Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec de l'eau et la phase organique, extraite à l'acétate d'éthyle, est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 7,0 g de composé.

10 RMN 1H (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,09 (s, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,02 (m, 2H) ; 6,52 (dd, 1H) ; 7,21 (d, 1H) ; 7,36 (t, 1H) ; 7,43 (d, 1H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,66 (dd, 1H) ; 8,21 (d, 1H). M+H = 315 ; PF = 82 - 84°C.

**3.3 6-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]-2-(2,4-difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine**

- 15 300 mg de 5-[3-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]pyridin-2-ylamine dissous dans 5 ml d'éthanol sont placés dans un réacteur à vis. On y ajoute 200 mg d'hydrogénocarbonate de sodium et 470 mg de 2-bromo-1-(2,4-difluorophényl)propan-1-one. Le réacteur est fermé et chauffé à 80°C pendant 20 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On
- 20 obtient 220 mg de composé.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 2,4 (s, 3H) ; 4,7 (s, 2H) ; de 6,75 à 6,95 (m, 2H) ; de 7,2 à 7,35 (m, 4H) ; 7,45 (s, 1H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 2H) ; 7,95 (s, 1H). M+H = 465.

- 25 **3.4 {3-[2-(2,4-Difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol**

- On place dans un ballon 210 mg de 6-[3-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]-2-(2,4-difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine dans 5 ml de tétrahydrofurane et on y ajoute 240 mg de fluorure de tétrabutylammonium. On agite à température ambiante pendant 48 h. Le mélange réactionnel
- 30 est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 130 mg de composé.

M+H = 351.

**3.5 Chlorhydrate (1:1) de {3-[2-(2,4-difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}méthanol**

- Une solution de 130 mg de {3-[2-(2,4-difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}méthanol dans du dichlorométhane et du méthanol est passée sur fritté et on ajoute au filtrat 3,7 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré dans l'éther diéthylique et recueilli par filtration puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 128 mg de composé.
- 10 PF = 246 - 249°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,65 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; de 7,35 à 7,65 (m, 4H) ; de 7,75 à 7,85 (m, 3H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H). M+H = 351.

**Exemple 4 : 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol (composé 12 du tableau)**

15 **4.1 2-(3-bromophényl)propan-2-ol**

- Sous courant d'argon, 6,5 g de 3-bromoacétophénone sont placés dans un ballon et dissous dans 544 ml d'éther diéthylique et 272 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 0°C par un bain de glace et on y ajoute goutte à goutte 100 ml d'une solution 1M de bromure de méthylmagnésium dans l'éther dibutylique. On agite le mélange à 0°C pendant 1h et on
- 20 ajoute 400 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient 10,0 g de composé.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H).

25 **4.2 2-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)phényl]propan-2-ol**

- Sous courant d'argon, on place dans un ballon, 9,0 g de composé obtenu à l'étape 4.1, 11,05 g de 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine, 83,7 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium et 1,70 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium que l'on dissout dans 523 ml de N,N-diméthylformamide. Le mélange est chauffé 1h30 à 80°C.
- 30 Après refroidissement à température ambiante, 1 l d'acétate d'éthyle est ajouté au milieu réactionnel que l'on filtre sur célite. La phase organique est ensuite séparée, lavée 3 fois par

une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol. Le solide obtenu est trituré dans l'éther diisopropylique, recueilli par filtration puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient

5 2,35 g de composé.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,0 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 3H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H).

**4.3 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol**

10 58,8 mg (0,7 mmole) de bicarbonate de sodium sont pesés dans un tube à microondes. On y ajoute 57 mg (0,25 mmole) du composé obtenu en 4.2 en solution dans 2 ml de propan-1-ol, puis 92 mg (0,375 mmole) de 2-bromo-1-(4-chlorophényl)propan-1-one en solution dans 1 ml de propan-1-ol. Le tube est scellé puis irradié pendant 10 mn à 180°C. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, on y ajoute 200 mg de propanethiol sur

15 silice (Biotage Si-Thiol) et le mélange est agité 6h à température ambiante, puis filtré. Le résidu est lavé par 2 fois 2 ml de propan-1-ol, puis le filtrat est évaporé et purifié par chromatographie. On obtient 26,4 mg de composé.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 3H) ; de 7,8 à 7,9 (m, 3H) ; 8,6 (s, 1H). M+H = 377.

20

**Exemple 5 : [2,6-Difluoro-3-(3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phényl]méthanol (composé 17 du tableau)**

**5.1 (3-bromo-2,6-difluorophényl)méthanol**

20 g de 3-bromo-2,6-difluorobenzaldéhyde sont mis en solution dans 450 ml de

25 méthanol et refroidis au bain de glace; puis on y ajoute par portions 3,42 g de borohydrure de sodium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et le dichlorométhane, la phase organique est séparée, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans le n-pentane. On obtient 14,6 g de composé utilisé tel quel dans l'étape suivante.

30 Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,0 (s, 1H) ; 4,9 (s, 2H) ; de 6,85 à 7,0 (m, 1H) ; de 7,5 à 7,65 (m, 1H).

**5.2 (3-Bromo-2,6-difluorobenzyloxy)tert-butyldiméthylsilane**

11, 15 g du composé obtenu en 5.1 sont dissous dans 150 ml de THF, on ajoute 5,1 g d'imidazole puis 9,04 g de chloro-*tert*-butyldiméthylsilane et agite le mélange à température ambiante pendant 24 heures. Puis on évapore le solvant, reprend le résidu et l'eau et l'éther diéthylique, décante, lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 17,5 g d'huile.

Spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,65 (s, 2H) ; de 6,65 à 6,7 (m, 1H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 1H).

**5.3 5-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-2,4-difluorophényl]pyridin-2-ylamine**

10 6,7 g du composé obtenu en 5.2, 4,40 g de 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine, 30 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium et 10,816 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium sont dissous dans 80 ml de *N,N*-diméthylformamide et placés dans un ballon sous courant d'argon. Le mélange est chauffé 2h à 80°C. Après refroidissement à température ambiante, on évapore les solvants sous pression réduite et reprend le résidu entre l'eau et l'acétate d'éthyle et élimine un insoluble par filtration sur célite. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium. Le composé est purifié par chromatographie en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 4,25 g de solide blanc.

20 Spectre RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,4 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,05 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H). M+H = 351

**5.4 6-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-2,4-difluorophényl]-3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine**

25 En procédant comme dans l'exemple 4.3 en partant de 0,25 mmole du composé obtenu en 5.3 et de 0,375 mmole de 2-bromo-1-phénylpropan-1-one, on obtient le composé attendu, utilisé tel quel pour l'étape suivante.

**5.5 [2,6-Difluoro-3-(3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol**

30 Le composé brut obtenu en 5.4 est dissous dans 5 ml de THF contenant 0,5 mmole de fluorure de tétrabutylammonium hydraté. Le mélange est agité 16h à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie. On obtient 22 mg de composé.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,7 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,5 (t, 2H) ; de 7,65 à 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H). M+H = 351.

**Exemple 6 :** 2-{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol (composé 23 du tableau)

#### 6.1 6-Bromo-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Dans un tricol de 250 mL, muni d'un agitateur magnétique et maintenu sous atmosphère d'azote sont introduits 2,5 g (14,45 mmoles) de 2-amino-5-bromopyridine, 3,37 g (14,45 mmoles) de 2-bromo-4'-chloroacetophenone et 1,82 g (21,67 mmoles) d'hydrogénocarbonate de sodium et 110 mL de 1-propanol. Après 18 heures d'agitation à 80°C, le mélange réactionnel ramené à température ambiante est dilué avec 400 mL d'eau. Le précipité formé est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché à 80°C sous pression réduite. On isole ainsi 3,96 g de produit attendu sous la forme d'une poudre beige.

PF = 210 – 211°C

R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).

#### 6.2 6-Bromo-3-chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

A une suspension de 1,0 g (3,25 mmoles) de composé obtenu à l'étape 6.1 dans 100 mL de méthanol, maintenue sous atmosphère inerte, est ajouté 0,52 g (3,90 mmoles) de *N*-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante 2 h. Après ce temps, le précipité formé est recueilli par filtration, lavé avec du méthanol puis séché à 80°C sous pression réduite. On isole 0,94 g du produit attendu sous la forme d'une poudre beige.

PF = 183-185°C

R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 7,55 (d, 1H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,15 (d, 2H) 8,7 (s, 1H).

#### 6.3 1-{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}éthanone

Dans un tricol de 100 mL, muni d'un agitateur magnétique et maintenue sous atmosphère inerte sont introduits 15 mL d'acétonitrile, 15 mL de toluène et 15 mL d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium. A cette solution sont ajoutés 0,8 g (2,34 mmoles) de composé obtenu selon le protocole décrit à l'étape 6.2, 0,49 g (3,04 mmoles) d'acide 3-acétylphénylboronique et 130 mg (0,12 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 4 heures d'agitation à 80°C, le mélange réactionnel ramené à température ambiante

est concentré au tiers sous pression réduite, dilué avec 100 mL d'eau puis extrait par trois fois 40 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec deux fois 30 mL d'eau, séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On purifie le solide résultant par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. On isole 0,69 g du produit attendu.

PF = 186-188°C

R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2,7 (s, 3H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (m, 1H) ; 7,85 (s, 2H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,2 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).

10 **6.4 2-{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol**

Dans un tricol de 250 mL, préalablement séché à l'étuve, muni d'un agitateur magnétique et maintenue sous atmosphère inerte est ajouté 0,4 g (1,05 mmole) de composé obtenu à l'étape 6.3, dissous dans un mélange de 100 mL de diéther anhydre et de 75 mL de THF anhydre. A cette solution refroidie à 0°C est ajoutée goutte à goutte 1,05 mL (2,10 mmoles) d'une solution 2M de bromure de méthylmagnésium dans l'éther diétherique. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant quatre heures puis hydrolysé par ajout sous agitation vigoureuse de 100 mL d'une solution de chlorure d'ammonium (30% aqueuse). On extrait le produit avec trois fois 50 mL d'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques rassemblées avec deux fois 20 mL d'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le produit résultant par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et de dichlorométhane. On isole ainsi 148 mg du produit attendu.

PF = 172-173°C

25 R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1,45 (s, 6H) ; 5,05 (s, 1H) ; de 7,3 à 7,6 (m, 7H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,1 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H).

**Exemple 7 : 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol (composé 22 du tableau)**

30 **7.1 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}éthanone**

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 6.3 en faisant réagir 5 g (16,26 mmoles) de 6-bromo-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridine préparé selon le protocole décrit à l'étape 6.1 avec 3,46 g (21,13 mmoles) d'acide 3-acétylphénylboronique, en présence d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium (90

mL) et de 0,94 g (0,81 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans 180 mL d'un mélange d'acétonitrile et de toluène (v/v). On obtient 5,37 g du produit attendu.

PF = 173 - 175°C.

5    **7.2    2-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol**

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 6.4 en faisant réagir 2 g (5,77 mmole) de composé préparé selon le protocole décrit à l'étape 7.1 avec 2,06 g (17,30 mmole) d'une solution de bromure de méthylmagnésium à 0°C dans 250 mL d'un mélange d'éther éthylique et de tétrahydrofuran (v/v). On obtient 1,45 g du produit  
10    attendu. R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,35-7,7 (m, 7H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H)

**7.3    2-{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol**

15    A une suspension, agitée à 0°C sous atmosphère inerte, de 0,4 g (1,10 mmole) de composé préparé à l'étape 7.2, dans 40 mL d'acétonitrile, est ajoutée goutte à goutte (15 minutes), 0,195 g (1,10 mmole) de 1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis-tétrafluoroborate ("selectfluor") en solution dans 10 mL d'un mélange de THF/eau (v/v). Après 18 heures d'agitation à température ambiante le  
20    mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. Le solide obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est séché à l'étuve à 80°C pour donner 82 mg du produit attendu.

PF = 174 - 175 °C

25    R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,4-7,7 (m, 7H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,6 (s, 1H).

**Exemple 8 : {3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol (composé 21 du tableau)**

30    **8.1    {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol**

Sous un courant d'azote, 210 mg de composé obtenu en 6.1, 155 mg d'acide 3-(hydroxyméthyl)phénylboronique et 24 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont placés dans un tube à micro-ondes contenant 3 ml de toluène préalablement dégazé sous

courant d'azote, 3 ml d'acétonitrile et 3 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium. Le tube est placé dans un appareil à micro-ondes et irradié à 150°C pendant 15 mn. La phase organique est séparée, séchée et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par du dichlorométhane. On recueille le précipité par filtration, le lave au  
5 dichlorométhane et le sèche au dessiccateur sous pression réduite. On obtient 175 mg de composé.

PF = 181 – 182°C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 4,57 (d, J = 5,5Hz, 2H) ; 5,23 (t, J = 5,6Hz, 1H) ; de 7,28 à 7,71 (m, 8H) ; 7,97 (m, J = 8,5Hz, 2H) ; 8,41 (s, 1H) ; 8,84 (m, 1H).  
M+H = 335.

10 **8.2 {3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}méthanol**

Le composé N° 21 a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 6.2 en faisant réagir 100 mg (0,3 mmole) de composé préparé selon le protocole décrit à l'étape 8.1 avec 52 mg (0,39 mmole) de *N*-chlorosuccinimide dans 5 mL de méthanol. On obtient 75 mg du produit attendu.

15 PF : 195-197°C

R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm): 4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,65 à 7,8 (m, 6H) ; 8,15 (m, 2H) ; 8,55 (s, 1H).

20 **Exemple 9 : 3-Chloro-6-(3-méthoxyméthylphényl)-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridine (composé 28 du tableau)**

Ce composé a été préparé selon un procédé similaire à celui décrit à l'étape 6.3 en faisant réagir 0,4 g (1,17 mmole) de composé préparé selon le protocole décrit à l'étape 6.2 avec 0,25 g (1,52 mmole) d'acide 3-méthoxyméthylphénylboronique, en présence d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium (10 mL) et de 67 mg (0,06 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans 20 mL d'un mélange d'acétonitrile et de toluène  
25 (v/v). On obtient 0,31 g du produit attendu après purification.

PF : 120 - 122°C

R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 3,4 (s, 3H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,65 (d, 2H) ; de 7,75 à 7,85 (m, 4H) ; 8,15 (d, 2H) ; 8,6 (s, 1H).

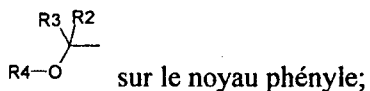
30

Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques de formule générale (I) (tableau 2) et les caractéristiques physicochimiques (tableau 3) de quelques exemples de composés

94

selon l'invention. Dans ces tableaux :

- la colonne « position » renseigne sur la position « , 2, 3, ou 4 » de substitution du groupe



- « Ph » signifie phényle ;
- 5
- « Cl » signifie chlore ;
  - « F » signifie fluor ;
  - « Me » signifie méthyle ;
  - « MeO » signifie méthoxy ;
  - « (F<sub>2</sub>CH)O » signifie difluorométhoxy ;
- 10
- dans la colonne R, le chiffre devant le substituant renseigne la position de substitution du groupe R sur le noyau phényle ;
  - dans la colonne X, le chiffre devant le substituant renseigne la position de substitution du groupe X sur le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
  - dans la colonne « Sel/base », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide :base) ;
- 15
- la colonne « PF » renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C) ou, lorsque les produits ont été isolés sous la forme de solide amorphe ou d'huile, ils sont caractérisés par leur masse [M+H].

45

Tableau 2

| <div></div> |      |                           |          |         |                |                |                |             |
|-------------|------|---------------------------|----------|---------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| Ex          | R    | R <sub>1</sub>            | position | X       | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Sel/base    |
| 1           | 8-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | H       | H              | H              | H              | -           |
| 2           | 7-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | H       | H              | H              | H              | -           |
| 3           | 3-Me | Ph                        | 3        | H       | H              | H              | H              | -           |
| 4           | 3-Me | 2,4-(F) <sub>2</sub> -Ph  | 3        | H       | H              | H              | H              | HCl (1 : 1) |
| 5           | 3-Me | 3-Me-4-Cl-Ph              | 3        | H       | H              | H              | H              | HCl (1 : 1) |
| 6           | 3-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | H       | H              | H              | H              | HCl (1 : 1) |
| 7           | 3-Me | 4-MeO-Ph                  | 3        | H       | H              | H              | H              | HCl (1 : 1) |
| 8           | 3-Me | 4-(F <sub>2</sub> CH)O-Ph | 3        | H       | H              | H              | H              | HCl (1 : 1) |
| 9           | 8-Me | 2-Naphthyle               | 3        | H       | H              | H              | H              | -           |
| 10          | 8-Me | 2-Naphthyle               | 4        | H       | H              | H              | H              | -           |
| 11          | 3-Me | Ph                        | 3        | H       | Me             | Me             | H              | -           |
| 12          | 3-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | H       | Me             | Me             | H              | -           |
| 13          | 3-Me | 3-Cl-Ph                   | 3        | H       | Me             | Me             | H              | -           |
| 14          | 3-Me | 2,4-diF-Ph                | 3        | H       | Me             | Me             | H              | -           |
| 15          | 3-Me | 4-MeO-Ph                  | 3        | H       | Me             | Me             | H              | -           |
| 16          | 3-Me | 4-MeO-Ph                  | 2        | 3-F     | H              | H              | H              | -           |
| 17          | 3-Me | Ph                        | 3        | 2,4-diF | H              | H              | H              | -           |
| 18          | 3-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | 2,4-diF | H              | H              | H              | -           |

42

|    |      |          |   |         |    |    |    |   |
|----|------|----------|---|---------|----|----|----|---|
| 19 | 3-Me | 3-Cl-Ph  | 3 | 2,4-diF | H  | H  | H  | - |
| 20 | 3-Me | 4-MeO-Ph | 3 | 2,4-diF | H  | H  | H  | - |
| 21 | 3-Cl | 4-Cl-Ph  | 3 | H       | H  | H  | H  | - |
| 22 | 3-F  | 4-Cl-Ph  | 3 | H       | Me | Me | H  | - |
| 23 | 3-Cl | 4-Cl-Ph  | 3 | H       | Me | Me | H  | - |
| 24 | 3-Me | Ph       | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 25 | 3-Me | 4-Cl-Ph  | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 26 | 3-Me | 3-Cl-Ph  | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 27 | 3-Me | 2,4-diF  | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 28 | 3-Cl | 4-Cl-Ph  | 3 | H       | H  | H  | Me | - |
| 29 | 3-Cl | 4-Cl-Ph  | 3 | 2,4-diF | H  | H  | H  | - |

Tableau 3

| Ex | RMN Spectres RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6, δ en ppm)                                                                                                                                                                                                             | PF/[M+H] |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | 2,6 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).                                                                                                             | 174-177  |
| 2  | 2,25 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; de 7,35 à 7,55 (m, 6H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H).                                                                                                                                   | 183-184  |
| 3  | 2,75 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 2H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H).                                                                                              | 222-223  |
| 4  | 2,65 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; de 7,35 à 7,65 (m, 4H) ; de 7,75 à 7,85 (m, 3H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H).                                                                                                                                     | 246-249  |
| 5  | 2,5 (s, 3H) ; 2,8 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; isomère majoritaire à 80 % ( l'isomère minoritaire à 20% étant le dérivé 3-Cl-4- Me) | 272-275  |

27

| Ex | RMN Spectres RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ en ppm)                                                                                                        | PF/[M+H] |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 6  | 2,8 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; de 7,7 à 7,8 (m, 3H) ; de 7,82 à 7,9 (m, 3H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H).                    | 263-267  |
| 7  | 2,8 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,2 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,8 (m, 3H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H).          | 260-263  |
| 8  | 2,9 (s, 3H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,3 (s, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 3H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 9,05 (s, 1H). | 259-261  |
| 9  | 2,65 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,7 (m, 7H) ; de 7,85 à 8,15 (m, 4H) ; 8,5 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).                                                 | 94-96    |
| 10 | 2,6 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,6 (m, 5H) ; 7,65 (d, 2H) ; de 7,85 à 8,05 (m, 3H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).       | 198-200  |
| 11 | 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 5H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 2H) ; de 7,8 à 7,9 (m, 3H) ; 8,6 (s, 1H).                                    | [343]    |
| 12 | 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 3H) ; de 7,8 à 7,9 (m, 3H) ; 8,6 (s, 1H).                       | [377]    |
| 13 | 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; de 7,6 à 7,65 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,55 (s, 1H).                                    | [377]    |
| 14 | 1,5 (s, 6H) ; 2,55 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,2 à 7,25 (m, 1H) ; de 7,35 à 7,55 (m, 3H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 4H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,5 (s, 1H).                         | [379]    |
| 15 | 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,15 (m, 2H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; de 7,75 à 7,9 (m, 5H) ; 8,65 (s, 1H).             | [373]    |

48

| Ex | RMN Spectres RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ en ppm)                                                                                                                     | PF/[M+H] |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 16 | 2,65 (s, 3H) ; 3,8 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,05 (d, 2H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,45 à 7,5 (m, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,75 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H). | [363]    |
| 17 | 2,7 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,5 (t, 2H) ; de 7,65 à 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H).                                | [351]    |
| 18 | 2,7 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; de 7,65 à 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H).                                           | [385]    |
| 19 | 2,7 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,65 à 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H).                              | [385]    |
| 20 | 2,65 (s, 3H) ; 3,8 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,05 (d, 2H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 7,75 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H).                            | [381]    |
| 21 | 4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,65 à 7,8 (m, 6H) ; 8,15 (m, 2H) ; 8,55 (s, 1H).                                                                        | 195-197  |
| 22 | 1,45 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,4 à 7,7 (m, 7H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,6 (s, 1H).                                                                                         | 174-175  |
| 23 | 1,45 (s, 6H) ; 5,05 (s, 1H) ; de 7,3 à 7,6 (m, 7H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,1 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H).                                                                         | 172-173  |
| 24 | 2,7 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,55 (m, 7H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H).                                                                      | [333]    |
| 25 | 2,65 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; de 7,45 à 7,6 (m, 4H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H).                                             | [367]    |
| 26 | 2,7 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H).                                 | [367]    |
| 27 | 2,55 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,2 à 7,55 (m, 6H) ; de 7,65 à 7,8 (m, 2H) ; 8,5 (s, 1H).                                                                            | [369]    |

Handwritten signature or mark.

| Ex | RMN Spectres RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6, δ en ppm)                                                                             | PF/[M+H] |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 28 | 3,4 (s, 3H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,65 (d, 2H) ;<br>de 7,75 à 7,85 (m, 4H) ; 8,15 (d, 2H) ; 8,6 (s, 1H). | 120-122  |
| 29 | 4,1(d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (m, 1H)<br>; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H).           | 201-203  |

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

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

- 5
- L'activité des composés selon l'invention a été évaluée sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et transfectée de manière stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC<sub>50</sub> sont comprises entre 0,01 et 10 µM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.
- 10
- La lignée cellulaire Neuro-2A provient de source commerciale standard (ATCC). Le clone Neuro-2A a été obtenu à partir d'une tumeur spontanée provenant d'une souche de souris A albino par R.J Klebe et col. Cette lignée Neuro-2A est ensuite stablement transfectée avec 8NBRE-luciférase. Les cellules N2A-8NBRE sont cultivées jusqu'à confluence dans des flacons de culture de 75 cm<sup>2</sup> 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
- 15
- cellules sont récupérées par de la trypsine 0,25% pendant 30 secondes puis remises en suspension dans du DMEM sans rouge de phénol contenant 4,5g/L de glucose, 10% de sérum délipidé Hyclone et déposées dans des plaques blanches 96 puits à fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000 par puits dans 75 µL pendant 24 heures avant
- 20
- l'addition des produits. Les produits sont appliqués dans 25µL et incubés 24 heures supplémentaires. Le jour de la mesure, on ajoute à chaque puits un volume équivalent (100µL) de Steadylite, puis on attend 30 minutes pour obtenir une lyse complète des cellules et la production maximale du signal. Les plaques sont ensuite mesurées dans un compteur de luminescence pour microplaques après avoir été scellées par un film adhésif. Les produits
- 25
- sont préparés sous forme de solution stock à 10<sup>-2</sup> 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.

80

Par exemple, les composés n° 1, 3, 10, 15 et 19 ont montré une  $EC_{50}$  de respectivement 5 ; 0,5 ; 68 ; 161 et 1,7 nM. Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont un effet modulateur de NOT.

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

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

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

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

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

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

5 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 traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

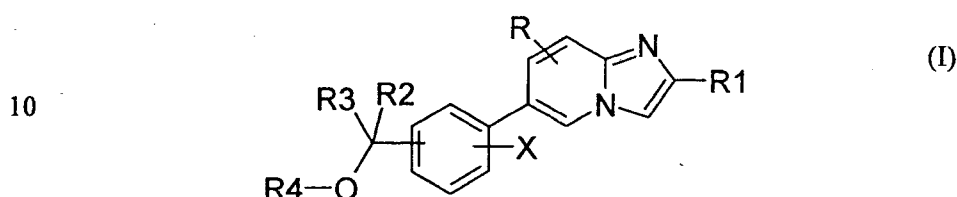
10 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale,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

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

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

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

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.

**REVENDICATIONS****1. Composés de formule (I) :**

15 dans laquelle :

$R_1$  représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, ces deux groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)thioalkyle, -S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyle), hydroxyle, cyano, nitro, hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, NRaRb(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène-oxy, NRaRb, CONRaRb, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, NRcC(O)ORe, NRcSO<sub>2</sub>Re, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, aryle ou hétéroaryle monocyclique, l'aryle ou l'hétéroaryle monocyclique étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, oxo, nitro, cyano ou OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle;

$X$  représente de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi hydrogène, halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, NRaRb, cyano, nitro, le (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxy, NRaRb ou hydroxyle ;

$R$  représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi un halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy ;

$R_2$  et  $R_3$  représentent, indépendamment l'un de l'autre,  
 35 un atome d'hydrogène,  
 un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;  
 un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy,

halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano ;

R<sub>2</sub> et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 à 7 atomes de carbone;

R<sub>4</sub> représente :

- 5 un atome d'hydrogène,  
un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;  
un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis  
parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy,  
halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl(CO)-,  
10 CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, NRcC(O)ORe ou aryle,  
l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi  
un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy,  
halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano ;

- Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un  
15 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène ou aryle ;

ou Ra et Rb forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine,  
pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine,  
homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, aryle ou aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène ;

- 20 Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un  
groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, aryle,

ou Rc et Rd forment ensemble un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)alkylène ;

Re représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, aryle,

ou Rc et Re forment ensemble un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)alkylène ;

- 25 Rf représente un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy,  
hydroxyle, cyano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle,  
NRcCOORE, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcSO<sub>2</sub>Re, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylène, aryle, l'aryle étant  
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un  
groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, NRaRb,  
30 hydroxyle, nitro, cyano ou OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, à l'état de base ou de sel d'addition à un  
acide.

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

R<sub>1</sub> représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, éventuellement substitué

par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène ou groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxy.

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

- 5 X représente 1 ou 2 substituant identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'hydrogène, d'halogène.

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

- 10 R représente, en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-a]pyridine, 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle.

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

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle.

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

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle.

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

- 25 Le groupe  est en position 2, 3 ou 4 sur le noyau phényle qui le porte.

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

- $R_1$  représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène ou groupes  $(C_1-C_{10})$ alkyle,  $(C_1-C_{10})$ alcoxy, halo $(C_1-C_{10})$ alcoxy ;
- $X$  représente 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les
- 5 atomes d'hydrogène, d'halogène ;
- $R$  représente, en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, les groupes  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;
- $R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment l'un de l'autre un un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;
- 10  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;

Le groupe  est en position 2, 3 ou 4 sur le noyau phényle qui le porte.

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

- 15  $R_1$  représente un groupe phényle ou un groupe naphthyle, ces deux groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène,  $(C_1-C_{10})$ alkyle,  $(C_1-C_{10})$ alcoxy, halo $(C_1-C_{10})$ alcoxy ;
- $X$  représente un atome d'hydrogène,
- 20  $R$  est en position 3, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine et représente un  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;
- $R_2$  et  $R_3$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
- $R_4$  représente un atome d'hydrogène,
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

25 **10. Composés**

{3-[2-(4-Chlorophényl)-8-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;

{3-[2-(4-Chlorophényl)-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;

[3-(3-Méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl) phényl]méthanol ;

{3-[2-(2,4-difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;

{3-[2-(4-chloro-3-méthylphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol  
et son chlorhydrate ;

{3-[2-(4-chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son  
chlorhydrate ;

{3-[2-(4-méthoxyphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son  
chlorhydrate ;

{3-[2-[4-(difluorométhoxy)phényl]-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-  
yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;

[3-(8-Méthyl-2-naphthyl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;

[4-(8-Méthyl-2-naphthyl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;

2-[3-(3-Méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;

2-{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(3-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(2,4-Difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(4-Méthoxyphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;

{2-Fluoro-6-[2-(4-méthoxyphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-  
yl]phényl}méthanol ;

[2,6-Difluoro-3-(3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;

{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-  
difluorophényl}méthanol ;

{3-[2-(3-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-  
difluorophényl}méthanol ;

{2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthoxyphényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-  
phényl}méthanol ;

{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;  
2-{3-[2-(4-Chlorophényl)-3-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;  
2-{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;  
[2-Fluoro-6-(3-méthyl-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;  
{2-[2-(4-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;  
{2-[2-(3-Chlorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;  
{2-[2-(2,4-Difluorophényl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;  
3-Chloro-6-(3-méthoxyméthylphényl)-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ;  
{3-[3-Chloro-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol.

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

5

12. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

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

15

14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des

58

revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.

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

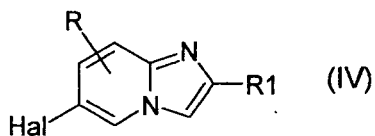
10 16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.

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

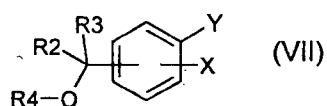
18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies, de la sclérose en plaque.

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

25 20. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (IV);

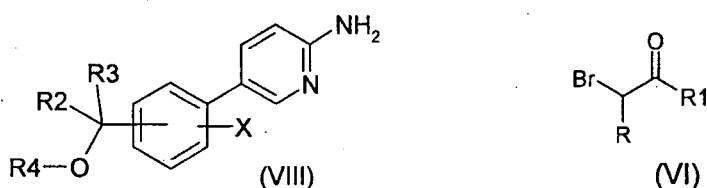


dans laquelle R et R1 sont définis selon la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, avec un composé de formule générale (VII),



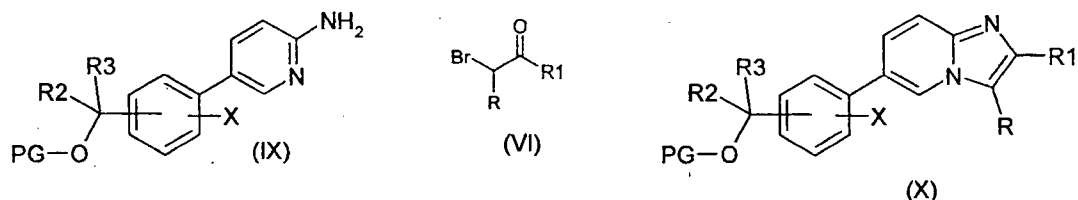
dans laquelle R2, R3, R4 et X sont définis selon la revendication 1 et Y représente un dérivé de bore ou d'étain.

21. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R est en position 3 du noyau imidazopyridine et R représente un groupe alkyle,



par condensation d'une aminopyridine de formule générale (VIII), dans laquelle R2, R3 et R4 et X sont définis selon la revendication 1, R4 étant différent d'un atome d'hydrogène, avec une bromocétone de formule générale (VI), dans laquelle R et R1 sont définis selon la revendication 1.

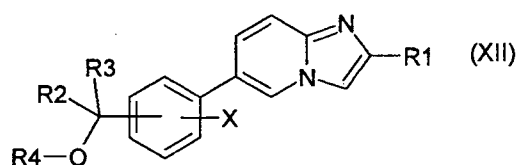
22. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R est en position 3 du noyau imidazopyridine et R4 représente un atome d'hydrogène,



caractérisé en ce qu' une aminopyridine de formule générale (IX), dans laquelle R2, R3 et X sont définis selon la revendication 1, et PG représente un groupement protecteur de fonction hydroxyle, réagit avec une bromocétone de formule générale (VI), dans laquelle R1 défini selon la revendication 1, et R représente un groupe alkyle, pour obtenir des composés de formule générale (X) ;

le composé de formule générale (X) est ensuite soumis à une réaction de déprotection.

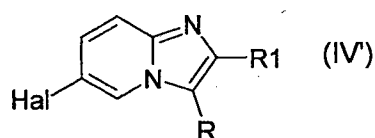
23. Procédé de synthèse des composés de formule générale (I) dans laquelle R est en position 3 du noyau imidazopyridine et représente un atome d'halogène, caractérisé en ce que l'on fait ragir un composé de formule générale (XII)



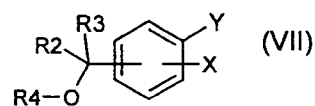
dans laquelle X, R1, R2, R3, R4 sont définis selon la revendication 1, avec un agent d'halogénéation.

10

24. Procédé de synthèse des composés de formule générale (I) dans laquelle R est en position 3 du noyau imidazopyridine et représente un atome d'halogène, caractérisé en ce que l'on fait ragir un composé de formule générale (IV'),

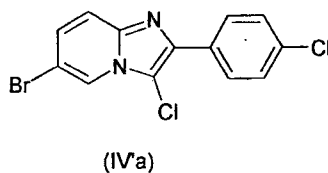
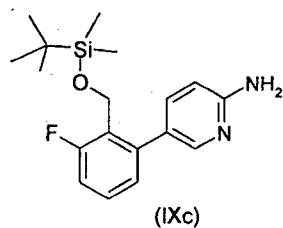
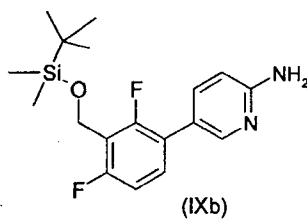
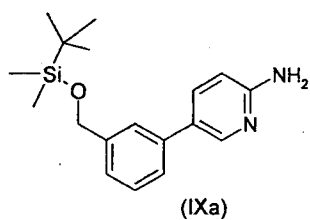
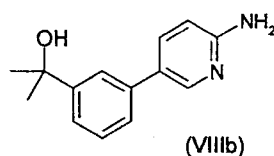
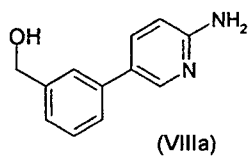


- 15 dans laquelle R1 est défini selon la revendication 1, R représente un atome de fluor ou de chlore et Hal représente un atome de brome ou d'iode, avec un composé de formule générale (VII),



- 20 dans laquelle R2, R3, R4 et X sont définis selon la revendication 1 et Y représente un dérivé de bore ou d'étain.

## 25. Composés intermédiaires

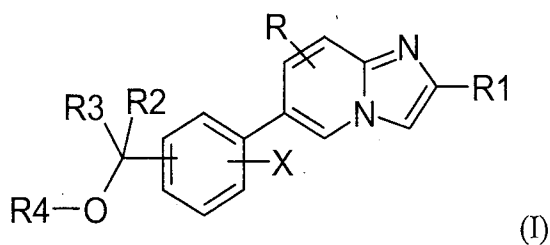


26. Procédé de synthèse selon la revendication 21, 22 ou 24, dans laquelle les composés de formules générales (VIII), (IX) et (IV') sont les composés de formules (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (IXc) et (IV').

# DERIVADOS POLISUSTITUIDOS DE 2-ARIL-6-FENIL-IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a derivados polisustituidos de 2-aril-6-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas, 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 la fórmula (I):



en la que:

$R_1$  representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ ), tioalquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), -S(O)-alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), -S(O)<sub>2</sub>-alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), hidroxilo, ciano, nitro, hidroxil-alquilenil( $C_1$ - $C_{10}$ ), NRaRb-alquilenil( $C_1$ - $C_{10}$ ), alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ )-alquilenil( $C_1$ - $C_{10}$ )-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), NRcC(O)ORe, NRcSO<sub>2</sub>Re, aril-alquilenil( $C_1$ - $C_{10}$ ), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ ), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ );

X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un hidrógeno, un halógeno, alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ ), NRaRb, ciano, nitro, pudiendo estar el alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ) eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un halógeno, alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ ), NRaRb o hidroxilo;

R representa en la posición 3, 5, 7 u 8 de la imidazo[1,2-*a*]piridina de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un halógeno, alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1$ - $C_{10}$ ), alcoxi( $C_1$ - $C_{10}$ );

$R_2$  y  $R_3$  representan, independientemente uno de otro,

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), eventualmente sustituido con un grupo Rf ;

un grupo arilo, eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),

5 halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano;

R<sub>2</sub> y X pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;

R<sub>4</sub> representa:

un átomo de hidrógeno,

10 un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), eventualmente sustituido con un grupo Rf ;

un grupo arilo, eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),

halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano, alquil( $C_1-C_{10}$ )(CO)-,

CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), NRcC(O)ORe o arilo,

15 estando el arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),

halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ ) o arilo ;

20 o Ra y Rb forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les lleva, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo eventualmente sustituido con un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), arilo o aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ );

Rc y Rd representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un

25 grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ ), arilo;

o Rc y Rd forman juntos un grupo alquilenos( $C_2-C_5$ );

Re representa un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ ), arilo ;

o Rc y Re forman juntos un grupo alquilenos( $C_2-C_5$ );

Rf representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),

30 hidroxilo, ciano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo( $C_1-C_{10}$ ),

NRcCOORE, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcSO<sub>2</sub>Re, aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ ), arilo, estando el arilo

eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un

grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), NRaRb,

hidroxilo, nitro, ciano o OCO-alquilo( $C_1-C_{10}$ );

69

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

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

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

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

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

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

- 15 - un grupo( $C_x-C_t$ ): un grupo que comprende entre x y t átomos de carbono ;
- un átomo de halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo : un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, eventualmente sustituido con un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. A modo de ejemplo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 20 terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, ciclopropilmetilo etc. ;
- un grupo alquilenos: un grupo alquilo divalente
- un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- 25 - un grupo haloalquilo: un grupo alquilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno idénticos o diferentes. Como ejemplos, se pueden citar los grupos  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ .
- un grupo haloalcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y está sustituido con uno o varios átomos de halógeno idénticos o diferentes. Como ejemplos, se pueden citar los grupos  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCCl_3$ .
- 30 - un grupo tioalquilo: un radical S-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;

- un grupo arilo : un grupo aromático mono o bicíclico que tiene 6 a 10 átomos. Como ejemplos de grupos arilo, se pueden citar fenilo y naftilo;
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático mono o bicíclico que tiene 5 a 10 átomos entre ellos 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S. Como ejemplos de grupos heteroarilos monocíclicos, se pueden citar : pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina ;
- pudiendo estar los átomos de azufre y de nitrógeno en estado oxidado (N-óxido, sulfóxido, sulfona)

10

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

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);  
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

15

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

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido en posición 2,3 ó 4 con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);  
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

25

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

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos de halógeno o grupos metoxi, metilo, difluorometiloxi ;  
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

30

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

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido en posición 2,3 ó 4 con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos de halógeno o grupos metoxi, metilo, difluorometiloxi ;

5 siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

10 X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegidos entre los átomos de hidrógeno, de halógeno ;  
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

15 X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegidos entre los átomos de hidrógeno, de flúor ;  
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R representa, en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-*a*]piridina, 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ;  
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R representa, en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-*a*]piridina, un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ;  
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

30

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

R representa, en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-*a*]piridina, un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, el grupo metilo ;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

- 5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

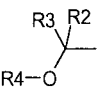
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ;

siendo los demás grupos tales como se han definido anteriormente.

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

El grupo  está en posición 2, 3 ó 4 sobre el núcleo fenilo al que está unido ;

siendo los otros sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente.

30

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

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o varios

átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ );

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegidos entre los átomos de hidrógeno, de halógeno ;

- 5 R representa, en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-a]piridina, un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo( $C_1-C_{10}$ ) ;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ );

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ) ;

- 10 El grupo  $\begin{array}{c} R_3, R_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_4-O \end{array}$  está en posición 2, 3 ó 4 sobre el núcleo fenilo al que está unido ;  
en estado de base o de sal de adición a un ácido.

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

- 15 R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido en posición 2,3 ó 4 con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos de halógeno o grupos metoxi, metilo, difluorometiloxi ;

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegidos entre los átomos de hidrógeno, de flúor ;

- 20 R representa, en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-a]piridina, un sustituyente elegido entre los halógenos, el grupo metilo ;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

- 25 R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ;

El grupo  $\begin{array}{c} R_3, R_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_4-O \end{array}$  está en posición 2, 3 ó 4 sobre el núcleo fenilo al que está unido ;  
en estado de base o de sal de adición a un ácido.

- 30 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un décimo-septimo grupo de compuestos está constituido de los compuestos para los cuales :

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente

los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ;

X representa un átomo de hidrógeno ;

R está en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-*a*]piridina y representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) ;

5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno ;

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno ;

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

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

{3-[2-(4-Clorofenil)-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;

{3-[2-(4-clorofenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;

[3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il) fenil]metanol ;

{3-[2-(2,4-difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocioruro ;

{3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocioruro ;

{3-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocioruro ;

{3-[2-(4-metoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocioruro ;

{3-[2-[4-(difluorometiloxi)fenil]-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocioruro ;

[3-(8-metil-2-naftil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

[4-(8-metil-2-naftil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

2-[3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;

2-{3-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(3-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(2,4-Difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(4-metoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

{2-Fluoro-6-[2-(4-metoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;

[2,6-Difluoro-3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

{3-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;

{3-[2-(3-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;

{2,6-Difluoro-3-[2-(4-metoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-fenil}metanol ;

{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;

2-{3-[2-(4-clorofenil)-3-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

2-{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

[2-Fluoro-6-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

{2-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;

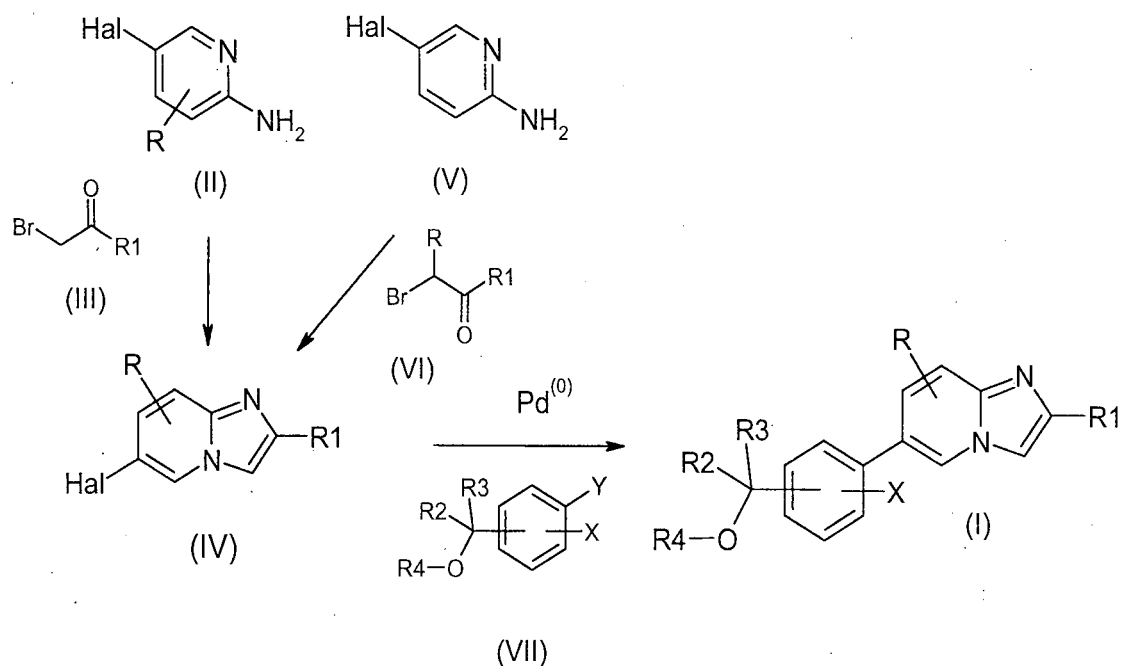
{2-[2-(3-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;

{2-[2-(2,4-Difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;

3-cloro-6-(3-metoximetilfenil)-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina ;

{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol.

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

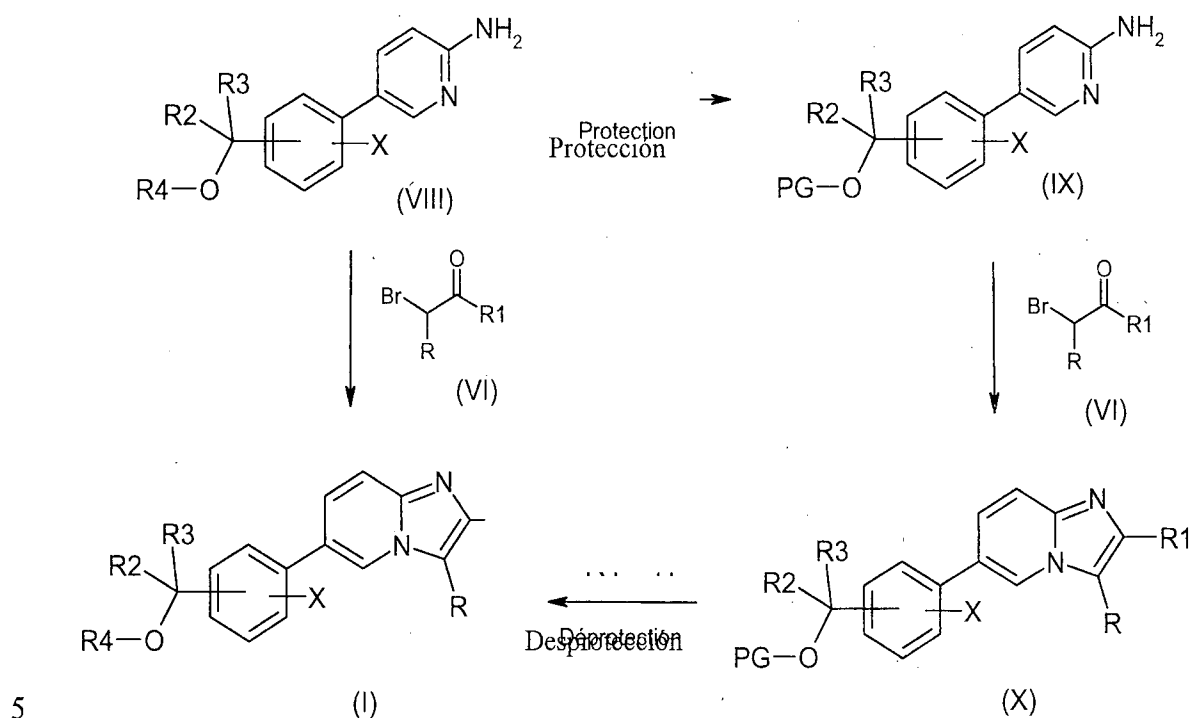


**Esquema 1**

- 5 Se pueden preparar los compuestos de la invención según el esquema 1 mediante una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de la fórmula general (IV), en la que R y R1 se definen como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno y un derivado de la fórmula general (VII), en la que R2, R3, R4 y X se definen como anteriormente e Y representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de la fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

Los compuestos de fórmula general (IV) pueden obtenerse por condensación entre una aminopiridina de fórmula general (II), en la que R se define como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno y una bromocetona de fórmula general (III), en la que R1 se define como anteriormente, por ejemplo según los métodos descritos por L. Cai en *J. Med. Chem.* 2007, 50, 4746, para obtener los compuestos de fórmula general (IV), para los que R está en posición 5, 7 u 8 del núcleo imidazopiridina. Los compuestos de fórmula general (IV), para los que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina pueden obtenerse por condensación entre una aminopiridina de fórmula general (V), en la que Hal representa un átomo de halógeno y una bromocetona de fórmula general (VI), en la que R y R1 se definen como anteriormente, por ejemplo según el método descrito por M. Fisher en *J. Med. Chem.* 1972, 15, 982.

De acuerdo con la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I), en la que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y representa un grupo alquilo, según el procedimiento descrito en el esquema 2.



**Esquema 2**

Se pueden preparar los compuestos de la invención en los que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina siguiendo el esquema 2 por una reacción de condensación entre una aminopiridina de fórmula general (VIII), en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y X se definen como anteriormente, no siendo R<sub>4</sub> un átomo de hidrógeno y una bromocetona de fórmula general (VI), en la que R<sub>1</sub> se define como anteriormente y R representa un grupo alquilo, por ejemplo según el método descrito por M. Fisher en *J. Med. Chem* 1972, 15, 982.

10

Cuando R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, los compuestos de fórmula general (VIII) pueden transformarse en compuestos de fórmula general (IX), en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X se definen tal como anteriormente y PG representa un grupo protector de función hidroxilo, tal como describe por ejemplo T. Greene en « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (Wiley Interscience), por ejemplo un grupo terbutildimetilsilil, por cualquier método conocido por el experto en la materia. Los compuestos de fórmula general (VIII) se someten a una reacción de condensación con las bromocetonas de fórmula general (VI), en la que R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente, para obtener los compuestos de fórmula general (X), en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X se definen como anteriormente y PG representa un grupo protector

15

20

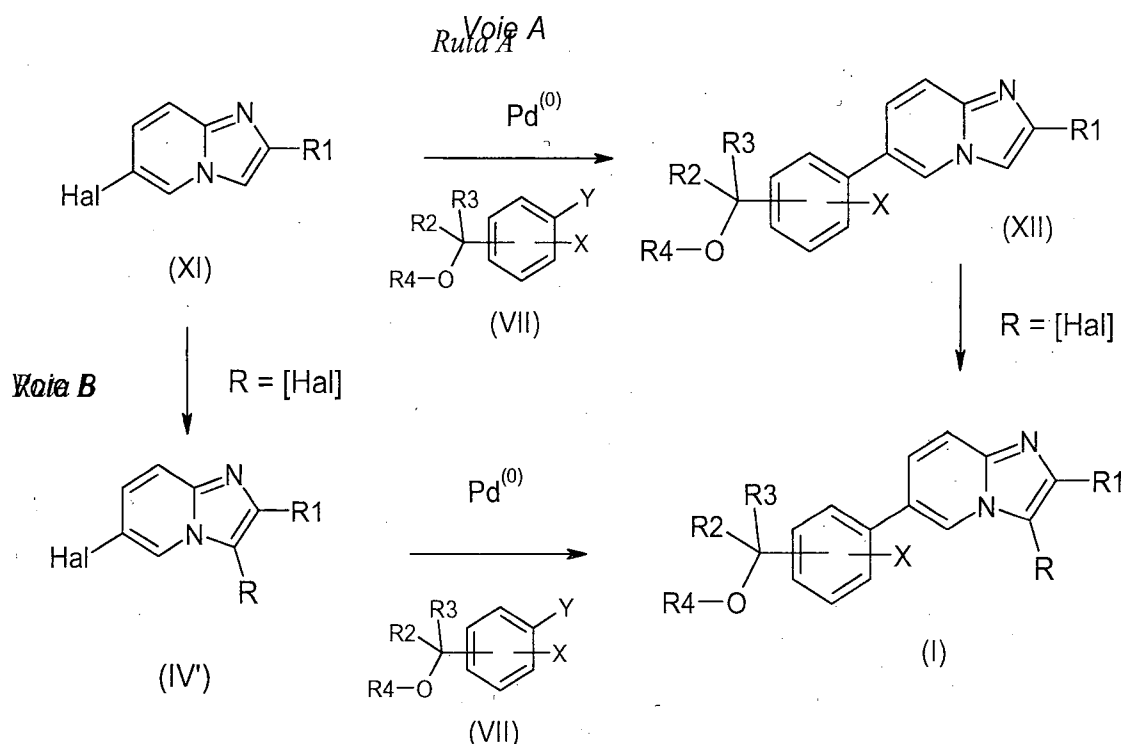
3

del hidroxilo. Por último, los compuestos de fórmula general (IX) se someten a una reacción de desprotección, como describe por ejemplo T. Greene en « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (Wiley Interscience), para obtener los compuestos de fórmula general (I), en la que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y R4 representa el átomo de hidrógeno.

- 5 En el esquema 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía (por ejemplo WO2004076412) o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en esta memoria o que son conocidos por el experto en la materia. En particular, las aminopiridinas de fórmula general (VIII), pueden obtenerse según los métodos conocidos
- 10 por el experto en la materia.

De acuerdo con la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I), en la que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y representa un átomo de halógeno, según el procedimiento

esquema 3.



Esquema 3

Se pueden preparar los compuestos de la invención de fórmula general (I) en la que X, R1, R2, R3, R4 se definen como anteriormente y R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y representa un halógeno siguiendo el esquema 3 *ruta A* por una reacción de halogenación de una imidazopiridina de fórmula general (XII) en la que X, R1, R2, R3, R4 se definen como anteriormente por medio de un agente de halogenación tal como N-clorosuccinimida o un agente de fluoración tal como 1-clorometil-4-fluoro-1,4-

diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis-tetrafluoroborato, conocido igualmente con la denominación comercial «selectflúor®». Se pueden obtener los compuestos de fórmula general (I) por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de la fórmula general (XI), en la que R1 se define como  
5 anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno y un derivado de la fórmula general (VII), en la que R2, R3, R4 y X se definen como anteriormente e Y representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de la fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

Alternativamente, se pueden preparar también los compuestos de la invención de  
10 fórmula general (I) en la que X, R1, R2, R3, R4 se definen como anteriormente y R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y representa un halógeno según el esquema 3 ruta B por reacción de acoplamiento catalizada por un metal tal como paladio entre una imidazopiridina de fórmula general (IV') en la que en la R1 se definen como anteriormente, R  
15 representa un átomo de flúor o de cloro y Hal representa un átomo de bromo o de yodo, y un derivado de fórmula general (VII), en la que R2, R3, R4 y X se definen como anteriormente e Y representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615. Los compuestos de fórmula general (IV') pueden obtenerse por halogenación de las imidazopiridinas de fórmula (XI) por medio de un agente tal como  
20 N-clorosuccinimida.

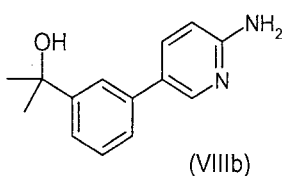
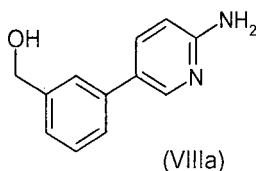
Los productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a cualquiera de las reacciones conocidas por el experto en la técnica, en cualquier orden, para transformarse en otros productos de fórmula (I).

Como ejemplos de reacciones, se pueden citar: las reacciones de esterificación o de  
25 amidificación de la función ácido, reacciones de carbamoylación, reacciones de hidrólisis de la función éster, reacciones de transformación de la función hidroxilo en función alcoxi, reacciones de acoplamiento catalizadas por un metal de transición, reacciones de protección de las funciones reactivas, reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden contener las funciones reactivas protegidas, reacciones de salificación por un ácido mineral  
30 u orgánico o por una base para obtener la sal correspondiente, reacciones de desdoblamiento de las formas racémicas en enantiómeros, estando dichos productos de la fórmula (I) así obtenidos, llegado el caso, en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

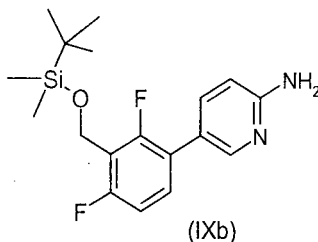
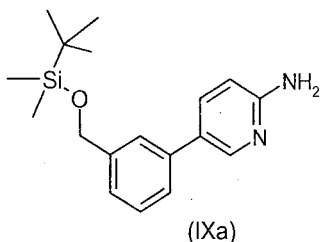
75

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb) y (IV'a). Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

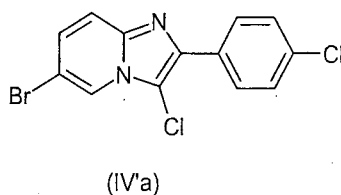
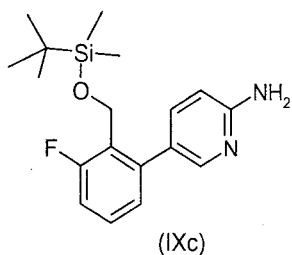
5



10



15



20

El compuesto de fórmula (VIIIa) puede prepararse por una reacción de acoplamiento catalizada por un metal, tal como paladio, entre la 5-bromo-2-aminopiridina y un derivado de ácido borónico, por ejemplo el ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico, tal como se describe en el ejemplo N°3. El compuesto de fórmula (VIIIb) puede prepararse por una reacción de acoplamiento catalizada por una metal, tal como el paladio, entre 2-(3-bromofenil)propan-2-ol y una aminopiridina sustituida con un derivado de boro tal como, por ejemplo, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina, tal como se describe en el ejemplo N°4. El compuesto de fórmula (IXa) puede prepararse por acción de (*tert*-butilclorodimetil)silano sobre el compuesto (VIIIa) en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como imidazol, tal como se describe en el ejemplo N°3. Los compuestos de fórmula (IXb) y (IXc) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento catalizada por una metal tal como paladio entre una aminopiridina sustituida con un derivado de boro tal como, por ejemplo, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina y un derivado de (*tert*-butildimetiloxi)metilbromobenceno, tal como se describe en el ejemplo N°5. El compuesto de fórmula (IV'a) puede obtenerse por acción de un agente de halogenación tal como *N*-clorosuccinimida sobre 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina tal como se describe en el ejemplo N°6.

35

Los compuestos de fórmulas (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (IXc), (IV'a) se han

76

preparado en forma de polvo o de aceite, en forma de base. La tabla 1 reúne algunos datos fisicoquímicos de estos intermedios.

Tabla 1

5

| Nº      | R.M.N. <sup>1</sup> H (DMSO-d6, δ ppm) ; M+H; PF                                                                                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (VIIIa) | 4,55 (d, 2H); 5,2 (t, 1H); 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); de 7,3 a 7,55 (m, 3H); 7,7 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); M+H = 201                                                          |
| (VIIIb) | 1,45 (s, 6H); 5,0 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H); 6,55 (d, 1H); de 7,3 a 7,4 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 8,25 (s, 1H). M+H = 229                                                           |
| (IXa)   | 0,09 (s, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,02 (m, 2H); 6,52 (dd, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,66 (dd, 1H); 8,21 (d, 1H). M+H = 315; PF = 82 – 84 °C |
| (IXb)   | 0 (s, 6H); 0,8 (s, 9H); 4,4 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); de 7,35 a 7,45 (m, 2H); 8,0 (s, 1H). M+H = 351                                                           |
| (IXc)   | 0 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 4,5 (s, 2H); 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H); de 7,05 a 7,15 (m, 2H); de 7,3 a 7,4 (m, 1H); de 7,45 a 7,5 (m, 1H); 8,0 (d, 1H). M+H = 333                            |
| (IV'a)  | 7,55 (d, 1H); 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H); 8,15 (d, 2H) 8,7 (s, 1H)                                                                                                                         |

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados se corresponden con los proporcionados en la tabla 2 a continuación, que ilustra las estructuras químicas de algunos compuestos según la invención.

La nomenclatura de los compuestos ha sido establecida a partir del programa informático Autonom.

**Ejemplo 1 : {3-[2-(4-clorofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}etanol**  
(compuesto 1de la tabla)

**1.1 6-Bromo-2-(4-clorofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina**

Se colocan en un matraz 1,70 g de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina, 2,13 g de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona en 75 ml de n-propanol. Se añaden 1,08 g de hidrogenocarbonato de sodio. Se calienta a 80 °C, durante 6 h. Se deja enfriar y se el disolvente se evapora a presión reducida. El resto se recoge entre diclorometano y agua, la

77

fase orgánica se separa a continuación, se seca y el filtrado se concentra a presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. El sólido obtenido se tritura con éter dietílico y se recoge por filtración. Se obtienen 1,7 g de compuesto.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,6 (s, 3H); 7,0 (s, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,7 (s, 1H); 7,9 (d, 2H); 8,1 (s, 1H).  $\text{M}+\text{H} = 322$ .

## 1.2 {3-[2-(4-Clorofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol

- Se ponen en un matraz 10,5 ml de acetonitrilo, 10,5 ml de tolueno y 8,5 ml de una solución 2 M de carbonato de sodio, se desgasifica con argón durante 10 min. Se añaden 704  
10 mg de 6-bromo-2-(4-clorofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina, 497 mg de ácido 3-hidroximetilfenilborónico y 126 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla se agita 5 h a  $75^\circ\text{C}$ . Después de enfriar, se elimina por filtración el catalizador que se lava con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca y el filtrado se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla  
15 de diclorometano/metanol. Se tritura el sólido obtenido con éter dietílico, se recoge por filtración, después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 431 mg de compuesto.

PF= $174\text{--}177^\circ\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  en ppm): 2,6 (s, 3H); 4,6 (d, 2H); 5,3 (t, 1H); 7,3 (d, 1H); de 7,4 a 7,5 (m, 4H); 7,6 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,4 (s, 1H); 8,7 (s, 1H).  $\text{M}+\text{H} = 349$ .

- 20 **Ejemplo 2: [3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol (compuesto 3 de la tabla)**

## 2.1 6-Bromo-3-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina

- En un matraz de 100 ml, se disuelven 865 mg de 2-amino-5-bromopiridina en 25 ml de acetona, después se añaden 1,06 g de 2-bromo-1-fenil-1-propanona y se calienta la  
25 mezcla a reflujo del disolvente durante 57 horas. Se deja que la mezcla de reacción se enfríe, después de recoge el precipitado por filtración, se lava con éter dietílico y se seca a presión reducida. Se obtienen 350 mg de compuesto.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  en ppm): 2,82 (s, 3H) ; de 7,55 a 7,9 (m, 5H); 7,95 (d, 1H,  $J = 4,2$  Hz) ; 8,1 (d, 1H,  $J = 4,2\text{Hz}$ ) ; 9,22 (s, 1H).  $\text{M}+\text{H} = 287$ .

- 30 **2.2 [3-(3-Metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol**

Se colocan en un matraz 5 ml de acetonitrilo, 5 ml de tolueno y 5 ml de una

disolución 2M de carbonato de sodio, se desgasifica con argón durante 15 min, después se añaden 355 mg de 6-bromo-3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina, 282 mg de ácido 3-hidroximetilfenilborónico y 71 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se agita la mezcla 16 h en un baño termostatzado a 90°C. La mezcla de reacción se enfría a continuación a temperatura ambiente y se evaporan los disolventes a presión reducida. El resto se recoge con 30 ml de una mezcla de diclorometano/metanol 50/50. Se elimina un insoluble por filtración sobre celita. El filtrado se evapora a presión reducida y el resto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. El sólido obtenido se recoge con éter dietílico y se recoge por filtración, a continuación se 10 recristaliza en 20 ml de etanol. Se obtienen 110 mg de compuesto.

PF=222-223°C. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm): 2,75 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); de 7,3 a 7,4 (m, 2H); de 7,45 a 7,55 (m, 3H); 7,6 (d, 1H); 7,7 (d, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,5 (s, 1H). M+H = 315.

**Ejemplo 3: Hidrocloruro de (1:1) de {3-[2-(2,4-difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol (compuesto 4 de la tabla)** 15

### 3.1 [3-(6-Aminopiridin-3-il)fenil]metanol

Se añaden 2,0 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 75 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio en un matraz que contiene una disolución de 5,0 g de 5-bromopiridin-2-ilamina en 140 ml de tolueno, 5,7 g de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico y 70 ml de etanol 20 previamente desgasificado. Se calienta a 80 °C, durante 16 h. Después de enfriar, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 4,99 g de compuesto.

25 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm): 4,55 (d, 2H); 5,2 (t, 1H); 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); de 7,3 a 7,55 (m, 3H); 7,7 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); M+H = 201.

### 3.2 5-[3-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)fenil]piridin-2-ilamina

Se ponen en un matraz 4,99 mg de 3(6-amonipiridin-3-il)fenil]metanol y se disuelven en 240 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 2,2 g de 1*H*-imidazol y después 4,51 g 30 de *tert*-butilclorodimetilsilano y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación se hidroliza la mezcla de reacción con agua y la fase orgánica, extraída con acetato de etilo, se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a



presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 7,0 g de compuesto.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm): 0,09 (s, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,02 (m, 2H); 6,52 (dd, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,66 (dd, 1H); 8,21 (d, 1H). M+H = 315; PF = 82 - 84 °C.

### 3.3 6-[3-(*terc*-Butildimetilsilaniloximetil)fenil]-2-(2,4-difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridina

300 mg de 5-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]piridin-2-ilamina disueltos en 5 ml de etanol se colocan en un reactor helicoidal. Se le añaden 200 mg de hidrógenocarbonato de sodio y 470 mg de 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)propan-1-ona. El reactor se cierra y se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriar, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 220 mg de compuesto.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 2,4 (s, 3H); 4,7 (s, 2H); de 6,75 a 6,95 (m, 2H); de 7,2 a 7,35 (m, 4H); 7,45 (s, 1H); de 7,55 a 7,65 (m, 2H); 7,95 (s, 1H). M+H = 465.

### 3.4 {3-[2-(2,4-Difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

Se ponen en un matraz 210 mg de 6-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-2-(2,4-difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridina en 5 ml de tetrahidrofurano y se le añaden 240 mg de fluoruro de tetrabutilamonio. Se agita a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 130 mg de compuesto.

M+H = 351.

### 3.5 Hidrocloruro (1 :1) de {3-[2-(2,4-Difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

Una disolución de 130 mg de {3-[2-(2,4-difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol en diclorometano y metanol se pasa sobre vidrio fritado y se añaden al filtrado 3,7 ml de una disolución 0,1N de ácido clorhídrico en isopropanol. A continuación, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se tritura el resto obtenido en éter

80

dietílico y se recoge por filtración, después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 128 mg de compuesto.

PF = 246 - 249 °C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm): 2,65 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); de 7,35 a 7,65 (m, 4H); de 7,75 a 7,85 (m, 3H); 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H). M+H = 351.

5 **Ejemplo 4 : 2-{3-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol (compuesto 12 de la tabla)**

**4.1 2-(3-bromofenil)propan-2-ol**

Bajo corriente de argón, se colocan en un matraz 6,5 g de 3-bromoacetofenona y se disuelven en 544 ml de éter dietílico y 272 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C en un  
10 baño de hielo y se le añaden gota a gota 100 ml de una disolución 1M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico. Se agita la mezcla a 0°C durante 1h y se añaden 400 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se obtienen 10,0 g de compuesto.

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,45 (s, 6H); 5,15 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,65 (s, 1H).

**4.2 2-[3-(6-Aminopiridin-3-il)fenil]propan-2-ol**

Bajo corriente de argón, se colocan en un matraz 9,0 g del compuesto obtenido en la etapa 4.1, 11,05 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina, 83,7 ml de  
20 una disolución 2M de carbonato de sodio y 1,70 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio que se disuelven en 523 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se calienta 1h30 a 80°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añade al medio de reacción 1 l de acetato de etilo, que se filtra sobre celita. A continuación se separa la fase orgánica, se lava 3 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se  
25 concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se tritura el sólido obtenido con éter diisopropílico, se recoge por filtración, después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 2,35 g de compuesto.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,45 (s, 6H); 5,0 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H); 6,55 (d, 1H); de 7,3 a 7,4 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 8,25 (s, 1H).

#### 4.3 2-{3-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol

58,8 mg (0,7 mmol) de bicarbonato de sodio se pesan en un tubo de microondas. Se le añaden 57 mg (0,25 mmol) del compuesto obtenido en 4.2 en disolución en 2 ml de propan-1-ol, a continuación 92 mg (0,375 mmol) de 2-bromo-1-(4-clorofenil)propan-1-ona en disolución en 1 ml de propan-1-ol. El tubo se sella, después se irradia durante 10 min a 180°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se le añaden 200 mg de propanotiol sobre sílice (Biotage Si-Tiol) y la mezcla se agita 6h a temperatura ambiente, después se filtra. El residuo se lava 2 veces con 2 ml de propan-1-ol, a continuación el filtrado se evapora y se purifica por cromatografía. Se obtienen 26,4 mg de compuesto.

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 3H); de 7,8 a 7,9 (m, 3H); 8,6 (s, 1H). M+H = 377.

**Ejemplo 5 : [2,6-Difluoro-3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol (compuesto 17 de la tabla)**

#### 5.1 (3-bromo-2,6-difluorofenil)metanol

15 20 g de 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído se disuelven en 450 ml de metanol y se enfrían en un baño de hielo; a continuación se le añade en porciones 3,42 g de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evapora el disolvente a presión reducida. El resto se recoge entre diclorometano y agua, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida. El resto se cristaliza en n-pentano. Se obtienen 14,6 g de compuesto, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,0 (s, 1H) ; 4,9 (s, 2H) ; de 6,85 a 7,0 (m, 1H); de 7,5 a 7,65 (m, 1H).

#### 5.2 (3-Bromo-2,6-difluorobenciloxi)*tert*-butildimetilsilano

25 11,15 g del compuesto obtenido en 5.1 se disuelven en 150 ml de THF, se añaden 5,1 g de imidazol, a continuación 9,04 g de cloro-*tert*-butildimetilsilano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se evapora el disolvente, se recoge el residuo con agua y éter dietílico, se decanta, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtuvieron 17,5 g de aceite.

30 Espectro RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm): 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H); 4,65 (s, 2H); de 6,65 a 6,7 (m, 1H); de 7,3 a 7,4 (m, 1H).

### 5.3 5-[3-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]piridin-2-ilamina

6,7 g del compuesto obtenido en 5.2, 4,40 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina, 30 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio y 10,816 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio se disuelven en 80 ml de *N,N*-dimetilformamida y se colocan en una matraz bajo corriente de argón. La mezcla se calienta 2h a 80°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes a presión reducida y se recoge en resto entre agua y acetato de etilo y se elimina un insoluble por filtración sobre celita. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El compuesto se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se obtienen 4,25 g de sólido blanco.

Espectro RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 0 (s, 6H); 0,8 (s, 9H); 4,4 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H); 7,05 (t, 1H); de 7,35 a 7,45 (m, 2H); 8,0 (s, 1H). M+H = 351.

### 5.4 6-[3-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]-3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina

Procediendo como en el ejemplo 4.3 partiendo de 0,25 mmol del compuesto obtenido en 5.3 y de 0,375 mmol de 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona, se obtiene el compuesto esperado, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

### 5.5 [2,6-Difluoro-3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol

El compuesto bruto obtenido en 5.4 se disuelve en 5 ml de THF que contiene 0,5 mmol de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado. La mezcla se agita 16 h a temperatura ambiente, luego se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto se purifica por cromatografía. Se obtienen 22 mg de compuesto.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm): 2,7 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); de 7,35 a 7,45 (m, 2H); 7,5 (t, 2H); de 7,65 a 7,7 (m, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,45 (s, 1H). M+H = 351.

**Ejemplo 6: 2-{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol (compuesto 23 de la tabla)**

### 6.1 6-Bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina

En un matraz de tres bocas de 250 mL, provisto de un agitador magnético y mantenido bajo atmósfera de nitrógeno se introducen 2,5 g (14,45 mmol) de 2-amino-5-

bromopiridina, 3,37 g (14,45 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona y 1,82 g (21,67 mmol) de hidrógenocarbonato de sodio y 110 mL de 1-propanol. Después de 18 horas de agitación a 80°C, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente se diluye con 400 mL de agua. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca a 80°C a presión reducida. Se aíslan así 3,96 g del producto esperado, bajo la forma de un polvo beige.

PF = 210 – 211 °C

R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 7,4 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,4 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).

### 6.2 6-Bromo-3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina

10 A una suspensión de 1,0 g (3,25 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 6.1 en 100 mL de metanol, mantenida en atmósfera inerte, se añaden 0,52 g (3,90 mmol) de N-clorosuccinimida. La mezcla de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el precipitado formado se recoge por filtración, se lava con metanol, después se seca a 80°C a presión reducida. Se aíslan 0,94 g del producto esperado en la forma de un polvo beige.

PF = 183-185°C

R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7,55 (d, 1H); 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H); 8,15 (d, 2H) 8,7 (s, 1H).

### 6.3 1-{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}etanona

20 En un matraz de tres bocas de 100 mL, provisto de un agitador magnético y mantenido en atmósfera inerte se introducen 15 mL de acetonitrilo, 15 mL de tolueno y 15 mL de una disolución acuosa 2M de carbonato de sodio. A esta disolución se añaden 0,8 g (2,34 mmol) del compuesto obtenido según el protocolo descrito en la etapa 6.2, 0,49 g (3,04 mmol) de ácido 3-acetilfenilborónico y 130 mg (0,12 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

25 Después de 4 horas de agitación a 80°C, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se concentra hasta la tercera parte a presión reducida, se diluye con 100 mL de agua, a continuación se extrae tres veces con 40 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con 30 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el sólido resultante por cromatografía sobre

30 columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y de acetato de etilo. Se aíslan 0,69 g del producto esperado.

PF = 186-188°C

R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 2,7 (s, 3H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (m, 1H) ; 7,85 (s, 2H); 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,2 (d, 2H); 8,35 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).

84

#### 6.4 2-{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol

En un matraz de tres bocas de 250 mL, previamente secado en estufa, provisto de un agitador magnético y mantenido en atmósfera inerte se añaden 0,4 g (1,05 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 6.3, disueltos en una mezcla de 100 mL de dietiléter anhidro y de 75 mL de THF anhidro. A esta disolución enfriada a 0°C se añaden gota a gota 1,05 mL (2,10 mmol) de una disolución 2M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante cuatro horas, a continuación se hidroliza por adición con agitación vigorosa de 100 mL de una disolución de cloruro de amonio (30% acuosa). Se extrae el producto tres veces con 50 mL de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con 20 mL de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el producto resultante por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y diclorometano. Se aíslan así 148 mg del producto esperado.

PF = 172-173°C

R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 1,45 (s, 6H); 5,05 (s, 1H) ; de 7,3 a 7,6 (m, 7H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (s, 1H) ; 8,1 (d, 2H); 8,45 (s, 1H).

**Ejemplo 7 : 2-{3-[2-(4-clorofenil)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol (compuesto 22 de la tabla)**

#### 7.1 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}etanona

Este compuesto se ha preparado según un procedimiento similar al descrito en la etapa 6.3 haciendo reaccionar 5 g (16,26 mmol) de 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina preparado según el protocolo descrito en la etapa 6.1 con 3,46 g (21,13 mmol) de ácido 3-acetilfenilborónico, en presencia de una disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (90 mL) y de 0,94 g (0,81 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 180 mL de una mezcla de acetonitrilo y de tolueno (v/v). Se obtienen 5,37 g del producto esperado.

PF = 173 - 175 °C.

#### 7.2 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol

Este compuesto se ha preparado según un procedimiento similar al descrito en la etapa 6.4, haciendo reaccionar 2 g (5,77 mmol) del compuesto preparado según el protocolo descrito en la etapa 7.1 con 2,06 g (17,30 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio a 0°C en 250 mL de una mezcla de éter etílico y de tetrahidrofurano (v/v). Se obtienen 1,45 g del producto esperado. R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,35-7,7 (m, 7H); 7,8 (s, 1H) ; 8,0 (d, 2H); 8,45 (s, 1H), 8,85 (s, 1H)



### 7.3 2-{3-[2-(4-clorofenil)-3-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol

A una suspensión, agitada a 0°C en atmósfera inerte, de 0,4 g (1,10 mmol) del compuesto preparado en la etapa 7.2, en 40 mL de acetonitrilo, se añaden gota a gota (15 minutos), 0,195 g (1,10 mmol) de bis-tetrafluoroborato de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ("selectflúor") en disolución en 10 mL de una mezcla de THF/agua (v/v). Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo. El sólido obtenido después de evaporación del disolvente a presión reducida se seca en estufa a 80°C para dar 82 mg del producto esperado.

PF = 174 – 175 °C

R.M.N. <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>), δ (ppm) : 1,45 (s, 6H); 5,1 (s, 1H) ;. 7,4-7,7 (m, 7H); 7,9 (s, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,6 (s, 1H).

**Ejemplo 8 : {3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol**  
(compuesto 21 de la tabla)

#### 8.1 {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

Bajo una corriente de nitrógeno, se ponen 210 mg del compuesto obtenido en la etapa 6.1, 155 mg de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico y 24 mg de tetraquis(trifenilfosfino)paladio en un tubo de microondas que contiene 3 ml de tolueno previamente desgasificado bajo una corriente de nitrógeno, 3 ml de acetonitrilo y 3 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. El tubo se pone en un aparato microondas y se irradia a 150°C durante 15 min. Se separa la fase orgánica, se seca y el filtrado se concentra a presión reducida. El resto obtenido se recoge con diclorometano. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con diclorometano y se seca en desecador bajo presión reducida. Se obtienen 175 mg de compuesto.

PF = 181 - 182 °C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 4,57 (d, J = 5,5Hz, 2H) ; 5,23 (t, J = 5,6Hz, 1H) ; de 7,28 a 7,71 (m, 8H); 7,97 (m, J = 8,5Hz, 2H) ; 8,41 (s, 1H); 8,84 (m, 1H). M+H = 335.

#### 8.2 {3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

El compuesto N° 21 se ha preparado según un procedimiento similar al descrito en la etapa 6.2, haciendo reaccionar 100 mg (0,3 mmol) del compuesto preparado según el protocolo descrito en la etapa 8.1 con 52 g (0,39 mmol) de N-clorosuccinimida en 5 ml de

metanol. Se obtienen 75 mg del producto esperado.

PF: 195-197°C

R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,5 (t, 1H); de 7,65 a 7,8 (m, 6H); 8,15 (m, 2H); 8,55 (s, 1H).

5 **Ejemplo 9 : 3-cloro-6-(3-metoximetilfenil)-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (compuesto 28 de la tabla)**

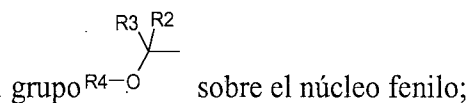
Este compuesto se ha preparado según un procedimiento similar al descrito en la etapa 6.3 haciendo reaccionar 0.4 g (1,17 mmol) del compuesto preparado según el protocolo descrito en la etapa 6.2 con 0,25 g (1,52 mmol) de ácido  
10 3-metoximetilfenilborónico, en presencia de una disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (10 mL) y de 67 mg (0,06 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 20 mL de una mezcla de acetonitrilo y de tolueno (v/v). Se obtienen 0,31 g del producto esperado después de purificación.

PF: 120 – 122 °C

15 R.M.N.  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ ),  $\delta$  (ppm) : 3,4 (s, 3H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,4 (m, 1H); 7,55 (m, 1H) ; 7,65 (d, 2H) ; de 7,75 a 7,85 (m, 4H) ; 8,15 (d, 2H); 8,6 (s, 1H).

Las siguientes tablas ilustran las estructuras químicas de la fórmula general (I) (tabla 2) y las características fisicoquímicas (tabla 3) de algunos ejemplos de los compuestos según la invención. En estas tablas:

20 - la columna « posición » informe sobre la posición « , 2, 3, ó 4 » de sustitución del



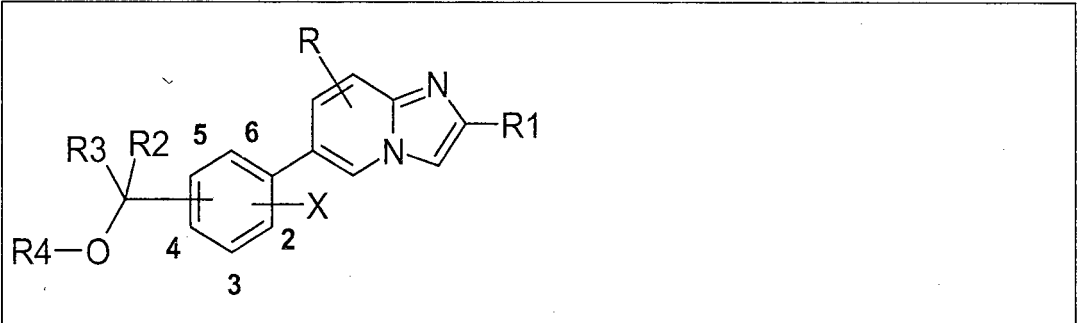
- « Ph » significa fenilo ;
- « Cl » significa cloro ;
- « F » significa flúor ;
- 25 - « Me » significa metilo ;
- « MeO » significa metoxi ;
- «  $(\text{F}_2\text{CH})\text{O}$  » significa difluorometoxi ;
- en la columna R, la cifra delante del sustituyente muestra la posición de sustitución del grupo R sobre el núcleo fenilo ;
- 30 - en la columna X, la cifra delante del sustituyente muestra la posición de sustitución del

85

grupo X sobre el núcleo imidazo[1,2-a]piridina ;

- en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloruro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base) ;
- 5 - la columna « PF » indica los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C) o, cuando los productos han sido aislados en forma de sólido amorfo o de aceite, están caracterizados por su masa [M+H].

Tabla 2

|  |      |                           |          |   |                |                |                |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|----------|---|----------------|----------------|----------------|-----------|
| Ej                                                                                  | R    | R <sub>1</sub>            | Posición | X | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Sal/base  |
| 1                                                                                   | 8-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | H | H              | H              | H              | -         |
| 2                                                                                   | 7-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | H | H              | H              | H              | -         |
| 3                                                                                   | 3-Me | Ph                        | 3        | H | H              | H              | H              | -         |
| 4                                                                                   | 3-Me | 2,4-(F) <sub>2</sub> -Ph  | 3        | H | H              | H              | H              | HCl (1:1) |
| 5                                                                                   | 3-Me | 3-Me-4-Cl-Ph              | 3        | H | H              | H              | H              | HCl (1:1) |
| 6                                                                                   | 3-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | H | H              | H              | H              | HCl (1:1) |
| 7                                                                                   | 3-Me | 4-MeO-Ph                  | 3        | H | H              | H              | H              | HCl (1:1) |
| 8                                                                                   | 3-Me | 4-(F <sub>2</sub> CH)O-Ph | 3        | H | H              | H              | H              | HCl (1:1) |
| 9                                                                                   | 8-Me | 2-Naftilo                 | 3        | H | H              | H              | H              | -         |
| 10                                                                                  | 8-Me | 2-Naftilo                 | 4        | H | H              | H              | H              | -         |
| 11                                                                                  | 3-Me | Ph                        | 3        | H | Me             | Me             | H              | -         |
| 12                                                                                  | 3-Me | 4-Cl-Ph                   | 3        | H | Me             | Me             | H              | -         |

88

|    |      |            |   |         |    |    |    |   |
|----|------|------------|---|---------|----|----|----|---|
| 13 | 3-Me | 3-Cl-Ph    | 3 | H       | Me | Me | H  | - |
| 14 | 3-Me | 2,4-diF-Ph | 3 | H       | Me | Me | H  | - |
| 15 | 3-Me | 4-MeO-Ph   | 3 | H       | Me | Me | H  | - |
| 16 | 3-Me | 4-MeO-Ph   | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 17 | 3-Me | Ph         | 3 | 2,4-diF | H  | H  | H  | - |
| 18 | 3-Me | 4-Cl-Ph    | 3 | 2,4-diF | H  | H  | H  | - |
| 19 | 3-Me | 3-Cl-Ph    | 3 | 2,4-diF | H  | H  | H  | - |
| 20 | 3-Me | 4-MeO-Ph   | 3 | 2,4-diF | H  | H  | H  | - |
| 21 | 3-Cl | 4-Cl-Ph    | 3 | H       | H  | H  | H  | - |
| 22 | 3-F  | 4-Cl-Ph    | 3 | H       | Me | Me | H  | - |
| 23 | 3-Cl | 4-Cl-Ph    | 3 | H       | Me | Me | H  | - |
| 24 | 3-Me | Ph         | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 25 | 3-Me | 4-Cl-Ph    | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 26 | 3-Me | 3-Cl-Ph    | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 27 | 3-Me | 2,4-diF    | 2 | 3-F     | H  | H  | H  | - |
| 28 | 3-Cl | 4-Cl-Ph    | 3 | H       | H  | H  | Me | - |
| 29 | 3-Cl | 4-Cl-Ph    | 3 | 2,4-diF | H  | H  | H  | - |

89

Tabla 3

| Ej | RMN Espectros RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , $\delta$ en ppm)                                                                                                                                                                                     | PF/[M+H] |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1  | 2,6 (s, 3H); 4,6 (d, 2H); 5,3 (t, 1H); 7,3 (d, 1H); de 7,4 a 7,5 (m, 4H); 7,6 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,4 (s, 1H); 8,7 (s, 1H).                                                                                                                   | 174-177  |
| 2  | 2,25 (s, 3H); 4,55 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); 7,3 (d, 1H); de 7,35 a 7,55 (m, 6H); 8,0 (d, 2H); 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H).                                                                                                                                      | 183-184  |
| 3  | 2,75 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); de 7,3 a 7,4 (m, 2H); de 7,45 a 7,55 (m, 3H); 7,6 (d, 1H); 7,7 (d, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,5 (s, 1H).                                                                                                   | 222-223  |
| 4  | 2,65 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); de 7,35 a 7,65 (m, 4H); de 7,75 a 7,85 (m, 3H); 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H).                                                                                                                                      | 246-249  |
| 5  | 2,5 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); de 7,65 a 7,75 (m, 2H); 7,8 (d, 1H); 7,85 (m, 2H); 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H); isómero mayoritario al 80 % ( siendo el isómero minoritario al 20% el derivado 3-Cl-4- Me) | 272-275  |
| 6  | 2,8 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); de 7,7 a 7,8 (m, 3H); de 7,82 a 7,9 (m, 3H); 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H).                                                                                                               | 263-267  |
| 7  | 2,8 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,8 (m, 3H); 7,85 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H).                                                                                                      | 260-263  |
| 8  | 2,9 (s, 3H) ; 4,7 (s, 2H); 7,3 (s, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 3H); 7,65 (m, 1H) ; 7,85 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,15 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H); 9,05 (s, 1H).                                                                                             | 259-261  |
| 9  | 2,65 (s, 3H); 4,6 (d, 2H); 5,2 (t, 1H); de 7,25 a 7,7 (m, 7H); de 7,85 a 8,15 (m, 4H); 8,5 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).                                                                                                                                           | 94-96    |
| 10 | 2,6 (s, 3H); 4,55 (d, 2H); 5,2 (t, 1H); de 7,4 a 7,6 (m, 5H); 7,65 (d, 2H); de 7,85 a 8,05 (m, 3H); 8,1 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,7 (s, 1H).                                                                                                     | 198-200  |

| Ej | RMN Espectros RMN $^1\text{H}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , $\delta$ en ppm)                                                                                                      | PF/[M+H] |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 11 | 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 5H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (s, 2H); de 7,8 a 7,9 (m, 3H); 8,6 (s, 1H).                                            | [343]    |
| 12 | 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 3H); de 7,8 a 7,9 (m, 3H); 8,6 (s, 1H).                                | [377]    |
| 13 | 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 4H); de 7,6 a 7,65 (m, 3H); 7,8 (d, 1H); 7,9 (d, 2H); 8,55 (s, 1H).                                            | [377]    |
| 14 | 1,5 (s, 6H) ; 2,55 (s, 3H); 5,1 (s, 1H) ; de 7,2 a 7,25 (m, 1H); de 7,35 a 7,55 (m, 3H); de 7,6 a 7,75 (m, 4H); 7,85 (t, 1H); 8,5 (s, 1H).                                  | [379]    |
| 15 | 1,5 (s, 6H) ; 2,75 (s, 3H) ; 3,85 (s, 3H); 5,1 (s, 1H) ; 7,15 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); de 7,75 a 7,9 (m, 5H); 8,65 (s, 1H).                       | [373]    |
| 16 | 2,65 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 5,35 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,4 (d, 1H); de 7,45 a 7,5 (m, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,75 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H). | [363]    |
| 17 | 2,7 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); de 7,35 a 7,45 (m, 2H); 7,5 (t, 2H); de 7,65 a 7,7 (m, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,45 (s, 1H).                            | [351]    |
| 18 | 2,7 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); de 7,65 a 7,7 (m, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,5 (s, 1H).                                       | [385]    |
| 19 | 2,7 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,5 (t, 1H); de 7,65 a 7,7 (m, 2H); 7,8 (d, 1H); 7,85 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H).                          | [385]    |
| 20 | 2,65 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,05 (d, 2H); 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H); 7,75 (d, 2H); 8,45 (s, 1H).                          | [381]    |
| 21 | 4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,5 (t, 1H); de 7,65 a 7,8 (m, 6H); 8,15 (m, 2H); 8,55 (s, 1H).                                                                     | 195-197  |

91

| Ej | RMN Espectros RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6, δ en ppm)                                                                                           | PF/[M+H] |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 22 | 1,45 (s, 6H); 5,1 (s, 1H) ; de 7,4 a 7,7 (m, 7H); 7,9 (s, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,6 (s, 1H).                                                       | 174-175  |
| 23 | 1,45 (s, 6H); 5,05 (s, 1H) ; de 7,3 a 7,6 (m, 7H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (s, 1H) ; 8,1 (d, 2H); 8,45 (s, 1H).                                       | 172-173  |
| 24 | 2,7 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); de 7,25 a 7,55 (m, 7H); 7,65 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,5 (s, 1H).                                     | [333]    |
| 25 | 2,65 (s, 3H); 4,45 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 2H); de 7,45 a 7,6 (m, 4H); 7,65 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,5 (s, 1H).              | [367]    |
| 26 | 2,7 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 2H); de 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,85 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H). | [367]    |
| 27 | 2,55 (s, 3H); 4,45 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); de 7,2 a 7,55 (m, 6H); de 7,65 a 7,8 (m, 2H); 8,5 (s, 1H).                                           | [369]    |
| 28 | 3,4 (s, 3H) ; 4,5 (s, 2H); 7,4 (m, 1H); 7,55 (m, 1H) ; 7,65 (d, 2H); de 7,75 a 7,85 (m, 4H); 8,15 (d, 2H); 8,6 (s, 1H).                        | 120-122  |
| 29 | 4,1 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,7 (m, 1H) ; 7,85 (d, 1H); 8,15 (d, 2H); 8,5 (s, 1H).                                  | 201-203  |

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**

- 5 La actividad de los compuestos según la invención ha sido evaluada sobre una línea celular (N2A) que expresa de manera endógena el receptor de ratón Nurr1 y que ha sido transfectada de manera estable con el elemento de respuesta que une al NOT (NBRE) acoplado con el gen informador luciferasa. Las EC<sub>50</sub> están comprendidas entre 0,01 y 10 μM. Los ensayos se han realizado según el modo de operación descrito más adelante.
- 10 La línea celular Neuro-2A proviene de un proveedor comercial estándar (ATCC). El clon Neuro-2A ha sido obtenido a partir de un tumor espontáneo proveniente de una cepa de ratón A albino por R.J Klebe et al. Esta línea Neuro-2A se transfecta a continuación de

manera estable con 8NBRE-luciferasa. Las células N2A-8NBRE se cultivan hasta la confluencia en frascos de cultivo de 75 cm<sup>2</sup> 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 Steadilite, después se esperan 30 minutos para obtener una lisis completa de las células y la producción máxima de señal. Las placas se miden a continuación en un contador de luminiscencia para microplacas después de haber sido selladas con una película adhesiva. Los productos se preparan en forma de disolución madre a 10<sup>-2</sup> M y se diluyen en 100 % de DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en medio de cultivo antes de la incubación con las células, conteniendo así 0,625 % final de DMSO.

Por ejemplo, los compuestos n° 1, 3, 10, 15 y 19 mostraron una EC<sub>50</sub> de respectivamente de 5 ; 0,5 ; 68 ; 161 y 1,7 nM.

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

Los compuestos según la invención se pueden utilizar por tanto para la preparación de medicamentos para su aplicación en terapéutica en el tratamiento o prevención de enfermedades que impliquen a los receptores NOT.

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

Estos medicamentos encuentran su utilización en terapéutica, principalmente en el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, las tauopatías (por ejemplo, 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 y de hiperactividad; enfermedades inflamatorias del sistema

nervioso central, como la esclerosis en placa, encefalitis, mielitis y encefalomiелitis y otras enfermedades inflamatorias, como las patologías vasculares, aterosclerosis, inflamaciones de las articulaciones, artrosis, artritis reumatoide; osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades inflamatorias alérgicas, tales como asma, enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, lupus, esclerodermias, Síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmunomediadas; osteoporosis; cánceres.

Estos compuestos también se podrían utilizar como tratamiento asociado a los 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 farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de la fórmula (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

|   |                              |           |
|---|------------------------------|-----------|
|   | Compuesto según la invención | 50,0 mg   |
|   | Manitol                      | 223,75 mg |
|   | Croscarmelosa sódica         | 6,0 mg    |
|   | Almidón de maíz              | 15,0 mg   |
| 5 | Hidroxipropil-metilcelulosa  | 2,25 mg   |
|   | Estearato de magnesio        | 3,0 mg    |

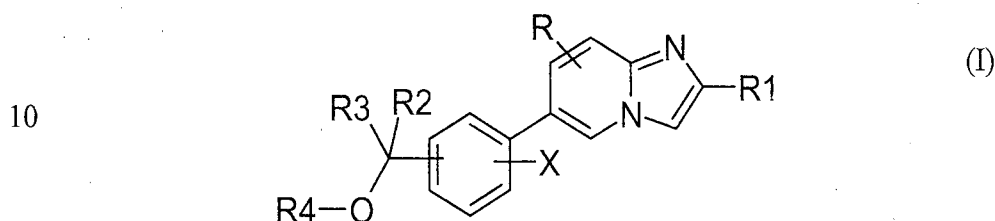
Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones más altas o más bajas ; y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta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

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 farmacéuticamente aceptables.

95

REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula (I):



15 en la que:

$R_1$  representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-

20 alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), tioalquilo( $C_1-C_{10}$ ), -S(O)-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), -S(O)<sub>2</sub>-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), hidroxilo, ciano, nitro, hidroxil-alquilenilo( $C_1-C_{10}$ ), NRaRb-alquilenilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ )-alquilenilo( $C_1-C_{10}$ )-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), NRcC(O)ORe, NRcSO<sub>2</sub>Re, aril-alquilenilo( $C_1-C_{10}$ ), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un

25 halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo( $C_1-C_{10}$ );

X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un hidrógeno, un halógeno, alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), NRaRb, ciano, nitro, pudiendo estar el alquilo( $C_1-C_{10}$ ) eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un

30 halógeno, alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), NRaRb o hidroxilo;

R representa en la posición 3, 5, 7 u 8 de la imidazo[1,2-a]piridina de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un halógeno, alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ );

$R_2$  y  $R_3$  representan, independientemente uno de otro,

35 un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), eventualmente sustituido con un grupo Rf ;

un grupo arilo, eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),

96

halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),  $NRaRb$ , hidroxilo, nitro o ciano;

$R_2$  y  $X$  pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;

$R_4$  representa:

- 5 un átomo de hidrógeno,  
un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), eventualmente sustituido con un grupo  $R_f$  ;  
un grupo arilo, eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),  $NRaRb$ , hidroxilo, nitro, ciano, alquil( $C_1-C_{10}$ )(CO)-,  
10  $CONRaRb$ ,  $NRcCORd$ ,  $OC(O)NRaRb$ ,  $OCO$ -alquilo( $C_1-C_{10}$ ),  $NRcC(O)ORe$  o arilo, estando el arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),  $NRaRb$ , hidroxilo, nitro o ciano ;

- $Ra$  y  $Rb$  representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un  
15 grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ ) o arilo ;

o  $Ra$  y  $Rb$  forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les lleva, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo eventualmente sustituido con un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), arilo o aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ );

- 20  $Rc$  y  $Rd$  representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ ), arilo;

o  $Rc$  y  $Rd$  forman juntos un grupo alquilenos( $C_2-C_5$ );

$Re$  representa un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ ), arilo ;

o  $Rc$  y  $Re$  forman juntos un grupo alquilenos( $C_2-C_5$ );

- 25  $R_f$  representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), hidroxilo, ciano,  $NRaRb$ ,  $C(O)NRaRb$ ,  $NRcCORd$ ,  $OC(O)NRaRb$ ,  $OCO$ -alquilo( $C_1-C_{10}$ ),  $NRcCOORe$ ,  $SO_2NRaRb$ ,  $NRcSO_2Re$ , aril-alquilenos( $C_1-C_{10}$ ), arilo, estando el arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ), halo-alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ),  $NRaRb$ ,  
30 hidroxilo, nitro, ciano o  $OCO$ -alquilo( $C_1-C_{10}$ ); en forma de base o de sal de adición a un ácido.

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

$R_1$  representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ).

5

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

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegidos entre los átomos de hidrógeno, de halógeno.

10

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

R representa, en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-a]piridina, 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo( $C_1-C_{10}$ ).

15

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

$R_2$  y  $R_3$  representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ).

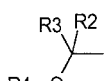
20

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

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ).

25

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

el grupo  está en posición 2, 3 ó 4 sobre el núcleo fenilo al que está unido.

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

$R_1$  representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, opcionalmente sustituido con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente unos de otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ );

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegidos entre los átomos de hidrógeno, de halógeno ;

R representa, en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-a]piridina, un sustituyente elegido entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo( $C_1-C_{10}$ ) ;

$R_2$  y  $R_3$  representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ );

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_{10}$ ) ;

El grupo  $R_4-O$   está en posición 2, 3 ó 4 sobre el núcleo fenilo al que está unido.

9. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque

$R_1$  representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo( $C_1-C_{10}$ ), alcoxi( $C_1-C_{10}$ ), halo-alcoxi( $C_1-C_{10}$ ) ;

X representa un átomo de hidrógeno,

R está en posición 3, 7 u 8 de la imidazo[1,2-a]piridina y representa un alquilo( $C_1-C_{10}$ ) ;

$R_2$  y  $R_3$  representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno ;

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno,

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

## 10. Compuestos

{3-[2-(4-Clorofenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil} metanol ;

{3-[2-(4-clorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil} metanol ;

[3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il) fenil] metanol ;

{3-[2-(2,4-difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;

{3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;

{3-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;

{3-[2-(4-metoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;

{3-[2-[4-(difluorometiloxi)fenil]-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;

[3-(8-metil-2-naftil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

[4-(8-metil-2-naftil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

2-[3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;

2-{3-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(3-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(2,4-Difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

2-{3-[2-(4-metoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

{2-Fluoro-6-[2-(4-metoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;

[2,6-Difluoro-3-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

{3-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;

{3-[2-(3-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;

{2,6-Difluoro-3-[2-(4-metoxifenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-fenil}metanol ;

{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;

100

2-{3-[2-(4-clorofenil)-3-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

2-{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;

[2-Fluoro-6-(3-metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

{2-[2-(4-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;

{2-[2-(3-clorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;

{2-[2-(2,4-Difluorofenil)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;

3-cloro-6-(3-metoximetilfenil)-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina ;

{3-[3-cloro-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol.

11. Un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.

5

12. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

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

15

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

121

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

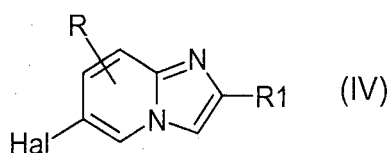
5 16. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades inflamatorias.

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

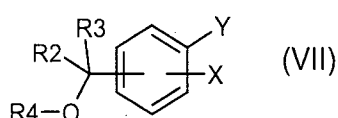
15 18. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, las tauopatías, la esclerosis en placa.

20 19. Utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 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 y de hiperactividad.

25 20. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IV)

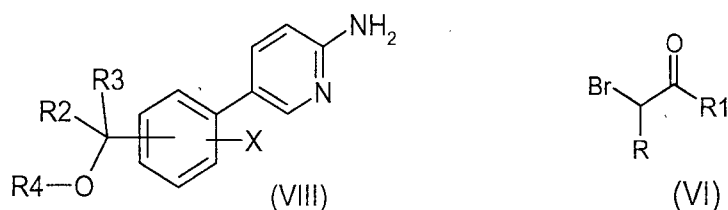


en la que R y R1 se definen según la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula general (VII),



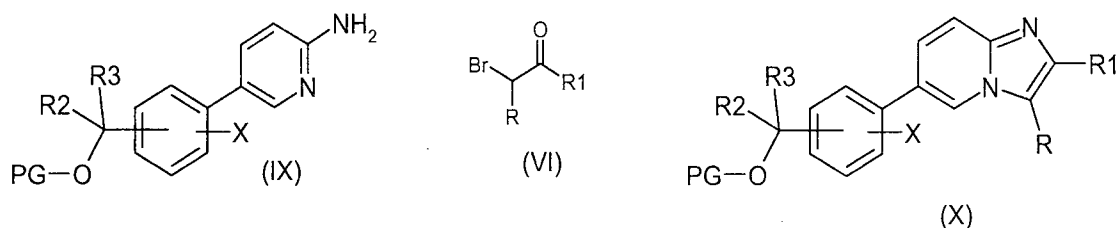
en la que R2, R3, R4 y X se definen según la reivindicación 1 e Y representa un derivado de boro o de estaño.

5           **21.** Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y R representa un grupo alquilo,



por condensación de una aminopiridina de fórmula general (VIII), en la que R2, R3 y R4 y  
10 X se definen según la reivindicación 1, siendo R4 diferente de un átomo de hidrógeno, con  
una bromocetona de fórmula general (VI), en la que R y R1 se definen según la  
reivindicación 1.

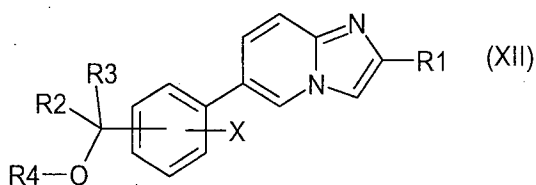
22. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y R4 representa un átomo de hidrógeno,



caracterizado por que una aminopiridina de fórmula general (IX), en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X se definen según la reivindicación 1, y PG representa un grupo protector de función hidroxilo, reacciona con una bromocetona de fórmula general (VI), en la que R<sub>1</sub> se define según la reivindicación 1 y R representa un grupo alquilo, para obtener los compuestos de fórmula general (X) ;

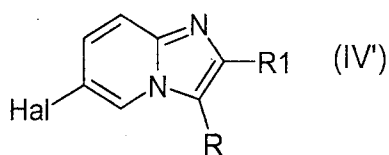
el compuesto de fórmula general (X) se somete a continuación a una reacción de desprotección.

23. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula general (I) en la que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y represente un átomo de halógeno, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (XII)

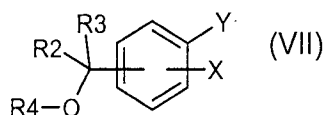


5 en la que X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> se definen según la reivindicación 1, con un agente de halogenación.

24. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula general (I) en la que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina y represente un átomo de halógeno, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IV').



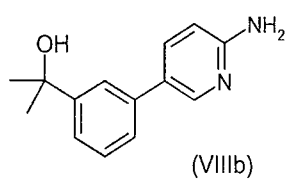
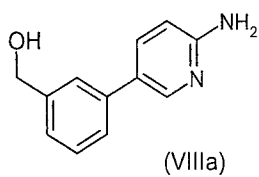
en la que R<sub>1</sub> se define según la reivindicación 1, R representa un átomo de flúor o de cloro y Hal representa un átomo de bromo o de yodo, con un compuesto de fórmula general (VII),



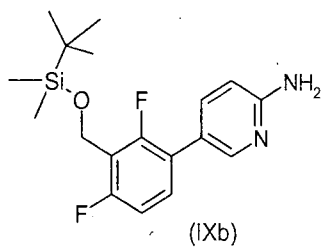
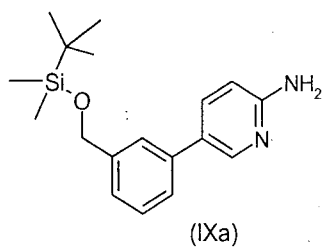
15 en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X se definen según la reivindicación 1 e Y representa un derivado de boro o de estaño.

109

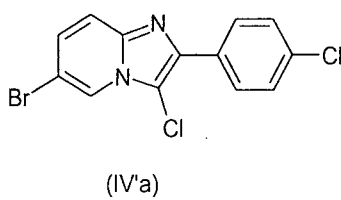
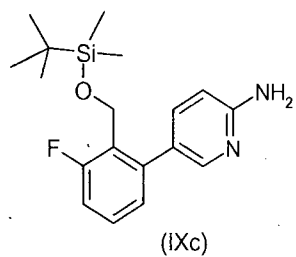
## 25. Los compuestos intermedios



5



10



26. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 21, 22 ó 24, en la que los compuestos de fórmulas generales (VIII), (IX) y (IV') son los compuestos de fórmulas (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (IXc) y (IV').

15

105

### Resumen

Compuestos de la fórmula (I) en la que: R<sub>1</sub> representa: un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos; X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegido entre hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb, ciano, nitro ; R representa en posición 3, 5, 7, 8 de la imidazo[1,2-*a*]piridina de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro ; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido; R<sub>2</sub> y X pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono; R<sub>4</sub> representa: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes. Utilización en terapéutica y procedimiento de síntesis.

15

20

25

106

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2009/000302

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/28 C07D233/56 C07D471/04 A61K31/437 A61P19/00  
A61P25/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| P, X      | WO 2008/034974 A (SANOFI AVENTIS [FR];<br>ALMARIO GARCIA ANTONIO [FR]; LARDENOIS<br>PATRICK [F] 27 March 2008 (2008-03-27)<br>claim 1; compound ALL | 1-26                  |
| A         | FR 2 903 105 A (SANOFI AVENTIS SA [FR])<br>4 January 2008 (2008-01-04)<br>page 1, lines 1-4 - pages 18-19; table 1;<br>compounds 39-41              | 1-26                  |
| A         | FR 2 903 107 A (SANOFI AVENTIS SA [FR])<br>4 January 2008 (2008-01-04)<br>page 1, lines 1-4 - pages 13-16; table 1;<br>compounds 12, 34-36, 44, 48  | 1-26                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 septembre 2009

Date of mailing of the international search report

24/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bareyt, Sébastien

107

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members.

International application No

PCT/FR2009/000302

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2008034974 A                           | 27-03-2008          | AR 062897 A1               | 10-12-2008          |
|                                           |                     | AU 2007298856 A1           | 27-03-2008          |
|                                           |                     | CA 2662848 A1              | 27-03-2008          |
|                                           |                     | CL 27332007 A1             | 11-04-2008          |
|                                           |                     | EP 2069342 A1              | 17-06-2009          |
|                                           |                     | FR 2906250 A1              | 28-03-2008          |
|                                           |                     | KR 20090054449 A           | 29-05-2009          |
|                                           |                     | UY 30603 A1                | 02-05-2008          |
| FR 2903105 A                              | 04-01-2008          | AU 2007271082 A1           | 10-01-2008          |
|                                           |                     | CA 2656045 A1              | 10-01-2008          |
|                                           |                     | CN 101484163 A             | 15-07-2009          |
|                                           |                     | EP 2040703 A2              | 01-04-2009          |
|                                           |                     | WO 2008003854 A2           | 10-01-2008          |
|                                           |                     | KR 20090024775 A           | 09-03-2009          |
|                                           |                     | US 2009143420 A1           | 04-06-2009          |
| FR 2903107 A                              | 04-01-2008          | AU 2007271008 A1           | 10-01-2008          |
|                                           |                     | CA 2655713 A1              | 10-01-2008          |
|                                           |                     | CN 101484453 A             | 15-07-2009          |
|                                           |                     | EP 2041133 A1              | 01-04-2009          |
|                                           |                     | WO 2008003856 A1           | 10-01-2008          |
|                                           |                     | KR 20090024776 A           | 09-03-2009          |
|                                           |                     | US 2009149441 A1           | 11-06-2009          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000302

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D213/28 C07D233/56 C07D471/04 A61K31/437 A61P19/00  
A61P25/00 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                            | no. des revendications visées |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| P, X       | WO 2008/034974 A (SANOFI AVENTIS [FR];<br>ALMARIO GARCIA ANTONIO [FR]; LARDENOIS<br>PATRICK [F] 27 mars 2008 (2008-03-27)<br>revendication 1; composé ALL | 1-26                          |
| A          | FR 2 903 105 A (SANOFI AVENTIS SA [FR])<br>4 janvier 2008 (2008-01-04)<br>page 1, ligne 1-4 - pages 18-19; tableau<br>1; composés 39-41                   | 1-26                          |
| A          | FR 2 903 107 A (SANOFI AVENTIS SA [FR])<br>4 janvier 2008 (2008-01-04)<br>page 1, ligne 1-4 - pages 13-16; tableau<br>1; composés 12,34-36,44,48          | 1-26                          |

☐ 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

7 septembre 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/09/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bareyt, Sébastien

109

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

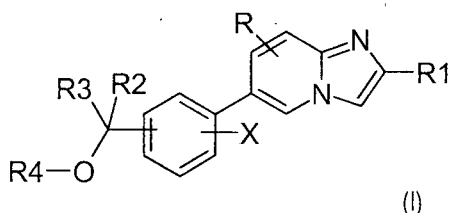
PCT/FR2009/000302

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| WO 2008034974 A                                 | 27-03-2008             | AR 062897 A1                            | 10-12-2008             |
|                                                 |                        | AU 2007298856 A1                        | 27-03-2008             |
|                                                 |                        | CA 2662848 A1                           | 27-03-2008             |
|                                                 |                        | CL 27332007 A1                          | 11-04-2008             |
|                                                 |                        | EP 2069342 A1                           | 17-06-2009             |
|                                                 |                        | FR 2906250 A1                           | 28-03-2008             |
|                                                 |                        | KR 20090054449 A                        | 29-05-2009             |
|                                                 |                        | UY 30603 A1                             | 02-05-2008             |
| FR 2903105 A                                    | 04-01-2008             | AU 2007271082 A1                        | 10-01-2008             |
|                                                 |                        | CA 2656045 A1                           | 10-01-2008             |
|                                                 |                        | CN 101484163 A                          | 15-07-2009             |
|                                                 |                        | EP 2040703 A2                           | 01-04-2009             |
|                                                 |                        | WO 2008003854 A2                        | 10-01-2008             |
|                                                 |                        | KR 20090024775 A                        | 09-03-2009             |
|                                                 |                        | US 2009143420 A1                        | 04-06-2009             |
| FR 2903107 A                                    | 04-01-2008             | AU 2007271008 A1                        | 10-01-2008             |
|                                                 |                        | CA 2655713 A1                           | 10-01-2008             |
|                                                 |                        | CN 101484453 A                          | 15-07-2009             |
|                                                 |                        | EP 2041133 A1                           | 01-04-2009             |
|                                                 |                        | WO 2008003856 A1                        | 10-01-2008             |
|                                                 |                        | KR 20090024776 A                        | 09-03-2009             |
|                                                 |                        | US 2009149441 A1                        | 11-06-2009             |

|                                                                                                                                 |                                                       |           |      |            |                     |                                |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------|------|------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------|
| (21) N° de solicitud:                                                                                                           |                                                       |           |      |            | (51) Int Cl:        | C07D 213/028                   |                           |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                         |                                                       |           |      |            | (71) Solicitante(s) | SANOFI-AVENTIS                 |                           |
| (30) Prioridad                                                                                                                  | (31)                                                  | Prioridad | (32) | Fecha      | (33)                | País                           |                           |
|                                                                                                                                 |                                                       | 0801581   |      | 21/03/2008 |                     | FR                             |                           |
|                                                                                                                                 |                                                       |           |      |            | (72) Inventor(es)   | ANTONIO ALMARIO GARCÍA Y OTROS |                           |
|                                                                                                                                 |                                                       |           |      |            | (74) Apoderado:     | LUZ CLEMENCIA DE PAEZ          |                           |
| (85)                                                                                                                            | Fecha limite inicio fase nacional: 21/10/2010         |           |      |            |                     | (87)                           | Publicación internacional |
| (86)                                                                                                                            | Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT |           |      |            |                     | Fecha:                         | 03/12/2009                |
|                                                                                                                                 | Fecha de presentación de la solicitud: 20/03/2009     |           |      |            |                     | N° publicación:                | WO 2009/144394 A1         |
|                                                                                                                                 | No. de solicitud PCT/FR2009/000302                    |           |      |            |                     |                                |                           |
| (54) Título: DERIVADOS POLISUSTITUIDOS DE 2-ARIL-6-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA |                                                       |           |      |            |                     |                                |                           |

# Reivindicación(es):

## 1. Compuestos de la fórmula (I):



en la que:

R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxilo, ciano, nitro, hidroxi-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRcC(O)ORe, NRcSO<sub>2</sub>Re, aril-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un hidrógeno, un halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb, ciano, nitro, pudiendo estar el alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb o hidroxilo;

R representa en la posición 3, 5, 7 u 8 de la imidazo[1,2-a]piridina de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), eventualmente sustituido con un grupo Rf ;

un grupo arilo, eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano;

R<sub>2</sub> y X pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;

R<sub>4</sub> representa:

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), eventualmente sustituido con un grupo Rf ;

un grupo arilo, eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRcC(O)ORe o arilo, estando el arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo ;

o Ra y Rb forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les lleva, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo eventualmente sustituido con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo o aril-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

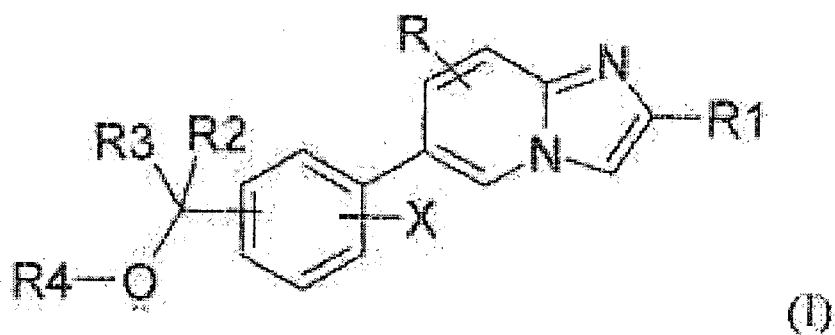
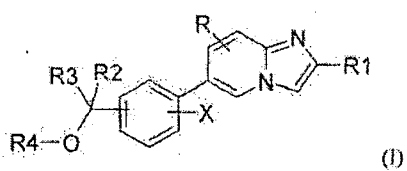
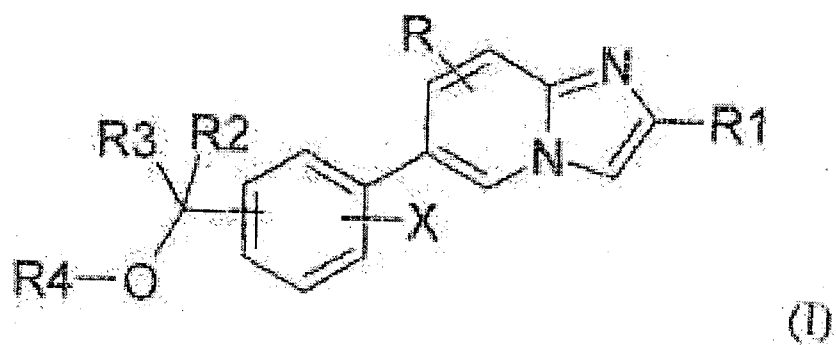
Rc y Rd representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo;

o Rc y Rd forman juntos un grupo alquilenos(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>);

Re representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo ;

o Rc y Re forman juntos un grupo alquilenos(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>);

Rf representa un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxilo, ciano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRcCOORe, SO<sub>2</sub>NRaRb, NRcSO<sub>2</sub>Re, aril-alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo, estando el arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); en forma de base o de sal de adición a un ácido.



DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RESOLUCION No. 008399

Por la cual se ordena la inscripción de un traspaso

EXPEDIENTE No. : 94 052.268

LA JEEF DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS  
en ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO:

Que, la solicitud de TRASPASO del registro de la marca que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, cumple los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Ordenar la inscripción en el registro de la Propiedad Industrial del TRASPASO de la marca FIGURATIVA, para distinguir productos comprendidos en la clase II del artículo 20. del Decreto 755 de 1972, certificado No. 175532 de UNILEMH LTDA. domiciliada en la ciudad de SANTA FE DE BOGOTA D.C., COLOMBIA.

ARTICULO SEGUNDO: Entregar al titular como Titulo de Marca Contentivo del TRASPASO, copia de esta resolución, previa inscripción en el Registro de la Propiedad Industrial.

ARTICULO TERCERO: Notifíquese personalmente al(a) doctor(a) HERNANDO A. VILLARRAGA ARDILA, apoderado de INELSO LTDA, o quien haga sus veces; el contenido de la presente resolución, ENTREGANDOLE COPIA DE LA MISMA, advirtiéndole que contra ella proceden los recursos de reposición ante la Jefe de División de Signos Distintivos y el de apelación, para ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuestos dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a la fecha de su notificación.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Santafé de Bogotá D.C., a los 31 MAR. 1997

LA JEEF DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,706  
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-116849-00000-0000

Fecha: 2010-09-21 17:00:01  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 113

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 156794820 | 13/09/2010 | 45,370,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI | 155,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                              | \$ 155,000.00  |

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Colo: 34775-841-150-7

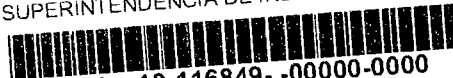
113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,772  
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-116849-00000-0000

Fecha: 2010-09-21 17:00:01  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 113

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 156794820 | 13/09/2010 | 45,370,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                 | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-02 | PRORROGAS Y RENOVACIONES | 819,000.00     |
| 30    |             | PRORROGAS Y RENOVACIONES | 819,000.00     |
|       |             | TOTAL :                  | \$ 819,000.00  |

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO: J4775-841-150-7.

No. 10-116849- -00000-0000

Fecha: 2010-09-21 17:00:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOFI-AVENTIS

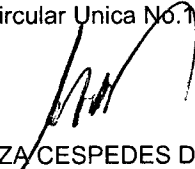
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 116849         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/FR2009/000302 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 21/10/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>Nº 1 43 49</b> |

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)

**05 NOV. 2010**

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