

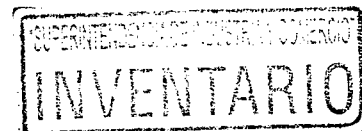


CSA125899

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-116606-00000-0000

Fecha: 2010-09-21 12:42:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 PRESENTACION Folios: 173

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-116606

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS POLISUSTITUIDOS DE 2-ARIL-6-FENIL-

imidazo[1,2a]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.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-116606-00000-0000

Fecha: 2010-09-21 12:42:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

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

Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
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
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Danielle DE PERETTI**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. **Yannick EVANNO**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/000297

Fecha: 20 de marzo de 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/144391 A1

Fecha: 3 de diciembre de 2009

6

Título (54)

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

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/004

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

FR

21 de marzo de 2008

0801580

9

Comprobante de pago No.: 10-75,688

Comprobante de pago No.: 10-75,773

Comprobante de pago No.: 10-75,802

Fecha: 13 de septiembre de 2010

Fecha: 13 de septiembre de 2010

Fecha: 13 de septiembre de 2010

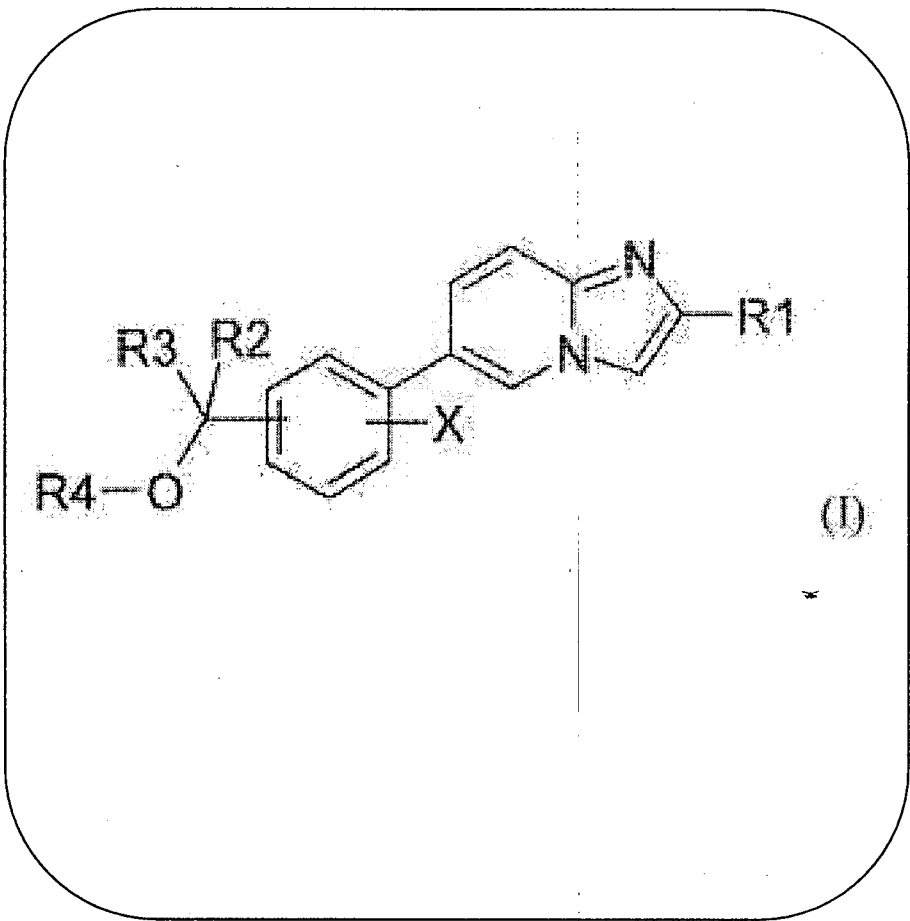
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 17 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$442.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *Lu2 Clemencia G661662*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/144391 A1

Descripción:

Páginas 58 en el idioma original

Páginas 56 en español

Reivindicaciones: Número (s) 27

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

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 10

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

3870

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



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



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



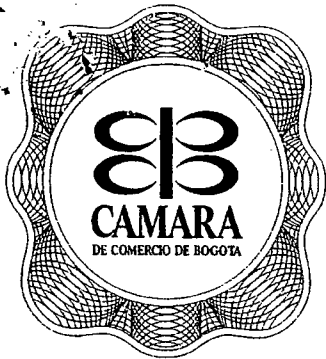
OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de 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 *

6

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

842

10-V-1.977

18. BTA.

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

432

10-II-1.983

6A. BTA.

INSCRIPCION

27-V-1.977-NO. 46.204

3-IX-1.980-NO. 89.582

8-X-1.980-NO. 91.261

1-III-1.983-NO. 129.337

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

AMPARO 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:

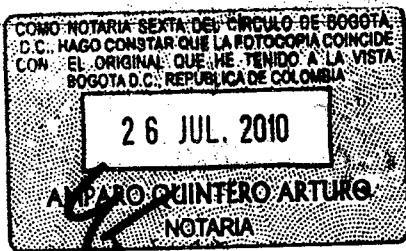
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

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 *

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

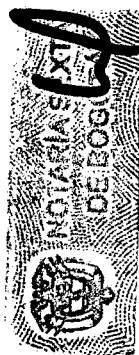
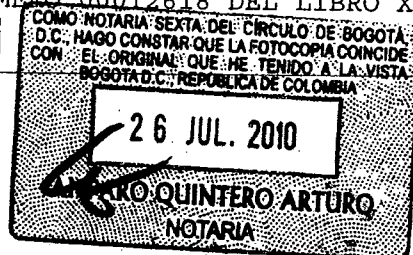
IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

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:

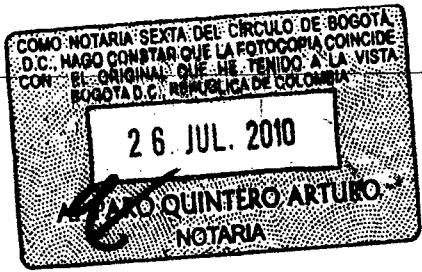
** REVISOR FISCAL **

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.





01



* 9 4 7 1 9 8 3 9 *

8

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 * * *

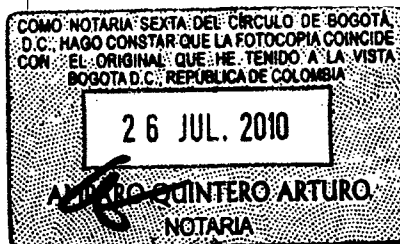
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER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

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co 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

Robinson Esteban R





REPRESENTACION

Sanchez
nylo

CO
OCO

9

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 Circuito 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.

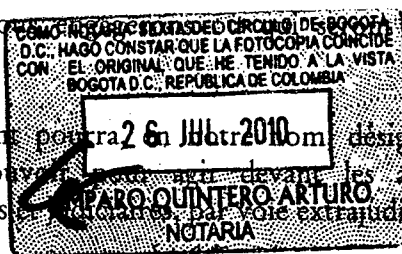
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, 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.

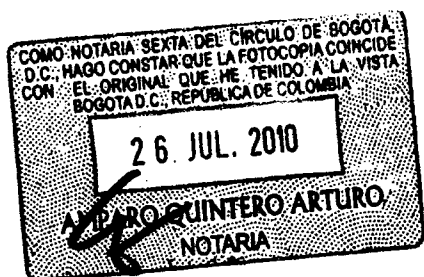
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

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





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.

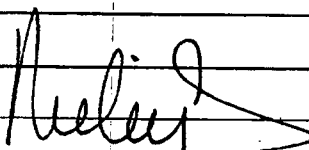
demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, 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
en/à Paris

28 Mai 2010

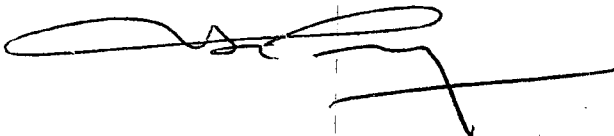
por/par

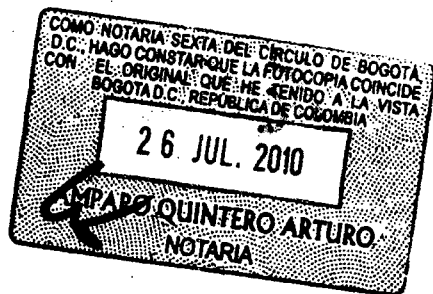
Firma/Signature


Josiane MERLIER
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame **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. M. POHHERY

3. agissant en qualité de. Notaire

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

.....

Attesté

5. à Paris

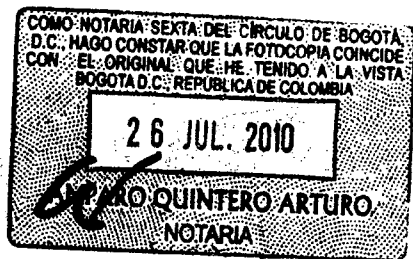
6. le. 08 JUN 2010

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"



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 /

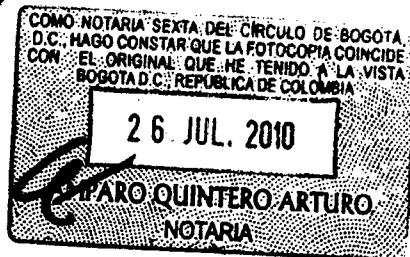
POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

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.

Hele L



L'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

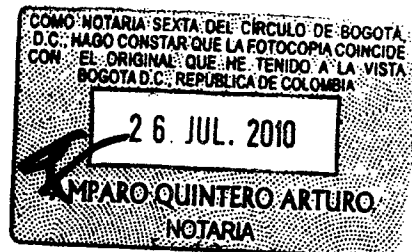
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40356**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

025547
Helena Uribe
Cuya firma aparece en el
documento de entrega
a las 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
CARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

000/3



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

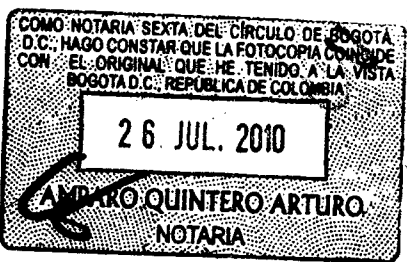
174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)

Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

El **7 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE



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

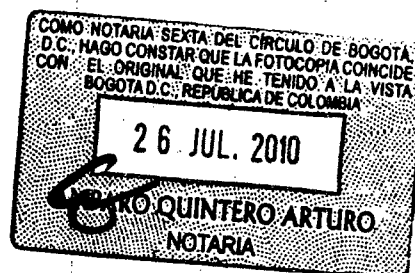
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

HAY SELLO DEL NOTARIO

Heve



3



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

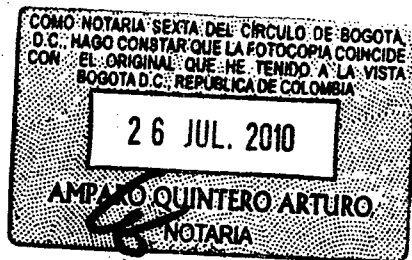
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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

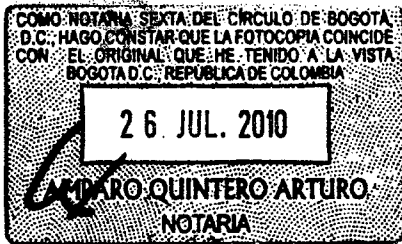
HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 26 P 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
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T. CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y DECIMA 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 13 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



(10) Numéro de publication internationale

WO 2009/144391 A1

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

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 213/28 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
C07D 233/56 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000297

(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 :
0801580 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) : 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).

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

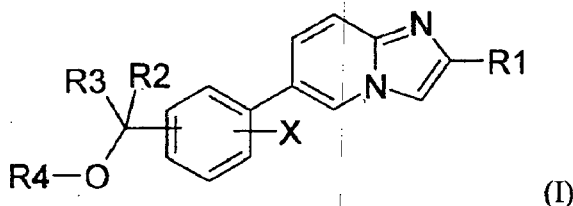
Publiée :

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

[Suite sur la page suivante]

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

(54) Titre : DÉRIVÉS POLYSUBSTITUÉS DE 2-ARYL-6-PHENYL-IMIDAZO[1,2- α]PYRIDINES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : Compounds of Formula (I): (I) ooo phenyl group or a naphthyl group, optionally substituted for one or a plurality of atoms or groups; X is 1 to 4 substituents, identical to or different from each other and selected from halogen, (C₁-C₁₀)alkyl, halo(C₁-C₁₀)alkyl, (C₁-C₁₀)alkoxy, NRaRb, cyano, or nitro, the (C₁-C₁₀)alkyl capable of being substituted for halogen or an NRaRb or hydroxyl group; R₂ and R₃, independently of each other, represent a hydrogen atom or a (C₁-C₁₀)alkyl group, this group being optionally substituted for an Rf group; an aryl group, the aryl being optionally substituted for one or a plurality of substituents selected from halogen or a (C₁-C₁₀)alkyl, halo(C₁-C₁₀)alkyl, (C₁-C₁₀)alkoxy, halo(C₁-C₁₀)alkoxy, NRaRb, hydroxyl, nitro, or cyano group; R₂ and X may form, together with the carbon atoms carrying them, a carbon ring of 5 to 7 carbon atoms; R₄ is a hydrogen atom, a (C₁-C₁₀)alkyl group optionally substituted for an Rf group, or an aryl group optionally substituted as a base or salt having an acid added. The invention is used in therapy and in synthesis methods.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/144391 A1



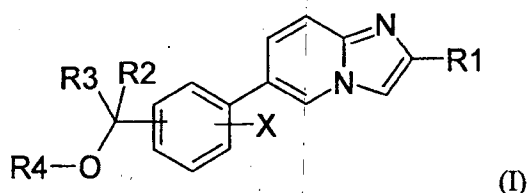
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

Composés de formule (I) : (I) dans laquelle : R_1 représente : un groupe phényle ou un groupe naphthyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes; X représente de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisi parmi halogène, (C_1-C_{10}) alkyle, halo (C_1-C_{10}) alkyle, (C_1-C_{10}) alcoxy, NRaRb, cyano, nitro, le (C_1-C_{10}) alkyle pouvant être éventuellement substitué par un halogène, un groupe NRaRb ou hydroxyle; R_2 et R_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_{10}) alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe Rf; un groupe aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C_1-C_{10}) alkyle, halo (C_1-C_{10}) alkyle, (C_1-C_{10}) alcoxy, halo (C_1-C_{10}) alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano; R_2 et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 à 7 atomes de carbone; R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_{10}) alkyle éventuellement substitué par un groupe Rf, ou un groupe aryle, éventuellement substitué, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Utilisation en thérapeutique et procédé de synthèse.

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

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

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



10 dans laquelle :

R₁ 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 :

15 halogène, (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, (C₁-C₁₀)thioalkyle, -S(O)(C₁-C₁₀)alkyle, -S(O)₂(C₁-C₁₀)alkyle, hydroxyle, cyano, nitro, hydroxy(C₁-C₁₀)alkylène, NRaRb(C₁-C₁₀)alkylène, (C₁-C₁₀)alcoxy(C₁-C₁₀)alkylène-oxy, NRaRb, CONRaRb, SO₂NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C₁-C₁₀)alkyle, NRcC(O)ORe, NRcSO₂Re, aryl(C₁-C₁₀)alkylène, aryle ou hétéroaryle monocyclique, l'aryle ou l'hétéroaryle monocyclique étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, oxo, nitro, cyano ou OCO(C₁-C₁₀)alkyle;

25 X représente de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi halogène, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, cyano, nitro, le (C₁-C₁₀)alkyle pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un halogène, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb ou hydroxyle ;

R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre,

30 un atome d'hydrogène,

un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe

Rf;

un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano ;

- 5 R₂ et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 à 7 atomes de carbone;

R₄ représente :

un atome d'hydrogène,

- 10 un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe Rf;

un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro, cyano, (C₁-C₁₀)alkyl(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C₁-C₁₀)alkyle, NRcC(O)ORe ou aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano ;

- 15

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre,

un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, aryl(C₁-C₁₀)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 (C₁-C₁₀)alkyle, aryle ou aryl(C₁-C₁₀)alkylène ;

Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre,

- 25 un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, aryl(C₁-C₁₀)alkylène, aryle ;

ou Rc et Rd forment ensemble un groupe (C₂-C₅)alkylène ;

Re représente

un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, aryl(C₁-C₁₀)alkylène, aryle ;

ou Rc et Re forment ensemble un groupe (C₂-C₅)alkylène ;

- 30 Rf représente

un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, hydroxyle, cyano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C₁-C₁₀)alkyle, NRcCOORe, SO₂NRaRb, NRcSO₂Re, aryl(C₁-C₁₀)alkylène, aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène,

un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro, cyano ou OCO(C₁-C₁₀)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 :

- 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 ;
- un groupe alkylène : un groupe alkyle divalent
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- 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 CF₃, CH₂CF₃, CHF₂, CCl₃.
- 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 OCF₃, OCHF₂, OCCl₃ ;
- un groupe thioalkyle : un radical S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment

22

défini ;

- un groupe aryle : un groupe aromatique mono ou bicyclique comportant de 6 à 10 atomes. A titre d'exemples de groupe aryle, on peut citer les groupes phényle et naphthyle ;
- 5 - 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, tétrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine.
- 10 - les atomes de soufre et d'azote peuvent être à l'état oxydé (N-oxide, sulfoxyde, sulfone).

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

- R₁ 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 (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy; nitro, -S(O)₂(C₁-C₁₀-alkyle), halo(C₁-C₁₀)alkyle, cyano, (C₁-C₁₀)thioalkyle, NRaRb; NRcCORd, hydroxy(C₁-C₁₀)alkylène, NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORE, SO₂NRaRb, NRaRb(C₁-C₁₀)alkylène ;
- Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;
- ou Ra et Rb forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholinyle ;,
- Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;
- Re représente un groupe (C₁-C₁₀)alkyle ;
- les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

- 30 R₁ représente un groupe phényle un groupe naphthyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène, méthyle, méthoxy, nitro, méthylsulfonyl, trifluorométhyle, cyano, méthylthio; pyrrolidinyle, -NHCOCH₃, hydroxyméthyle, -NHSO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -

C(O)NHCH₃, morpholinyle, -NHC(O)-isopropyle, -SO₂N(CH₃)₂, pyrrolidinyl-éthyle ;
les autres substituant étant tel que définis précédemment.

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

R₁ 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, méthyle, méthoxy, nitro, méthylsulfonyl, trifluorométhyle, cyano, méthylthio; pyrrolidinyle, -NHCOCH₃,
10 hydroxyméthyle, -NHSO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -C(O)NHCH₃, morpholinyle, -NHC(O)-isopropyl, -SO₂N(CH₃)₂, pyrrolidinyl-éthyle ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

X représente 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi halogène, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, le groupe (C₁-C₁₀)alkyle pouvant être éventuellement substitué par un groupe hydroxyle ;

R₂ et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle
20 carboné de 5 ou 6 atomes de carbone ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

25 X représente 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle;

R₂ et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 ou 6 carbones ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

30

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un sixième 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 (C_1-C_{10}) alkyle ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

5

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un septième 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 ;

10 les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

15 R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_{10}) alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe R_f ;

R_f représente un groupe (C_1-C_{10}) alcoxy ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

R_4 représente un atome d'hydrogène, méthyle, méthoxyéthyle ;

les autres substituants étant tels que définis précédemment.

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

la substitution du groupe R^4-O  sur le noyau phényle est en position 2, 3 ou 4 ;
les substituants des composés de formule (I) étant définis tels que précédemment.

30 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un onzième 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_1-C_{10}) alkyle, (C_1-C_{10}) alcoxy; nitro, $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ alkyle, halo(C_1-

C₁₀)alkyle, cyano, (C₁-C₁₀)thioalkyle, NRaRb; NRcCORd, hydroxy(C₁-C₁₀)alkylène, NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb(C₁-C₁₀)alkylène;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;

- 5 ou Ra et Rb forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe, pyrrolidine, pipéridinyle, morpholinyle,

Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;

Re représente un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;

- 10 X représente 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi halogène, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, le groupe (C₁-C₁₀)alkyle pouvant être éventuellement substitué par un groupe hydroxyle;

R₂ et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 ou 6 carbones;

- 15 R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe R_f;

R_f représente un groupe (C₁-C₁₀)alcoxy;

- 20 la substitution du groupe $\begin{array}{c} \text{R3} \quad \text{R2} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R4-O} \end{array}$ sur le noyau phényle est en position 2, 3 ou 4 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

- 25 R₁ représente un groupe phényle un groupe naphthyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes d'halogène, méthyle, méthoxy, nitro, méthylsulfonyl, trifluorométhyle, cyano, méthylthio; pyrrolidinyle, -NHCOCH₃, hydroxyméthyle, -NHSO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -C(O)NHCH₃, morpholinyle, -NHC(O)-isopropyle, -SO₂N(CH₃)₂,
30 pyrrolidinyl-éthyle;

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

R_2 et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 ou 6 carbones ;

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

- 5 R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, méthoxyéthyle ;

la substitution du groupe  sur le noyau phényle est en position 2, 3 ou 4 ;

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

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

R_1 représente un groupe phényle éventuellement substitué par un halogène, un groupe (C_1-C_{10}) alkyle ou (C_1-C_{10}) alcoxy ;

X représente un ou plusieurs halogène, (C_1-C_{10}) alkyle, (C_1-C_{10}) alcoxy, hydroxy (C_1-C_{10}) alkyle ;

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

R_2 et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 6 atomes de carbone ;

R_4 représente un atome d'hydrogène,

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

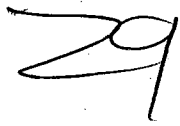
Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}méthanol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}éthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}éthanol ;
- 1-{5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}éthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-5-méthylphényl}méthanol ;

27

- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-5-méthoxyphényl}méthanol ;
- 7-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-1-ol ;
- 5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-1-ol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-méthylphényl}méthanol ;
- {5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}méthanol ;
- {5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-méthylphényl}méthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-méthylphényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-4-(2-*p*-tolylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-*p*-tolylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-fluoro-4-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [2-fluoro-4-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {2-Fluoro-3-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2-fluoro-6-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- [2-Fluoro-3-(2-*p*-tolylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}méthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-méthoxyphényl}méthanol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-méthoxyphényl}éthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-5-(hydroxyméthyl)phényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-3-[2-(naphthyl-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;

- [2-Fluoro-3-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- (+)-1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol ;
- (-)-1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol ;
- {2-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- {3-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- 2-{4-Fluoro-3-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 1-{4-Fluoro-3-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}éthanol ;
- 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}propan-2-ol ;
- 1-[4-Fluoro-2-(2-naphthyl-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}éthanol ;
- 6-(2,4-Difluoro-3-méthoxyméthylphényl)-2-p-tolylimidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-nitrophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[2-(3,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[2-(3-Bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- 2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthylsulfonylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- 2-[2-Méthyl-3-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 7-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]indan-1-ol ;
- 2-(4-Chlorophényl)-6-[2,4-difluoro-3-[(2-méthoxyéthyl)oxyméthyl]phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine ;

- 
- 7-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-1-méthylindan-1-ol ;
 - 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-méthoxyphényl}propan-2-ol ;
 - 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-méthoxyphényl}éthanol ;
 - {2-Fluoro-6-[2-(4-trifluorométhylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}-méthanol ;
 - {2-Fluoro-6-[2-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
 - {2-Fluoro-6-[2-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
 - {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
 - {2-[2-(3,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
 - 3-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]benzonitrile ;
 - {2-Fluoro-6-[2-(2-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
 - {2-[2-(3-Bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
 - {2-[2-(4-Chloro-3-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
 - {2-[2-(3-Chloro-4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
 - {2-Fluoro-6-[2-(4-méthylsulfonylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
 - {2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
 - {2,6-Difluoro-3-[2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
 - 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]benzonitrile ;
 - {2,6-Difluoro-3-[2-(4-chloro-3-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
 - {2,6-Difluoro-3-[2-(3-chloro-4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;

- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthylthiophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- 2-[2-Chloro-3-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]propan-2-ol ;
- 1-[2-Chloro-3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]éthanol ;
- {2-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- 2-(4-Chlorophényl)-6-[3-fluoro-2-[(2-méthoxyéthyl)oxyméthyl]phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- *N*-{3-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}acétamide ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}méthanol
- {3-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}méthanol ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}méthanesulfonamide ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzamide ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}carbamate de méthyle ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N*-méthylbenzamide ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}acétamide ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-morpholin-4-ylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzènesulfonamide ;
- (2-Fluoro-6-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yléthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phényl)méthanol ;

- 2-Fluoro-4-[6-(3-fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzamide ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}acétamide ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}méthanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzamide ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}carbamate de méthyle ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N*-méthylbenzamide ;
- *N*-{4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}acétamide ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-morpholin-4-yl-phényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}isobutyramide ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzènesulfonamide ;
- (2,6-Difluoro-3-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-éthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phényl)méthanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-2-fluoro-*N,N*-diméthylbenzamide.

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

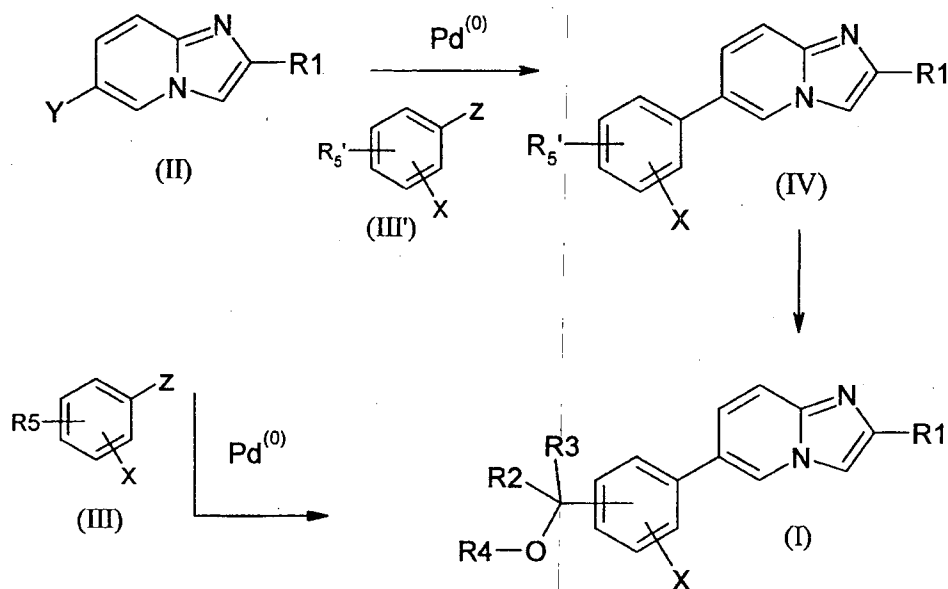


Schéma 1

On peut préparer les composés de l'invention suivant le schéma 1 par une réaction

5 de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une imidazopyridine de formule générale (II), dans laquelle R1 est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore, et un dérivé de formule générale (III) dans laquelle X est défini comme précédemment, Z représente un dérivé de bore ou d'étain si Y représente un atome d'halogène, ou bien un atome d'halogène si Y représente un dérivé de

10 bore, et R5 représente le groupe $\begin{array}{c} R3 \\ | \\ R4-O-C-R2 \end{array}$ 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.

On peut aussi 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

15 de formule générale (II), dans laquelle R1 est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore, et un dérivé de formule générale (III') dans laquelle X est défini comme précédemment, Z représente un dérivé de bore ou d'étain si Y représente un atome d'halogène, ou bien un atome d'halogène si Y représente un dérivé de bore, et R5' représente un dérivé carbonylé R₂CO, dans lequel R2 est défini comme

20 précédemment ou bien R5' représente un carboxylate d'alkyle, pour obtenir les composés de formule générale (IV), par exemple, selon la méthode décrite par A. Gueiffier dans *Helv.*

Chim. Acta 2001, 84, 3610-3615.

Ensuite, on peut transformer les composés de formule générale (IV) en composés de formule générale (I), pour lesquels R4 représente un atome d'hydrogène, par action d'un dérivé organométallique tel qu'un organomagnésien, par exemple R₃MgBr dans lequel R₃ est défini comme précédemment, ou par réduction du groupement carbonyle au moyen d'un hydrure métallique, par exemple le borohydrure de sodium ou un de ses dérivés, ou toute autre méthode connue de l'Homme du métier.

Dans le schéma 1, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier. En particulier, les imidazopyridines de formule générale (II), dans laquelle Y représente un dérivé de bore, peuvent être obtenues, par exemple, selon la méthode décrite par E. DiMauro dans *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3959.

Conformément à l'invention, on peut également préparer les composés de formule générale (I), selon le procédé décrit dans le schéma 2.

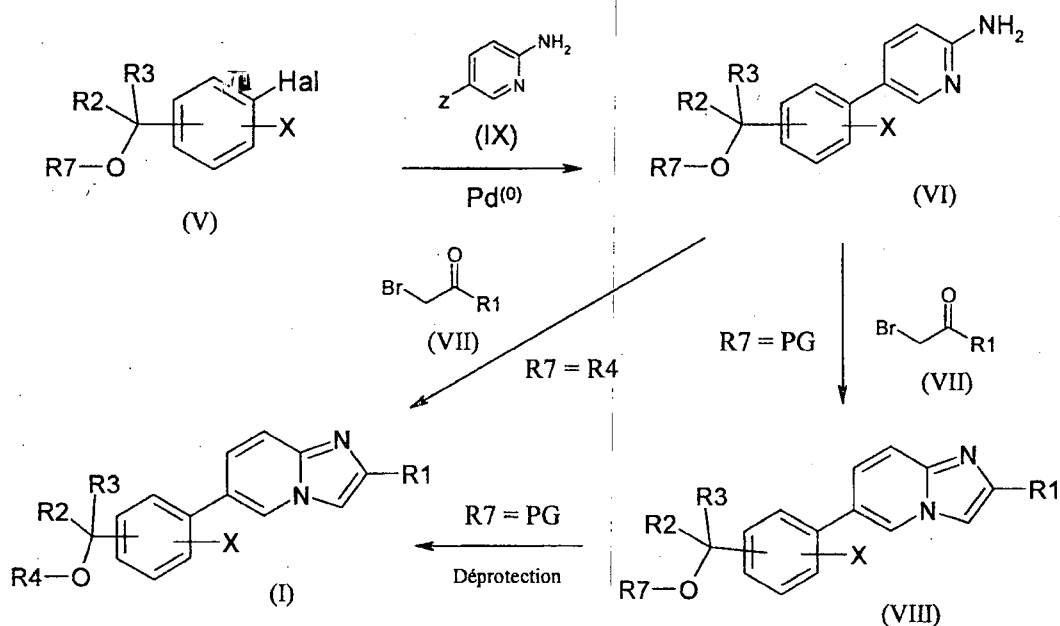


Schéma 2

On peut préparer les composés de l'invention suivant le schéma 2 par une réaction de condensation entre une aminopyridine de formule générale (VI), dans laquelle R2, R3 et X sont définis comme précédemment, et R7 représente R4 ou un groupement protecteur (PG) de fonction hydroxyle, et une bromocétone de formule générale (VII), dans laquelle R1 est

défini comme précédemment, pour obtenir une imidazopyridine de formule générale (I), dans laquelle R1, R2, R3, R4 et X sont définis comme précédemment, ou une imidazopyridine de formule générale (VIII), dans laquelle R7 représente un groupe protecteur PG, par exemple selon la méthode décrite par M. Fisher dans *J. Med. Chem* 1972, 15, 982. On peut citer comme groupement protecteur de fonction hydroxyle, ceux décrits par exemple par T. Greene dans « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (Wiley Interscience), par exemple un groupe *terbutyldiméthylsilyle*.

Enfin, lorsque R7 représente un groupement protecteur (PG) de fonction hydroxyle, les composés de formule générale (VIII) 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 R4 représente l'atome d'hydrogène.

Les composés de formule générale (VI) peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre un dérivé halogéné de formule générale (V) dans laquelle R2, R3, X et Hal sont définis comme précédemment, et R7 représente R4 ou un groupement protecteur (PG) de fonction hydroxyle et une 2-aminopyridine (IX) substituée par un groupement Z qui représente un dérivé de bore ou d'étain telle que, par exemple, la 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine.

Conformément à l'invention, on peut également préparer les composés de formule générale (I), selon le procédé décrit dans le schéma 3.

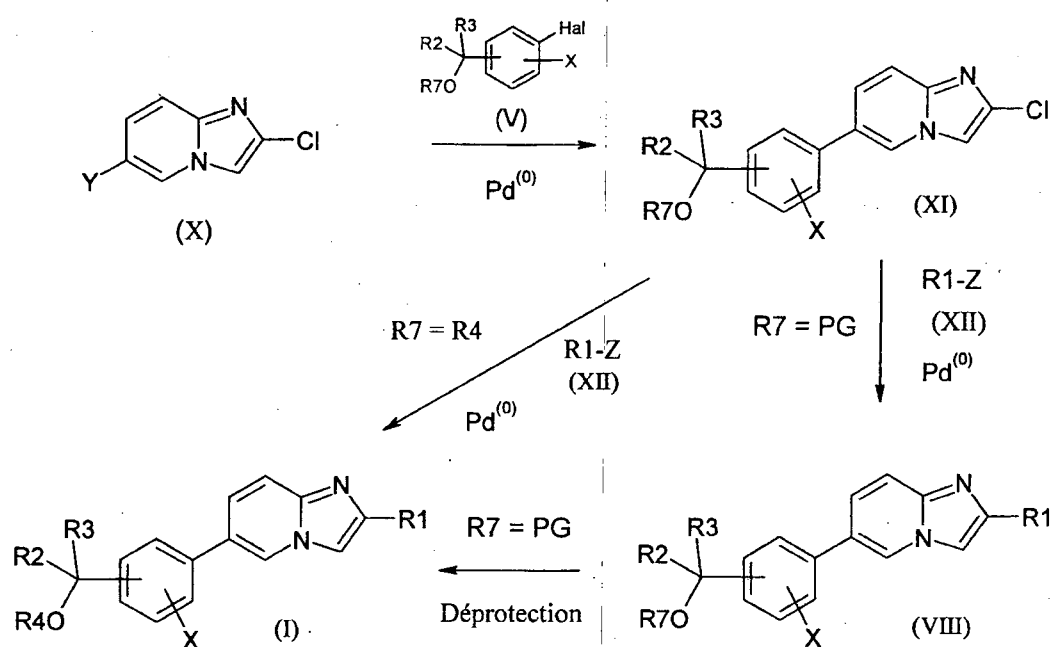


Schéma 3

On peut préparer les composés de l'invention suivant le schéma 3 par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une imidazopyridine de formule générale (XI), dans laquelle X, R2 et R3 sont définis comme précédemment et R7 représente le groupe R4 et un dérivé de formule générale (XII), dans laquelle R1 est défini comme précédemment et Z représente un dérivé de bore ou d'étain, pour obtenir les composés de formule générale (I), par exemple, selon la méthode décrite par S. Buchwald dans *J.A.C.S.* 2005, 127, 4685.

On peut aussi préparer les composés de l'invention suivant le schéma 3 par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une imidazopyridine de formule générale (XI), dans laquelle X, R2 et R3 sont définis comme précédemment et R7 représente un groupement protecteur (PG) de fonction hydroxyle, tel que décrit par exemple par T. Greene dans « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (Wiley Interscience), et un dérivé de formule générale (XII) dans laquelle R1 est défini comme précédemment et Z représente un dérivé de bore ou d'étain, pour obtenir les composés de formule générale (VIII), par exemple, selon la méthode décrite par S. Buchwald dans *J.A.C.S.* 2005, 127, 4685. Ensuite, on peut transformer les composés de formule générale (VIII) en composés de formule générale (I), dans laquelle R4 représente un atome d'hydrogène, en réalisant une réaction de déprotection telle que décrite par exemple par T. Greene dans « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (Wiley Interscience), ou par toute autre méthode connue de l'Homme du métier.

36

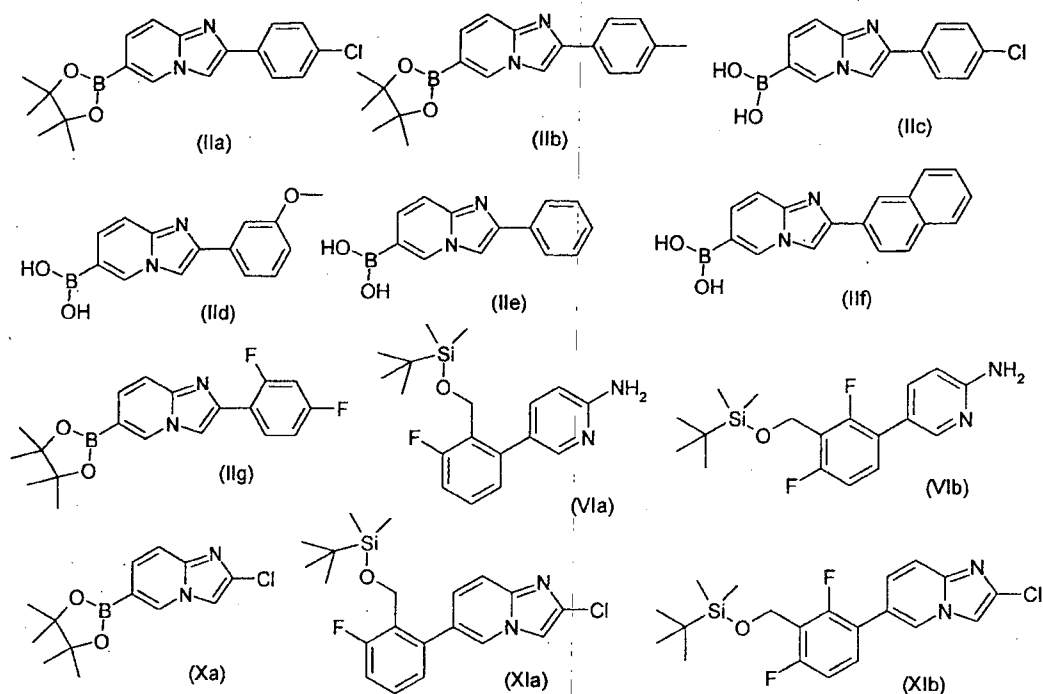
Les imidazopyridines de formule générale (XI) peuvent être obtenues par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une imidazopyridine de formule générale (X), dans laquelle Y représente un dérivé de bore, et un dérivé de formule générale (V) dans laquelle R2, R3 et X sont définis comme précédemment, R7
5 représente le groupe R4 ou un groupement protecteur (PG) de fonction hydroxyle, et Hal représente un atome d'halogène différent du chlore, par exemple, selon la méthode décrite par A. Gueiffier dans *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

Dans le schéma 3, 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,
10 ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier. En particulier, les imidazopyridines chlorées de formule générale (X) peuvent être obtenues, par exemple, selon la méthode décrite par C. Townsend dans *Syn. Commun.* 1997, 27, 1763-1765.

15 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
20 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
25 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.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (VIa), (VIb), (Xa), (XIa) et (XIb). Ces
30 composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).



Les composés de formules (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf) et (IIg) peuvent être préparés en une étape (esters boroniques) ou deux étapes (acides boroniques), par exemple selon le procédé décrit dans les exemples N°4 et N° 6. Dans une première étape, on peut effectuer une condensation 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 une alphabromocétone telle qu'une 2-bromo-1-(aryl)éthanone, par exemple dans un solvant tel que le n-propanol en présence d'une base telle que, par exemple, l'hydrogénocarbonate de sodium pour obtenir les esters boronates correspondants. Ensuite, dans une deuxième étape, on hydrolyse les esters boroniques en acides boroniques correspondants, par exemple dans un mélange d'acétone, d'eau et d'acide chlorhydrique.

Les composés de formules (VIa) et (VIb) peuvent être préparés en une étape, par exemple selon le procédé décrit dans les exemples N°13 et N°14. On peut effectuer une réaction de couplage catalysée par un métal tel que le palladium entre un dérivé de tertbutyldiméthyloxyméthylbromobenzène et 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.

Le composé de formule (Xa) peut être préparé, par exemple, selon le procédé décrit dans l'exemple N° 17. Dans une première étape, on peut effectuer une condensation entre une aminopyridine substituée par un dérivé de bore telle que, par exemple, la 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine et le 2-bromoacétate d'éthyle. Dans une deuxième étape, le composé est soumis à une réaction de cyclisation et de chloration en présence d'un agent chlorant tel que l'oxychlorure de phosphore qui conduit au composé

38

(Xa).

Les composés de formule (XIa), et (XIb) peuvent être préparés par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre par exemple, le composé (Xa) et un dérivé de tertbutyldiméthyloxyméthylbromobenzène, tel que décrit dans les exemples

5 N° 17 et 18

Les composés de formules (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (VIa), (VIb), (Xa), (XIa) et (XIb) ont été préparés à l'état de poudre ou d'huile, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Le tableau 1 rassemble quelques données physicochimiques de ces intermédiaires.

10 Dans ce tableau, 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

Tableau 1

N°	R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆ , δ ppm) ; M+H	Sel / base
(IIa)	1,35 (s, 12H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 3H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H). M+H = 355.	-
(IIb)	1,45 (s, 12H) ; 2,45 (s, 3H) ; 7,3 (d, 2H) ; de 7,5 à 7,7 (m, 2H) ; de 7,85 à 8 (m, 3H) ; 8,6 (s, 1H) ; M+H = 335	-
(IIc)	De 7,6 à 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H) ; de 8,05 à 8,15 (m, 2H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 273.	HCl (1:1)
(IId)	3,75 (s, 3H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,65 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H). M+H = 325	HCl (1:1)
(IIe)	7,55 (m, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,1 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 275	HCl (1:1)
(IIIf)	7,65 (m, 2H) ; de 7,95 à 8,05 (m, 3H) ; 8,15 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; 9,15 (m, 1H). M+H = 325.	HCl (1:1)
(IIg)	1,35 (s, 12H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 8,25 à 8,35 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H).; 8,9 (s, 1H) M+	-

	= 356.		
(VIa)	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		-
(VIb)	(CDCl3) : 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		-
(Xa)	1,35 (m, 12H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; M+H = 279 ; PF = 115 - 120°C.		-
(XIa)	(CDCl3) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,05 à 7,1 (m, 2H) ; de 7,25 à 7,3 (m, 2H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H). M+H = 391.		-
(XIb)	0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H). M+H = 409.		-

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 employée est la nomenclature suivant les recommandations IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Exemple 1 : {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2 fluorophényl} méthanol (composé 1 du tableau)

10 **1.1 6-Bromo-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine**

On place dans un ballon 2,33 g de 5-bromopyridin-2-ylamine, 3,14 g de 2-bromo-1-(4-chlorophényl)éthanone dans 110 ml de n-propanol. On ajoute 1,58 g d'hydrogénocarbonate de sodium. On chauffe à 80°C durant 16 h, laisse refroidir à température ambiante et ajoute 400 ml d'eau. Le précipité est recueilli par filtration, on le lave à l'eau et le sèche à l'étuve sous pression réduite. On obtient 2,89 g de composé. Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H). M+H = 308.

90

3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-fluorobenzaldéhyde

Sous un courant d'argon, 500 mg de 6-bromo-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine, 473 mg d'acide 2-fluoro-3-formylbenzèneboronique et 93 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont placés dans un ballon contenant un mélange de 5 ml d'acétonitrile, 5 ml de toluène et 6 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium
5 préalablement dégazé sous courant d'argon. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 21h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle et l'eau puis la phase organique est séparée, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange
10 dichlorométhane/acétate d'éthyle 98/02. On obtient 324 mg de composé.

Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : de 7,45 à 7,55 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; de 7,95 à 8,05 (m, 3H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 10,35 (s, 1H). M+H = 351.

1.3 {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}méthanol

A 150 mg de 3-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-
15 fluorobenzaldéhyde dissous dans 20 ml de méthanol, on ajoute par fractions 162 mg de borohydrure de sodium. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et le dichlorométhane, la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant
20 par un mélange dichlorométhane/méthanol 98/02. On obtient 87 mg de composé.

PF = 200 - 202°C. Spectre RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,65 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,6 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). M+H = 353.

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

Sous courant d'argon, 170 mg de 3-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-
2-fluorobenzaldéhyde (composé obtenu selon le protocole décrit dans l'exemple 1.2) est placé dans un ballon et dissous dans 30 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 0°C par un bain de glace et ajoute goutte à goutte 2,60 ml d'une solution préalablement titrée à 0,56 M
30 de bromure de méthylmagnésium dans l'éther dibutyle. On laisse agiter dans le bain de glace pendant une heure, puis ajoute 5 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et le solvant est

2f1

éaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 64 mg de composé. PF = 193 - 195°C. Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,4 (d, 3H) ; 5,1 (m, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; de 7,45 à 7,65 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
5 M+H = 367.

Exemple 3 : {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl} méthanol (composé 3 du tableau)

3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorobenzaldéhyde

Sous un courant d'argon, 500 mg de 6-bromo-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridine (composé obtenu selon le protocole décrit dans l'exemple 1.1), 364 mg d'acide 2,4-difluoro-3-formylbenzèneboronique et 93 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont placés dans un ballon contenant un mélange de 5 ml d'acétonitrile, 5 ml de toluène et 6 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium préalablement dégazé sous courant d'argon. Au bout de 24h de chauffage à 75°C, on ajoute 60 mg d'acide 2,4-difluoro-3-formylbenzèneboronique, 18 mg de catalyseur et un mélange de 2 ml d'acétonitrile, 2 ml de toluène et 2 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium. On continue de chauffer 2 heures à 75°C. On laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante et on le dilue à l'acétate d'éthyle et l'eau. La phase organique est ensuite séparée, séchée et le solvant est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle. On obtient 340 mg de composé. Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : de 7,4 à 7,6 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; de 8,0 à 8,1 (m, 3H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 10,35 (s, 1H). M+H = 369.
10
15
20

3.2 {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol

A 150 mg de 3-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorobenzaldéhyde dissous dans 20 ml de méthanol, on ajoute par fractions 154 mg de borohydure de sodium. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et le dichlorométhane puis la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est trituré dans le pentane et recueilli par filtration, puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 67 mg de composé.
25
30

PF = 214 - 216°C. Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 371.

5 **Exemple 4 : 7-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-1-ol (composé 8 du tableau)**

2-(4-Chlorophényl)-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

On place dans un ballon 5,0 g de 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine, 5,30 g de 2-bromo-1-(4-chlorophényl)éthanone dans 150 ml de n-propanol. On ajoute 2,67 g d'hydrogénocarbonate de sodium. On chauffe à 80°C pendant 16h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. On obtient 10,93 g de composé utilisé tel quel dans les étapes suivantes.

10 Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,35 (s, 12H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 3H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H). M+H = 355.

4.2 Chlorhydrate (1:1) d'acide 2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique

7,93 g de 2-(4-chlorophényl)-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine sont dissous dans 200 ml d'acétone et 100 ml d'eau ; on y ajoute, 20 goutte à goutte et sous agitation, 223 ml d'acide chlorhydrique 1N et agite à température ambiante pendant 16h. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. On obtient 4,78 g de composé utilisé tel quel dans les étapes suivantes.

Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : de 7,6 à 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H) ; de 8,05 à 8,15 (m, 2H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 273.

25 **4.3 7-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one**

5 ml d'acétonitrile, 5ml de toluène et 6 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium sont introduits dans un ballon et dégazés sous courant d'argon. On ajoute 400 mg d'acide 2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique, 320 mg de 7-bromo-3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one et 75 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. On 30 chauffe à 75°C pendant 16h puis laisse revenir à température ambiante et on reprend entre

l'acétate d'éthyle et l'eau. La phase organique est séparée, séchée et le solvant est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétone. On obtient 238 mg de composé.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,05 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 3,0 (m, 2H) ; 7,55 (m, 3H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H). M+H = 373.

4.4 7-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-1-ol

A 238 mg de 7-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one dissous dans 25 ml de méthanol, on ajoute par portions 241 mg de borohydrure de sodium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 48 mg de composé.

PF = 232,3 – 233,7°C. Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,75 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 5,2 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H). M+H = 375.

Exemple 5 : 5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-1,2,3,4-tétrahydro naphthalèn -1-ol (composé 9 du tableau)

5-Bromo-3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one

On place dans un ballon 2,21 g d'AlCl₃ auquel on additionne 0,91 ml de 3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one en 10 mn et 0,41 ml de Br₂ en 5 mn, et on chauffe à 80°C pendant 10 mn. On laisse revenir à température ambiante et on ajoute au mélange une solution contenant 20 g de glace et 2,7 ml d'acide chlorhydrique concentré. Puis, on dilue avec de l'eau et de l'éther diéthylique. La phase organique est ensuite séparée, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie préparative en phase inverse. On obtient 172 mg de composé.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,1 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,95 (m, 2H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,9 (m, 2H). M+H = 226.

44

5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one

En procédant comme dans l'exemple 4.3, en partant de 210 mg d'acide 2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique (composé obtenu selon le protocole décrit dans l'exemple 4.2), de 168 mg de 5-bromo-3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one et de 39 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, on obtient 300 mg de 5-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one. Le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 167 mg de composé.

10 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,0 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,9 (m, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 3H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; de 8,0 à 8,1 (m, 3H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H). M+H = 373.

5.3 5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-1-ol

15 A 167 mg de 5-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-3,4-dihydro-2H-naphthalèn-1-one dissous dans 15 ml de méthanol, on ajoute par portions 169 mg de borohydrure de sodium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 106 mg de composé.

PF = 218,1 – 219,6°C. Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : de 1,6 à 2,0 (m, 4H) ; de 2,55 à 2,7 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 5,2 (d, 1H) ; 7,2 (d, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H). M+H = 375.

Exemple 6 : {2-Fluoro-3-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol (composé 19 du tableau)

2-(3-Méthoxyphényl)-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

On place dans un ballon 5,00 g de 2-bromo-1-(3-méthoxyphényl)éthanone, 4,80 g de 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine dans 220 ml de n-propanol et on ajoute 2,57 g d'hydrogénocarbonate de sodium. On chauffe à 80°C pendant 20h, laisse refroidir et concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. Le résidu est repris entre

l'eau et l'acétate d'éthyle, la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est concentré. On obtient 7,47 g de composé.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,35 (s, 12H) ; 3,85 (s, 3H) ; 6,9 (d, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 3H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). M+H = 351.

5 **6.2 Chlorhydrate (1 :1) d'acide 2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique**

7,47 g de 2-(3-méthoxyphényl)-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine sont dissous dans 236 ml d'acétone et 118 ml d'eau ; on y ajoute, goutte à goutte et sous agitation, 213 ml d'acide chlorhydrique 1N et agite à température ambiante pendant 24h. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré à l'éther diéthylique et recueilli par filtration, puis séché à l'étuve sous pression réduite à 60°C. On obtient 5,80 g de composé.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,75 (s, 3H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,65 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H). M+H = 325.

15 **6.3 (3-Bromo-2-fluorophényl)méthanol**

2,00 g de 3-bromo-2-fluorobenzaldéhyde sont mis en solution dans 98 ml de méthanol ; on y ajoute par portions 560 mg de borohydrure de sodium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures puis le solvant est évaporé 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 en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 1,56 g de composé.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,60 (d, 2H) ; 5,4 (t, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,6 (m, 1H). M+H = 206.

25 **{2-Fluoro-3-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol**

On dissout 300 mg de (3-bromo-2-fluorophényl)méthanol dans 15 ml de toluène et 5 ml d'éthanol et dégaze sous courant d'argon pendant 10 mn. On y ajoute ensuite 101 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 580 mg d'acide 2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique et 5 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium. Le mélange est chauffé 16 heures à 80°C puis concentré sous pression réduite après refroidissement à température ambiante. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle puis la phase

organique est séparée, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle. On obtient 254 mg de composé.

PF = 143 - 144°C. Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 4,65 (d, 2H) ;
5 5,35 (t, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,65 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 349.

Exemple 7 : 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol (composé 22 du tableau)

3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-4-fluorobenzaldéhyde

10 Sous un courant d'argon, 800 mg de 6-bromo-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridine, 437 mg d'acide 2-fluoro-5-formyl-benzèneboronique et 150 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont placés dans un ballon contenant un mélange de 8 ml d'acétonitrile, 8 ml de toluène et 10 ml d'une solution 0,5M de carbonate de sodium
15 préalablement dégazé sous courant d'argon. Le mélange est chauffé 5 heures à 75°C puis dilué par un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle après refroidissement. La phase organique est séparée, séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle. On obtient 486 mg de composé.

20 Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : de 7,65 à 7,75 (m, 4H) ; 8,05 (d, 1H) ; de 8,15 à 8,25 (m, 4H) ; 8,35 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H). M+H = 351.

7.2 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol

470 mg de 3-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-4-fluorobenzaldéhyde est placé dans un ballon et dissous dans 90 ml d'éther diéthylique et 45 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 0°C par un bain de glace et on y ajoute goutte à goutte 4 ml
25 d'une solution 1M de bromure de méthylmagnésium dans l'éther dibutylique. On agite le mélange dans le bain de glace pendant 1h30 et on ajoute 22 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. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On
30 obtient 401 mg de composé

PF = 180 - 182°C. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,55 (d, 3H) ; 5,0 (q, 1H) ; de 7,15 à 7,25 (m, 1H) ; de 7,3 à 7,6 (m, 6H) ; 7,75 (d, 1H) ; de 7,85 à 8,0 (m, 3H) ; 8,4 (s, 1H). M+H = 367.

Exemple 8 : (+)-1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol (composé 29 du tableau)

170 mg de 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol racémique (composé obtenu à l'étape 7.2) sont déposés sur une colonne ChiralPAK AD LOT CFB03 20 μ m 50x350mm. On élue par un mélange de méthanol, d'éthanol et d'heptane 20/30/50. On obtient 60 mg du composé le moins retenu.

10 $\alpha_D^{20} = +18,1$ (c = 0,502, méthanol) ; +13,3 (c = 0,446, DMSO).

PF = 187 - 187,5°C. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).

Exemple 9 : (-)-1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol (composé 30 du tableau)

En procédant comme décrit dans l'exemple 8, et à partir de 170 mg de 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol racémique, on obtient 62 mg de composé le plus retenu.

$\alpha_D^{20} = -13,2$ (c = 0,318, méthanol) ; -13,5 (c = 0,308, DMSO).

20 PF = 184 - 185°C. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).

Exemple 10 : {2-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol (composé 31 du tableau)

10.1 2-(2,4-Difluorophényl)-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

En procédant comme à l'étape 4.1, en partant de 4,76 g de 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine et de 5,09 g de 2-bromo-1-(2,4-difluorophényl)éthanone, on obtient 4,84g de composé.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,35 (s, 12H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 8,25 à 8,35 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) M⁺ = 356.

10.2 {2-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol

Dans un tube à pression, on fait dégazer sous argon un mélange de 9,5 ml de DME
5 et de 3,5 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium, puis on ajoute le composé préparé en 10.1, 0.29 g de 2-bromo-6-fluorophénylméthanol et 81 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, referme le tube et laisse agiter dans un bain thermostaté à 100°C pendant 24h. On refroidit le mélange réactionnel, évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu entre l'eau et le dichlorométhane. On filtre le
10 précipité entre les 2 phases, le sèche et le purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 190 mg de composé que l'on recrystallise dans un mélange propan-2-ol / éther diisopropylique. On obtient 117 mg de composé.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 à 7,35 (m, 3H) ; de
15 7,4 à 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).

PF = 216,5-217,5°C.

Exemple 11 : 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}propan-2-ol (composé 35 du tableau)

11.1 2-(3-Bromo-2,6-difluorophényl)propan-2-ol

20 Sous un courant d'argon, on introduit dans un ballon 6,3 ml d'une solution 2 M de diisopropylamide de lithium dans le tétrahydrofurane (préalablement titré à 0,86M) dans 5 ml de tétrahydrofurane. On refroidit le mélange à -78°C et on y ajoute goutte à goutte 0,59 ml de 1-bromo-2,4-difluorobenzène. On agite le mélange à -78°C pendant 30 min et on ajoute l'acétone par quatre fractions de 0,5 ml. Le milieu réactionnel est versé dans 20 ml
25 d'acide chlorhydrique 1N après retour à température ambiante. La phase organique extraite à l'éther diéthylique est ensuite lavée deux fois par 20 ml d'eau, séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 0,50 g de composé.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,6 (m, 6H) ; 5,4 (s, 1H) ; de 6,95 à 7,15 (m, 1H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 1H).

49

11.2 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}propan-2-ol

On dissout 500 mg du composé obtenu à l'étape 11.1 dans 21 ml de toluène et 7 ml d'éthanol et dégaze sous courant d'argon pendant 10 mn. On y ajoute ensuite 138 mg de
5 tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 799 mg d'acide 2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-boronique (composé obtenu selon le protocole décrit dans l'exemple 4.2) et 5 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium. Le mélange est chauffé 1h30 à 80°C puis concentré sous pression réduite après refroidissement à température ambiante. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle puis la phase organique est séparée, séchée et
10 concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. Le solide obtenu est trituré dans l'éther diisopropylique, recueilli par filtration puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 383 mg de composé.

PF = 191 - 192°C. Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,65 (s, 6H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,15
15 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

Exemple 12 : 2-[2-Chloro-3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]propan-2-ol (composé 66 du tableau)

12.1 3-Bromo-2-chloro-*N*-méthoxy-*N*-méthyl-benzamide

On place dans un ballon 500 mg d'acide 3-bromo-2-chlorobenzoïque dans 12,5 ml
20 de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C par un bain de glace puis on y ajoute 228 mg de chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine, 814 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,21 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 16h puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et le dichlorométhane. La phase
25 organique séparée est ensuite lavée une fois par une solution saturée de chlorure d'ammonium et une fois par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient 500 mg de composé.

Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,3 (s, 3H) ; 3,45 (s, 3H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,5 (d,
30 1H) ; 7,85 (d, 1H).

12.2 1-(3-Bromo-2-chlorophényl)éthanone

50

0,5 g de composé obtenu à l'étape 12.1 est placé dans un ballon et dissous dans 18 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 0°C par un bain de glace et on y ajoute goutte à goutte 2,7 ml d'une solution 3M de bromure de méthylmagnésium dans l'éther éthylique (préalablement titrée à 2M). On laisse agiter à 0°C pendant 1h puis à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé à 0°C par de l'eau et une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient 0,380 g de composé.

RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,6 (s, 3H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H).

10 **12.3 1-[2-Chloro-3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl]éthanone**

On dissout 380 mg de composé obtenu à l'étape 12.2 dans 16 ml de toluène et 8 ml d'éthanol et dégaze sous courant d'argon pendant 10 mn. On y ajoute ensuite 113 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 654 mg d'acide 2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridine-6-boronique (composé obtenu selon le protocole décrit dans l'exemple 4.2) et 15 4,07 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé 2 heures à 80°C puis concentré sous pression réduite après refroidissement à température ambiante. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée 2 fois à l'eau puis 2 fois par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié 20 par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle. Le solide obtenu est trituré dans l'éther diisopropylique, recueilli par filtration puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 259 mg de composé.

RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,65 (s, 3H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,65 (m, 3H) ; 7,7 (m, 3H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).

25 **12.4 2-[2-Chloro-3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl]propan-2-ol**

Sous courant d'azote, 150 mg du composé obtenu à l'étape 12.3 est placé dans un ballon et dissous dans un mélange de 26 ml d'éther diéthylique et 13 ml de tétrahydrofurane anhydres. On refroidit à 0°C par un bain de glace et ajoute goutte à goutte 0,59 ml d'une 30 solution 3M de bromure de méthylmagnésium dans l'éther éthylique (préalablement titrée à 2M). On laisse agiter à 0°C pendant 1h puis à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé à 0°C par de l'eau et une solution saturée de

chlorure d'ammonium. La phase organique est ensuite séparée, 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/acétate d'éthyle. Le solide obtenu est trituré dans l'éther diisopropylique, recueilli par filtration puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 25 mg de composé.

PF = 230 – 231°C. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,65 (s, 6H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).

Exemple 13 : 1-[2-Chloro-3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl]éthanol (composé 67 du tableau)

A 100 mg de composé obtenu à l'étape 12.3 dissous dans 13 ml de méthanol et refroidi à 0°C, on ajoute par portions 99 mg 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 l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, 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/acétate d'éthyle. Le solide obtenu est trituré dans l'éther diisopropylique, recueilli par filtration puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 73 mg de composé.

PF = 170 – 172°C. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,4 (d, 3H) ; 5,15 (m, 1H) ; 5,45 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).

Exemple 14 : {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]phényl}méthanol (composé 53 du tableau)

14.1 (2-Bromo-6-fluorophényl)méthanol

20,0 g (0,098 mole) de 2-bromo-6-fluorobenzaldéhyde sont mis en solution dans 500 ml de méthanol et refroidi au bain de glace; puis on y ajoute par portions 3,72 g (0,098 mole) de borohydrure de sodium. Le mélange est agité à froid 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 pentane. On obtient 18,1 g de composé.

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 2,15 (t, 1H) ; 4,95 (d, 2H) ; de 7,05 à 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H).

14.2 (2-Bromo-6-fluorobenzoyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane

Dans un ballon de 500 ml, on dissout 15,7g (0.076 mole) du composé obtenu précédemment dans 230 ml de THF et ajoute 7,8 g (0.115 mole) d'imidazole puis 13,8g (0.092 mole) de *tert*-butyldiméthylchlorosilane et agite le mélange réactionnel pendant 16 heures. Puis on évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu entre l'eau et l'éther diéthylique, décante, lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on recueille 25 g d'huile.

10 RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; de 6,8 à 7,05 (m, 2H) ; 7,25 (d, 1H).

14.3 5-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-3-fluorophényl]pyridin-2-ylamine

6,4 g du composé obtenu en 14.2, 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 15 816 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 20 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 4,58 g d'huile.

RMN ¹H (CDCl₃, 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 manque 1H

25 14.4 6-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-3-fluorophényl]-2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

58 mg (0,7 mmole) de bicarbonate de sodium sont pesés dans un tube à microondes. On y ajoute 83 mg (0,25 mmole) du composé obtenu en 14.3 en solution dans 2 ml de propan-1-ol, puis 0,375 mmole de 1-(4-fluorophényl)-2-bromoéthanone en solution dans 1 30 ml de propan-1-ol. Le tube est scellé puis agité à 80°C pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, on y ajoute 200 mg de propanethiol sur silice (Biotage Si-Thiol) et le mélange est agité 6h à température ambiante, puis filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le composé est utilisé tel quel pour l'étape suivante

53

14.5 {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

Le composé brut obtenu en 14.4 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 24,9 mg de composé.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 4H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).

Exemple 15 : {3-[2-(3,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol (composé 40 du tableau)

15.1 (3-bromo-2,6-difluorophényl)méthanol

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

Spectre RMN ¹H (CDCl₃, 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).

15.2 (3-Bromo-2,6-difluorobenzoyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane

11,15 g du composé obtenu en 15.1 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 ¹H (CDCl₃, 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).

15.3 5-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-2,4-difluorophényl]pyridin-2-ylamine

6,7 g du composé obtenu en 15.2, 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 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

54

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.

RMN 1H (DMSO-d6, 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.

15.4 5-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-2,4-difluorophényl]-2-(3,4-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

58,8 mg (0,7 mmole) de bicarbonate de sodium sont pesés dans un tube à microondes. On y ajoute 87,5 mg (0,25 mmole) du composé obtenu en 15.3 en solution dans 2 ml de propan-1-ol, puis 0,375 mmole de 2-bromo-1-(3,4-difluorophényl)éthanone en solution dans 1 ml de propan-1-ol. Le tube est scellé puis agité à 80°C pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, on y ajoute 200 mg de propanethiol sur 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. Le composé est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

15.5 {3-[2-(3,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol

Le composé brut obtenu en 15.4 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 49,6 mg de composé.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 1H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; de 7,8 à 7,85 (m, 1H) ; de 7,95 à 8,05 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

Exemple 16 : {2-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol (composé 68 du tableau)

16.1 6-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-3-fluorophényl]-2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Dans un tricol de 100 mL, muni d'un agitateur magnétique et maintenu sous atmosphère d'azote sont introduits 1,2 g (3,61 mmoles) de composé obtenu en 14.3, 0,94 g (3,97 mmoles) de 2-bromo-(4-chlorophényl)éthanone et 0,42 g (5,05 mmoles) d'hydrogénocarbonate de sodium et 35 ml d'éthanol absolu. Après 18 heures d'agitation à 80°C, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, concentré sous pression réduite puis est dilué avec 50 mL d'eau et 100 ml de CH₂Cl₂. On décante et on sèche la phase organique avec du sulfate de sodium. On purifie le solide obtenu après évaporation du solvant par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone. On obtient ainsi 1,47 g du produit attendu.

10 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,5 (d, 2H) ; 7,05 (m, 2H) ; 7,3 (m, 5H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H).

16.2 {2-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl)méthanol

A une solution de 1,4 g (3 mmoles) du composé obtenu en 16.1 dans 50 mL de THF, maintenue sous atmosphère inerte et agitée à température ambiante, est ajoutée 1,57 g (5,99 mmoles) de fluorure de tétrabutylammonium. Après 1 heure de réaction à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dilué avec 20 mL d'eau et 50 mL de dichlorométhane. On décante et on extrait la phase aqueuse par 2x20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées trois fois avec 20 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. On purifie le solide résultant par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Le solide obtenu est recristallisé dans l'alcool éthylique absolu. Les cristaux formés sont filtrés puis séchés à 100°C sous pression réduite. On obtient 0,60 g du produit attendu.

20 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,55-7,4 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H). PF° : 229-230°C.

Exemple 17 : 2-(4-Chlorophényl)-6-[3-fluoro-2-[(2-méthoxy-éthyl)oxyméthyl]phényl]imidazo[1,2-a]pyridine (composé 69 du tableau)

30 Dans un ballon de 50 mL sont introduits 0,4 g (1,13 mmole) de composé préparé à l'étape 16.2, 0,47 g (3,39 mmole) de 1-bromo-2-méthoxyéthane et 3,28 g (22,6 mmoles) de fluorure de potassium à 40% sur alumine. Le mélange est dilué avec 10 mL d'acétonitrile et 10 mL de N,N-diméthylformamide puis agité à 80°C pendant 4 heures. Après ce temps, le mélange refroidi est filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu

est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétone et de dichlorométhane. Le solide obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est lavé à l'ébullition de l'éther isopropylique, filtré à froid puis séché à 100°C sous pression réduite. On isole ainsi 120 mg du produit attendu.

- 5 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 3,45 (s, 3H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,75(t, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (m, 3H) ; 8,65 (s, 1H). PF = 104 – 105 °C

Exemple 18 : Préparation des composés 70 à 81

- 10 **18.1 Bromhydrate de [2-imino-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-pyridin-1-yl]acétate d'éthyle**

5,0 g de 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine dans 7,6 ml de 2-bromoacétate d'éthyle sont placés dans un ballon et le mélange est agité à température ambiante pendant 20 h. Il se forme un précipité que l'on recueille par filtration,
15 lave par de l'éther diéthylique puis par de l'éthanol et sèche à l'étuve sous pression réduite. On obtient 8,78 g de composé.

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,3 (m, 15H à vérifier) ; de 4,1 à 4,25 (m, 2H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H). M+H = 388.

- 20 **18.2 2-Chloro-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (composé intermédiaire (Xa))**

Dans un ballon on place 8,78 g de composé obtenu selon le protocole décrit en 18.1 dans 20 ml de POCl_3 . Le mélange réactionnel est chauffé à 105°C pendant 16h, refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris entre le dichlorométhane et l'eau à 0°C et on ajoute une solution aqueuse à 30% de NH_4OH jusqu'à
25 pH basique. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient 4,3 g de composé.

PF = 115 - 120°C. Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,35 (m, 12H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H). M+H = 279.

- 30 **18.3 6-[2-(tert-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-3-fluorophényl]-2-chloroimidazo[1,2-a]pyridine**

On dégaze sous courant d'argon 100 ml d'un mélange 85/15 de THF et d'eau puis ajoute 5,3 g du composé préparé en 9.2, 6,07 g de 2-chloro-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,2,3-

57

dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine obtenu tel qu'en 18.2, 18,6 g de carbonate de césium et 466 mg de de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium. On agite le mélange 2 heures dans un bain thermostaté à 80°C. Après refroidissement à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et l'éther diéthylique. On élimine un solide par filtration. La phase organique lavée par 2 fois avec une solution saturée de chlorure de sodium est ensuite séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le solide obtenu est trituré au pentane, recueilli par filtration, puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 4,74 g de composé. RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,05 à 7,1 (m, 2H) ; de 7,25 à 7,3 (m, 2H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H). M+H = 391.

18.4 Procédé de préparation des composés 70 à 81

18.4.1 0,495 mmole d'acétate de palladium, et 0,99 mmole de S-Phos sont pesés dans un ballon de 100 ml purgé à l'argon. On y ajoute 55 ml de toluène dégazé et on agite le mélange dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète.

18.4.2 0,3 mmole d'acide arylboronique est pesée dans un tube à réaction, on y ajoute successivement 0,36 mmole de phosphate de potassium finement pulvérisé et séché, 0,5 ml d'éthanol anhydre dégazé, 0,18 mmole du composé obtenu en 18.3 en solution dans 2 ml de toluène puis le tube est purgé à l'argon. On ajoute ensuite 1 ml de la solution préparée en 18.4.1. Le tube est fermé et agité 16h à 75°C. On rajoute 0,5 ml de solution préparée en 18.4.1 et prolonge le chauffage pendant 10h. La solution refroidie est diluée par 5 ml d'acétate d'éthyle, on y ajoute 100 mg de silice-propanethiol (Biotage Si-Thiol) et le mélange est agité 4h à température ambiante. Le solide est séparé par filtration et lavé par 2x2 ml de THF. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

18.4.3 Dans un tube à réaction, on mélange le composé obtenu en 18.4.2, 0,36 mmole de fluorure de césium en solution dans 3 ml de méthanol et 21 µl d'acide acétique. La solution est agitée 16 heures à température ambiante, les solvants sont ensuite évaporés. Le résidu est purifié par HPLC en éluant avec un mélange acétonitrile/eau.

Exemple 19 : Préparation des composés 82 à 93

S8

19.1 6-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-2,4-difluorophényl]-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine

On dégaze sous courant d'argon 100 ml d'un mélange 85/15 de THF et d'eau puis ajoute 5,3 g du composé préparé en 15.2, 6,07 g de 2-chloro-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,2,3-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine obtenu tel qu'en 18.2, 18,6 g de carbonate de césium et 466 mg de de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium. On agite le mélange 2 heures dans un bain thermostaté à 80°C. Après refroidissement à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et l'éther diéthylique. On élimine un solide par filtration. La phase organique lavée par 2 fois avec une solution saturée de chlorure de sodium est ensuite séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le solide obtenu est trituré au pentane, recueilli par filtration, puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 4,74 g de composé. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H). M+H = 409.

19.2 Procédé de préparation des composés 82 à 93

19.2.1 0,3 mmole d'acide arylboronique est pesée dans un tube à réaction, on y ajoute successivement 0,36 mmole de phosphate de potassium finement pulvérisé et séché, 0,5 ml d'éthanol anhydre dégazé, 0,18 mmole du composé obtenu en 19.1 en solution dans 2 ml de toluène puis le tube est purgé à l'argon. On ajoute ensuite 1 ml de la solution préparée en 18.4.1. Le tube est fermé et agité 16h à 75°C. On rajoute 0,5 ml de solution préparée en 18.4.1 et prolonge le chauffage pendant 10h. La solution refroidie est diluée par 5 ml d'acétate d'éthyle, on y ajoute 100 mg de silice-propanethiol (Biotage Si-Thiol) et le mélange est agité 4h à température ambiante. Le solide est séparé par filtration et lavé par 2x2 ml de THF. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

19.2.2 Dans un tube à réaction, on mélange le composé obtenu en 19.2.1, 0,36 mmole de fluorure de césium en solution dans 3 ml de méthanol et 21 µl d'acide acétique. La solution est agitée 16 heures à température ambiante, les solvants sont ensuite évaporés. Le résidu est purifié par HPLC en éluant avec un mélange acétonitrile/eau.

Le tableau 2 illustre les structures chimiques des composés de formule générale (I)

objets de l'invention ;

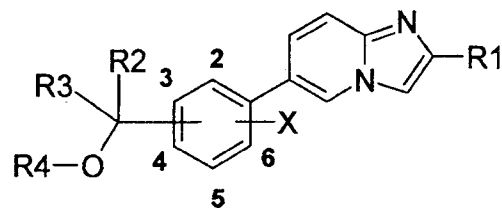
Les tableaux 3 et tableau 4 illustrent les caractéristiques physicochimiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

Dans ces tableaux :

- 5 - la colonne « R » renseigne sur la position de substitution du groupe  sur le noyau phényle (2, 3 ou 4) ;
- 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] ;
- 10 - 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) ;
- Pour les composés 29 et 30, les cellules de la colonne « Sel/base » est renseignent le résultat d'analyse du pouvoir rotatoire de ces composés à la longueur d'onde de 589
- 15 nM ; le solvant indiqué entre parenthèses correspond au solvant employé pour réaliser la mesure du pouvoir rotatoire en degrés et la lettre « c » indique la concentration du solvant en g/100 ml ; DMSO signifie diméthylsulfoxyde ;
- « Ph » signifie phényle ; « Cl » signifie chlore ; « F » signifie fluor ; « Me » signifie méthyle ; « MeO » signifie méthoxy ; « (F₂CH)O » signifie difluorométhoxy ; IsPr
- 20 signifie isopropyle ;
- dans la colonne R, le chiffre devant le substituant renseigne la position de substitution du groupe R sur le noyau phényle ;
- « ND » signifie non déterminé ;

Tableau 2

60

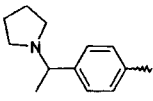


Ex	R ₁	R	R ₄	R ₃	R ₂	X	Sel / base
1	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2-F	-
2	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-F	-
3	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2,4-(F) ₂	-
4	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2,4-(F) ₂	-
5	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	4-F	-
6	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-Me	-
7	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-MeO	-
8	4-Cl-Ph	3	H	H	-(CH ₂) ₃ - *		-
9	4-Cl-Ph	3	H	H	-(CH ₂) ₃ - *		-
10	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-Me	-
11	4-Cl-Ph	3	H	H	H	4-F	-
12	4-Cl-Ph	3	H	H	H	4-Me	-
13	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2-Me	-
14	4-Me-Ph	4	H	H	H	3-F	-
15	4-Me-Ph	2	H	H	H	3-F	-
16	3-MeO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
17	3-MeO-Ph	4	H	H	H	3-F	HCl (1 :1)
18	Ph	4	H	H	H	3-F	HCl (1 :1)
19	3-MeO-Ph	3	H	H	H	2-F	-
20	Ph	2	H	H	H	3-F	HCl (1 :1)
21	4-Me-Ph	3	H	H	H	2-F	-

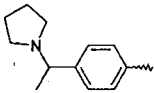
61

22	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	-
23	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-F	-
24	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-MeO	-
25	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-MeO	-
26	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-CH ₂ OH	-
27	2-Naphthyl	3	H	H	H	2-F	-
28	Ph	3	H	H	H	2-F	HCl (1 :1)
29	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	+18,1 (c = 0,502, méthanol) ; +13,3 (c = 0,446, DMSO).
30	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	-13,2 (c = 0,318, méthanol) ; -13,5 (c = 0,308, DMSO).
31	2,4-diF-Ph	2	H	H	H	3-F	-
32	2,4-diF-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
33	3-MeO-Ph	3	H	Me	Me	6-F	-
34	3-MeO-Ph	3	H	Me	H	6-F	-
35	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2,4-diF	-
36	2-Naphthyl	2	H	Me	H	5-F	-
37	4-Me-Ph	3	Me	H	H	2,4-diF	-
38	4-NO ₂ -Ph	2	H	H	H	3-F	-
39	4-(Pyrrolidin-1-yl)Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
40	3,4-diF-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-

41	2-F-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
42	3-Br-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
43	4-MeSO ₂ -Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
44	Ph	3	H	Me	Me	2-Me	-
45	2,4-diF	2	H	H	-(CH ₂) ₂ -**		-
46	4-Cl-Ph	3	MeO-(CH ₂) ₂	H	H	2,4-diF	-
47	2,4-diF	2	H	Me	-(CH ₂) ₂ -**		-
48	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2-OMe	-
49	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-OMe	-
50	4-CF ₃ -Ph	2	H	H	H	3-F	-
51	4-MeO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
52	4-(pyrrolin-1-yl)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
53	4-F-Ph	2	H	H	H	3-F	-
54	3,4-diF-Ph	2	H	H	H	3-F	-
55	3-CN-Ph	2	H	H	H	3-F	-
56	2-F-Ph	2	H	H	H	3-F	-
57	3-Br-Ph	2	H	H	H	3-F	-
58	3-Me-4-Cl-Ph	2	H	H	H	3-F	-
59	3-Cl-4-Me-Ph	2	H	H	H	3-F	-
60	4-MeSO ₂ -Ph	2	H	H	H	3-F	-
61	4-MeO-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
62	4-F-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
63	3-CN-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
64	3-Me-4-Cl-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-

64 bis	3-Cl-4-Me-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	
65	4-MeS-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
66	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2-Cl	-
67	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-Cl	-
68	4-Cl-Ph	2	H	H	H	3-F	-
69	4-Cl-Ph	2	MeO-(CH ₂) ₂	H	H	3-F	-
70	3-MeCONH-Ph	2	H	H	H	3-F	-
71	4-(HOCH ₂)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
72	3-(HOCH ₂)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
73	4-MeSO ₂ NH-Ph	2	H	H	H	3-F	-
74	4-Me ₂ NCO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
75	4-MeOCONH-Ph	2	H	H	H	3-F	-
76	4-MeNHCO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
77	4-MeCONH-Ph	2	H	H	H	3-F	-
78	4-(morpholin-4-yl)Ph	2	H	H	H	3-F	-
79	3-(Me ₂ NSO ₂)Ph	2	H	H	H	3-F	-
80		2	H	H	H	3-F	-
81	3-F-4-	2	H	H	H	3-F	-

64

	(Me ₂ NCO)-Ph						
82	3-MeCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
83	4-(HOCH ₂)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
84	3-(HOCH ₂)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
85	4-Me ₂ NCO-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
86	4-MeOCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
87	4-MeNHCO-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
88	4-MeCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
89	4-(morpholin-4-yl)-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
90	3-(IsPrCONH)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
91	3-Me ₂ NSO ₂ -Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
92		3	H	H	H	2,4-di F	-
93	3-F-4-(Me ₂ NCO)-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-

- * Pour les composés 8 et 9, X est en position 4 et 2 respectivement
- ** Pour les composés 45 et 47, X est en position 3
- Les composés 29 et 30 sont les énantiomères du produit racémique 22.

65

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
1	200-202	4,65 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,6 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
2	193-195	1,4 (d, 3H) ; 5,1 (m, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; de 7,45 à 7,65 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
3	214-216	4,6 (d, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
4	195-197	1,5 (d, 3H) ; 5,2 (m, 1H) ; 5,4 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
5	208-210	1,45 (d, 3H) ; 5,05 (m, 1H) ; 5,4 (d, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,5 (d, 2H) ; de 7,55 à 7,75 (m, 3H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
6	156-156.5	2,4 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (m, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
7	156.2-157.4	3,85 (s, 3H) ; 4,55 (m, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,95 (s, 1H) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
8	232.3-233.7	1,75 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 5,2 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
9	218.1-219.6	de 1,6 à 2,0 (m, 4H) ; de 2,55 à 2,7 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 5,2 (d, 1H) ; 7,2 (d, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H).
10	91.8-92.5	2,3 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 4H) ; 7,5 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H).
11	171.9-172.6	4,65 (d, 2H) ; 5,4 (t, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; de 7,7 à 7,8 (m, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).

66

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
12	183.4-184.1	2,3 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,15 (t, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
13	203.4-204	2,2 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; de 7,2 à 7,35 (m, 3H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H).
14	222.5-223	2,35 (s, 3H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; de 7,55 à 7,7 (m, 5H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
15	220-221	2,4 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 4H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
16	190-191	3,85 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 6,9 (m, 1H) ; de 7,25 à 7,5 (m, 5H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
17	281-283	3,9 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 5H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H).
18	305-306	4,65 (d, 2H) ; de 7,5 à 7,75 (m, 6H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,3 (s, 1H).
19	143-144	3,85 (s, 3H) ; 4,65 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,65 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
20	257-258	4,45 (d, 2H) ; de 7,3 à 7,45 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,7 (m, 4H) ; de 8,0 à 8,15 (m, 4H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
21	208.5-209.5	2,35 (s, 3H) ; 4,65 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
22	180-182	1,55 (d, 3H) ; 5,0 (q, 1H) ; de 7,15 à 7,25 (m, 1H) ; de 7,3 à 7,6 (m, 6H) ; 7,75 (d, 1H) ; de 7,85 à 8,0 (m, 3H) ; 8,4 (s, 1H) .
23	228-229	4,55 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 à 7,6 (m, 6H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

67

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
24	200-202	3,85 (s, 3H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,05 (m, 1H) ; de 7,35 à 7,5 (m, 5H) ; 7,75 (m, 1H) ; de 7,85 à 8,0 (m, 3H) ; 8,35 (s, 1H).
25	210-212	1,3 (d, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,7 (m, 1H) ; 5,05 (d, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,6 (m, 6H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
26	216-217	4,6 (d, 4H) ; 5,2 (t, 2H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,5 (m, 4H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
27	195-197	4,65 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (m, 2H) ; 8,85 (s, 1H).
28	278-280	4,65 (s, 2H) ; 7,4 (t, 1H) ; de 7,55 à 7,7 (m, 5H) ; 8,05 (m, 4H) ; 8,8 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H).
29	187-187,5	1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) Alpha D : +18,1 (c = 0,502, méthanol) ; +13,3 (c = 0,446, DMSO)..
30	184-185	1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). Alpha D : -13,2 (c = 0,318, méthanol) ; -13,5 (c = 0,308, DMSO).
31	216,5-217,5	4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 à 7,35 (m, 3H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).
32	199-199,5	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,65 (q, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (q, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
33	144-145	1,5 (s, 6H) ; 3,85 (s, 3H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
34	148-149	1,4 (d, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,85 (m, 1H) ; 5,3 (s, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,5 (m, 4H) ; 7,6 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
35	191-192	1,65 (s, 6H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

68

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
36	196-197	1,3 (d, 3H) ; 4,95 (m, 1H) ; 5,20 (d, 1H) ; 7,15 (d, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 2H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (d, 1H) ; de 8,0 à 8,1 (m, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; de 8,55 à 8,65 (m, 3H).
37	108-110	2,35 (s, 3H) ; 3,3 (m, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 3H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
38	[364]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; de 7,45 à 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; de 8,25 à 8,35 (m, 4H) ; 8,7 (s, 2H).
39	[406]	De 1,95 à 2,0 (m, 4H) ; de 3,3 à 3,35 (m, 4H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (s, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,6 à 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
40	[373]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 1H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; de 7,8 à 7,85 (m, 1H) ; de 7,95 à 8,05 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
41	[355]	4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,3 à 7,5 (m, 4H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (t, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
42	[415]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,45 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
43	[415]	3,25 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,6 à 7,65 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,25 (d, 2H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
44	215-217	1,6 (s, 6H) ; 2,5 (m, 3H) ; 5,0 (s, 1H) ; de 7,15 à 7,25 (m, 3H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H).
45	210-212	2,0 (m, 1H) ; 2,2 (m, 1H) ; 2,8 (m, 1H) ; 3,25 (m, 1H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,25 (m, 1H) ; de 7,3 à 7,5 (m, 4H) ; 7,7 (s, 2H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,9 (s, 1H).

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
46	135-136	3,25 (s, 3H) ; 3,5 (t, 2H) ; 3,65 (t, 2H) ; 4,6 (s, 2H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
47	172-174	1,2 (s, 3H) ; de 2,0 à 2,15 (m, 2H) ; 2,8 (m, 1H) ; 3,05 (m, 1H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; de 7,2 à 7,35 (m, 3H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,65 (s, 1H).
48	174-176	1,6 (s, 6H) ; 3,35 (s, 3H) ; 5,05 (s, 1H) ; 7,2 (t, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
49	220-222	1,4 (d, 3H) ; 3,45 (s, 3H) ; 5,15 (m, 2H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,45 à 7,6 (m, 4H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
50	[387]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,2 (d, 2H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
51	[349]	3,8 (s, 3H) ; 4,4 (m, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
52	[388]	1,95 (m, 4H) ; 3,3 (m, 4H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
53	[337]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 4H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
54	[355]	4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
55	[344]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
56	[337]	4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 à 7,4 (m, 5H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (t, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

30

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
57	[399]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 3H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
58	[367]	2,4 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25(m, 2H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
59	[367]	2,35 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25(m, 2H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
60	[397]	3,25 (m, 3H) ; 4,4 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,25 (d, 2H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
61	[367]	3,8 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 2H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
62	[355]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,2 à 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
63	[362]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
64	[385]	2,4 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,75 (m, 1H).
64 bis	[385]	2,35 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,75 (m, 1H).
65	[383]	2,5 (m, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

71

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
66	230-231	1,65 (s, 6H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
67	170-172	1,4 (d, 3H) ; 5,15 (m, 1H) ; 5,45 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
68	229-230	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,55-7,4 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H)
69	104-105	3,45 (s, 3H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,75(t, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (m, 3H) ; 8,65 (s, 1H).

Tableau 4

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
----	------------	--

72

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
70	[376]	2,07 (s, 3H) ; 4,42 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,50 (m, 3H) ; 7,60 (d, 1H) ; 7,70 (d, 1H) 8,30 (s, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 10,00 (s, 1H).
71	[349]	4,42 (s, 2H) ; 4,55 (s, 2H) ; 5,20 (s, 1H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H).
72	[349]	4,42 (s, 2H) ; 4,58 (s, 2H) ; 5,30 (m, 2H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,52 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
73	[412]	3,05 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,25 (m, 4H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,9 (s, 1H).
74	[390]	3,00 (s, 6H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) 7,50 (m, 4H) ; 7,70 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,72 (s, 1H).
75	[392]	3,70 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,50 (m, 4H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,90 (d, 2H) ; 8,38 (s, 1H) ; 8,68 (s, 1H) ; 9,80 (s, 1H).
76	[376]	2,80 (d, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,92 (d, 2H) ; 8,10 (d, 2H) ; 8,45 (q, 1H), 8,55 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H).
77	[376]	2,10 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,68 (m, 3H) ; 7,92 (d, 2H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 10,00 (s, 1H).
78	[404]	3,20 (m, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,05 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H).
79	[426]	2,70 (s, 6H) ; 4,40 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,70 (m, 3H) ; 8,30 (m, 2H) ; 8,70 (d, 2H)
80	[416]	1,65 (d, 3H) ; de 1,8 à 1,95 (m, 4H) ; de 2,5 à 2,55 (m,2H) ; de 2,95 à 3,05 (m, 2H) ; 3,2 (q, 1H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 4H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,1 (d, 2H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
81	[408]	2,7 (m, 6H) ; 4,40 (s, 2H) ; 5,30 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,75 (m, 2H) ; 7,85 (m,2H) ; 8,60(s, 1H) ; 8,70(s, 1H)

73

Ex	PF / [M+H]	RMN Spectre RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
82	[394]	2,1 (s, 3H) ; 4,60 (s, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,60 (m, 4H) ; 7,75 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 10 (s, 1H)
83	[367]	4,55 (s, 2H) ; 4,60 (s, 2H) ; 5,2 (m, 1H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,40 (m, 3H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) :
84	[367]	4,55 (m, 4H) ; 5,30 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,45(s,1H) ; 8,75 (s,1H) ;
85	[408]	2,95 (s, 6H) ; 4,60 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,65(m, 2H) ; 8,05 (m,2H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,75 (m, 1H)
86	[410]	3,70 (s, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,90 (d, 2H) ; 8,35 (s,1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,80 (s; 1H)
87	[394]	2,80 (d, 3H) ; 4,60 (d, 2H) ; 5,85 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,65(m, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,90 (d, 2H) ; 8,05 (d,2H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ;
88	[394]	2,05 (s, 3H) ; 4,60 (d, 2H) ; 5,35(t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,65 (m, 4H) ; 7,90 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 10,0 (s, 1H)
89	[422]	3,2 (m, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,03 (d, 2H) ; 7,27 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,68 (m, 2H) ; 7,84 (d, 2H) ; 8,37 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H).
90	[422]	1,12 (d, 6H) ; 2,6 (d, 1H) ; 4,6 (t, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,22 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,63 (m, 4H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H) ; 9,98 (s, 1H).
91	[444]	2,68 (s, 6H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,47 (d, 1H) ; 7,62 (m, 1H) ; 7,72 (m, 3H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,79 (s, 1H).
92	[434]	1,65 (d, 3H) ; de 1,8 à 2,05 (m, 4H) ; de 2,5 à 2,6 (m,2H) ;de 2,9 à 3,0 (m, 2H) ; 3,2 (q, 1H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; de 7,55 à 7,7 (m, 4H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
93	[426]	2,9 (s, 6H) ; 4,58 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,28 (m, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (m, 3H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,79 (s, 1H).

74

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 EC₅₀ 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 cm² contenant du DMEM supplémenté par 10% de sérum fœtal de
- 15 veau, 4,5 g/L de glucose et 0,4 mg/ml de Généticine. Après une semaine de culture les cellules sont récupérées par de la trypsine 0,25% pendant 30 secondes puis remises en suspension dans du DMEM sans rouge de phénol contenant 4,5g/L de glucose, 10% de sérum délipidé Hyclone et déposées dans des plaques blanches 96 puits à fond transparent. Les cellules sont déposées à raison de 60.000 par puits dans 75 µL pendant 24 heures avant
- 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 10⁻² M, puis dilués dans 100% de DMSO. Chaque concentration de produit est préalablement diluée dans du milieu de culture avant incubation avec les cellules contenant ainsi 0,625% final de DMSO.
- 30 Par exemple, les composés n° 3, 8, 11, 17, 29, 33, 37, 38, 42 ont montré une EC₅₀ de respectivement 0,5 ; 42 ; 7,5 ; 93 ; 0,1 ; 25 ; 74 ; 211 ; 1 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

- Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour
- 30 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.

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, 5 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.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon 10 l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

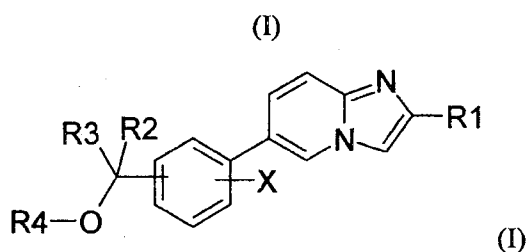
	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
15	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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 20 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 25 pharmaceutiquement acceptables.

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

5



dans laquelle :

 R_1 représente :

10

15

20

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, halo (C_1-C_{10}) alkyle, (C_1-C_{10}) alcoxy, halo (C_1-C_{10}) alcoxy, (C_1-C_{10}) thioalkyle, $-S(O)(C_1-C_{10})$ alkyle, $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ alkyle, hydroxyle, cyano, nitro, hydroxy (C_1-C_{10}) alkylène, NRaRb (C_1-C_{10}) alkylène, (C_1-C_{10}) alcoxy (C_1-C_{10}) alkylène-oxy, NRaRb, CONRaRb, SO_2 NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO (C_1-C_{10}) alkyle, NRcC(O)ORe, NRcSO₂Re, aryl (C_1-C_{10}) alkylène, aryle ou hétéroaryle monocyclique, l'aryle ou l'hétéroaryle monocyclique étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C_1-C_{10}) alkyle, halo (C_1-C_{10}) alkyle, (C_1-C_{10}) alcoxy, halo (C_1-C_{10}) alcoxy, NRaRb, hydroxyle, oxo, nitro, cyano ou OCO (C_1-C_{10}) alkyle;

X représente de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi halogène, (C_1-C_{10}) alkyle, (C_1-C_{10}) alcoxy, NRaRb, cyano, nitro, le (C_1-C_{10}) alkyle pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un halogène, (C_1-C_{10}) alcoxy, halo (C_1-C_{10}) alcoxy, NRaRb ou hydroxyle ;

25

R_2 et R_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre,

un atome d'hydrogène,

un groupe (C_1-C_{10}) alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe Rf ;

30

un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis

parmi un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano ;

R₂ et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 à 7 atomes de carbone;

5 R₄ représente :

un atome d'hydrogène,

un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe Rf ;

10 un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro, cyano, (C₁-C₁₀)alkyl(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C₁-C₁₀)alkyle, NRcC(O)ORe ou aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro ou cyano ;

15 Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre,

un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, aryl(C₁-C₁₀)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 (C₁-C₁₀)alkyle, aryle ou aryl(C₁-C₁₀)alkylène ;

20 Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre,

un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, aryl(C₁-C₁₀)alkylène, aryle ;

ou Rc et Rd forment ensemble un groupe (C₂-C₅)alkylène ;

25 Re représente

un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, aryl(C₁-C₁₀)alkylène, aryle ;

ou Rc et Re forment ensemble un groupe (C₂-C₅)alkylène ;

Rf représente

un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, hydroxyle, cyano,

30 NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C₁-C₁₀)alkyle, NRcCOORe, SO₂NRaRb, NRcSO₂Re, aryl(C₁-C₁₀)alkylène, aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, halo(C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, halo(C₁-C₁₀)alcoxy, NRaRb, hydroxyle, nitro, cyano ou OCO(C₁-C₁₀)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 :

R₁ 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
5 d'halogène ou groupes (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy; nitro, -S(O)₂(C₁-C₁₀-alkyle), halo(C₁-C₁₀)alkyle, cyano, (C₁-C₁₀)thioalkyle, NRaRb; NRcCORd, hydroxy(C₁-C₁₀)alkylène, NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb(C₁-C₁₀)alkylène ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;

10 ou Ra et Rb forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle, morpholinyle ;

Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;

Re représente un groupe (C₁-C₁₀)alkyle.

15

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

X représente 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi halogène, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, le (C₁-C₁₀)alkyle pouvant être éventuellement substitué par un groupe hydroxyle ;

20 R₂ et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 ou 6 carbones.

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

25 R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle.

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

30 R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe Rf ;

Rf représente un groupe (C₁-C₁₀)alcoxy.

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

la substitution du groupe $\begin{array}{c} \text{R3} \text{ R2} \\ \diagup \diagdown \\ \text{R4}-\text{O} \end{array}$ sur le noyau phényle est en position 2, 3 ou 4.

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

R₁ 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 (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy; nitro, -S(O)₂(C₁-C₁₀-alkyle), halo(C₁-C₁₀)alkyle, cyano, (C₁-C₁₀)thioalkyle; NRaRb; NRcCORd, hydroxy(C₁-C₁₀)alkylène, NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORE, SO₂NRaRb, NRaRb(C₁-C₁₀)alkylène ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle ;

ou Ra et Rb forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle, morpholinyle,

Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle;

Re représente un groupe (C₁-C₁₀)alkyle ;

X représente 1 ou 2 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi halogène, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, le groupe (C₁-C₁₀)alkyle pouvant être éventuellement substitué par un groupe hydroxyle ;

R₂ et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 5 ou 6 carbones ;

R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle ;

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe Rf ;

Rf représente un groupe (C₁-C₁₀)alcoxy ;

la substitution du groupe $\begin{array}{c} \text{R3} \text{ R2} \\ \diagup \diagdown \\ \text{R4}-\text{O} \end{array}$ sur le noyau phényle est en position 2, 3 ou 4 ;

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

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

R₁ représente un groupe phényle éventuellement substitué par un halogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle ou (C₁-C₁₀)alcoxy;

5 X représente un ou plusieurs halogène, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₁-C₁₀)alcoxy, hydroxy(C₁-C₁₀)alkyle;

R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₀)alkyle ;

R₂ et X peuvent former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle carboné de 6 atomes de carbone ;

10 R₄ représente un atome d'hydrogène,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

9. Composés :

- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}méthanol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}éthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}éthanol ;
- 1-{5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}éthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-5-méthylphényl}méthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-5-méthoxyphényl}méthanol ;
- 7-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-1-ol ;
- 5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-1,2,3,4-tétrahydronaphthalèn-1-ol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-4-méthylphényl}méthanol ;
- {5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-fluorophényl}méthanol ;
- {5-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-méthylphényl}méthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl]-2-méthylphényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-4-(2-*p*-tolylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;

82

- [2-Fluoro-6-(2-*p*-tolylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-fluoro-4-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [2-fluoro-4-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {2-Fluoro-3-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2-fluoro-6-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- [2-Fluoro-3-(2-*p*-tolylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}méthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-méthoxyphényl}méthanol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-méthoxyphényl}éthanol ;
- {3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-5-(hydroxyméthyl)phényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-3-[2-(naphthyl-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-3-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- (+)-1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol ;
- (-)-1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-4-fluorophényl}éthanol ;
- {2-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- {3-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- 2-{4-Fluoro-3-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 1-{4-Fluoro-3-[2-(3-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}éthanol ;

- 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}propan-2-ol ;
- 1-[4-Fluoro-2-(2-naphthyl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]éthanol ;
- 6-(2,4-Difluoro-3-méthoxyméthylphényl)-2-p-tolylimidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-nitrophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[2-(3,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[2-(3-Bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- 2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthylsulfonylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- 2-[2-Méthyl-3-(2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 7-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]indan-1-ol ;
- 2-(4-Chlorophényl)-6-[2,4-difluoro-3-[(2-méthoxyéthyl)oxyméthyl]phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- 7-[2-(2,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-1-méthylindan-1-ol ;
- 2-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-méthoxyphényl}propan-2-ol ;
- 1-{3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-méthoxyphényl}éthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-trifluorométhylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}-méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;

- {2-[2-(3,4-Difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]benzonitrile ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-[2-(3-Bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- {2-[2-(4-Chloro-3-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- {2-[2-(3-Chloro-4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-méthylsulfonylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]benzonitrile ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-chloro-3-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(3-chloro-4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthylthiophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- 2-[2-Chloro-3-[2-(4-chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]propan-2-ol ;
- 1-[2-Chloro-3-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]éthanol ;
- {2-[2-(4-Chlorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- 2-(4-Chlorophényl)-6-[3-fluoro-2-[(2-méthoxy-éthyl)oxyméthyl]phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- *N*-{3-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}acétamide ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-

75

yl]phényl} méthanol

- {3-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl} méthanol ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl} méthanesulfonamide ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzamide ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl} carbamate de méthyle ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N*-méthylbenzamide ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl} acétamide ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-morpholin-4-ylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzènesulfonamide ;
- (2-Fluoro-6-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yléthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phényl)méthanol ;
- 2-Fluoro-4-[6-(3-fluoro-2-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzamide ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl} acétamide ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl} méthanol ;
- {3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl} méthanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzamide ;

86

- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl} carbamate de méthyle ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N*-méthylbenzamide ;
- *N*-{4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}acétamide ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-morpholin-4-yl-phényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-phényl}méthanol ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]phényl}isobutyramide ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-*N,N*-diméthylbenzènesulfonamide ;
- (2,6-Difluoro-3-{2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-éthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phényl)méthanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-2-fluoro-*N,N*-diméthylbenzamide.

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

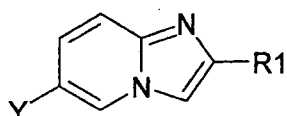
5

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

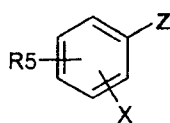
10 12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies neurodégénératives.

87

13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.
- 5 14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies psychiatriques.
- 10 15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.
- 15 16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose et les cancers.
- 20 17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies, de la sclérose en plaque.
- 25 18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité.
19. Procédé de synthèse de des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle on fait réagir un composé de formule (II)

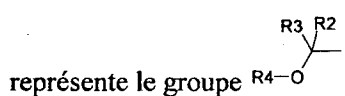


(II)



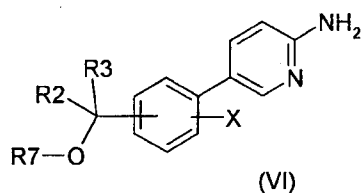
(III)

dans laquelle R1 est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore avec un dérivé de formule générale (III) dans laquelle X est défini selon la revendication 1 et Z représente un dérivé de bore ou d'étain si Y représente un atome d'halogène, ou bien un atome d'halogène si Y représente un dérivé de bore, et R5



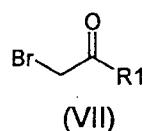
représente le groupe

20. Procédé de synthèse de des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle on fait réagir un composé de formule générale (VI),



(VI)

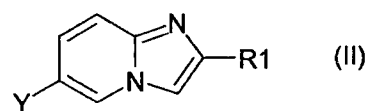
dans laquelle R2, R3 et X sont définis selon la revendication 1, et R7 représente R4 ou un groupement protecteur de fonction hydroxyle PG, et une bromocétone de formule générale (VII),



(VII)

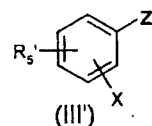
dans laquelle R1 est défini selon la revendication 1.

21. Procédé de synthèse de des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle on fait réagir un composé de formule générale (II)



(II)

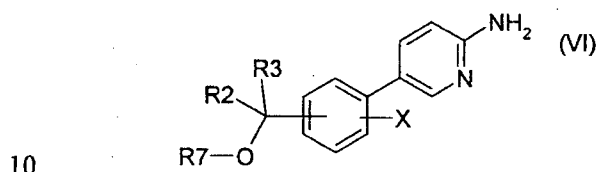
dans laquelle R1 est défini selon la revendication 1 et Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore avec un dérivé de formule générale (III)



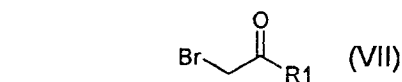
(III')

dans laquelle X est défini selon la revendication 1 et Z représente un dérivé de bore ou d'étain lorsque Y représente un atome d'halogène ou Z représente un atome d'halogène lorsque Y représente un dérivé de bore, et R5' représente, soit un dérivé carbonyle R₂CO dans lequel R2 est défini selon la revendication 1, soit un carboxylate d'alkyle, pour obtenir un composé de formule générale (IV), le composé de formule générale (IV) réagit ensuite avec un dérivé organométallique pour obtenir un composé de formule générale (I).

22. Procédé de synthèse de des composés de formule (I) dans laquelle on fait réagir un composé de formule générale (VI),

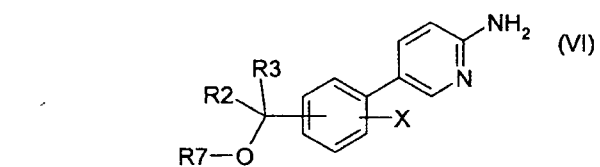


dans laquelle R2, R3 et X sont définis selon la revendication 1, et R7 représente R4 ou un groupement protecteur (PG) de fonction hydroxyle, une bromocétone de formule générale (VII),

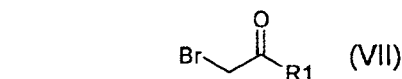


dans laquelle R1 est défini selon la revendication 1.

23. Procédé de synthèse de des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle on fait réagir un composé de formule générale (VI),

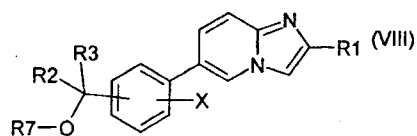


dans laquelle R2, R3 et X sont définis selon la revendication 1, et R7 représente R4 ou un groupement protecteur (PG) de fonction hydroxyle, une bromocétone de formule générale (VII),



dans laquelle R1 est défini selon la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (VIII)

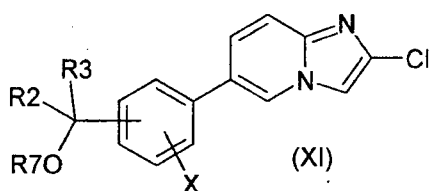
GO



dans laquelle R7 représente un groupe protecteur de fonction hydroxyle, le composé de formula générale (VIII) est ensuite déprotégé pour obtenir un composé de formule générale (I).

5

24. Procédé de synthèse de des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle on fait réagir un composé de formule générale (XI)



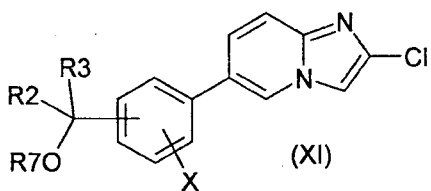
10 dans laquelle X, R2 et R3 sont définis selon la revendication 1 et R7 représente le groupe R4, avec un dérivé de formule générale (XII)

R1-Z (XII)

dans laquelle R1 est défini selon la revendication 1 et Z représente un dérivé de bore ou d'étain, pour obtenir les composés de formule générale (I).

15

25. Procédé de synthèse de des composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle on fait réagir un composé de formule générale (XI)

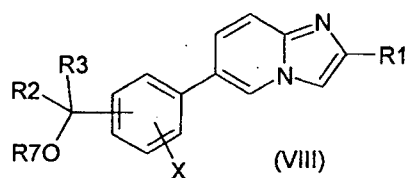


Dans laquelle X, R2 et R3 sont définis selon la revendication 1 et R7 représente le groupement protecteur de fonction hydroxyle, avec un dérivé de formule générale (XII)

20

R1-Z (XII)

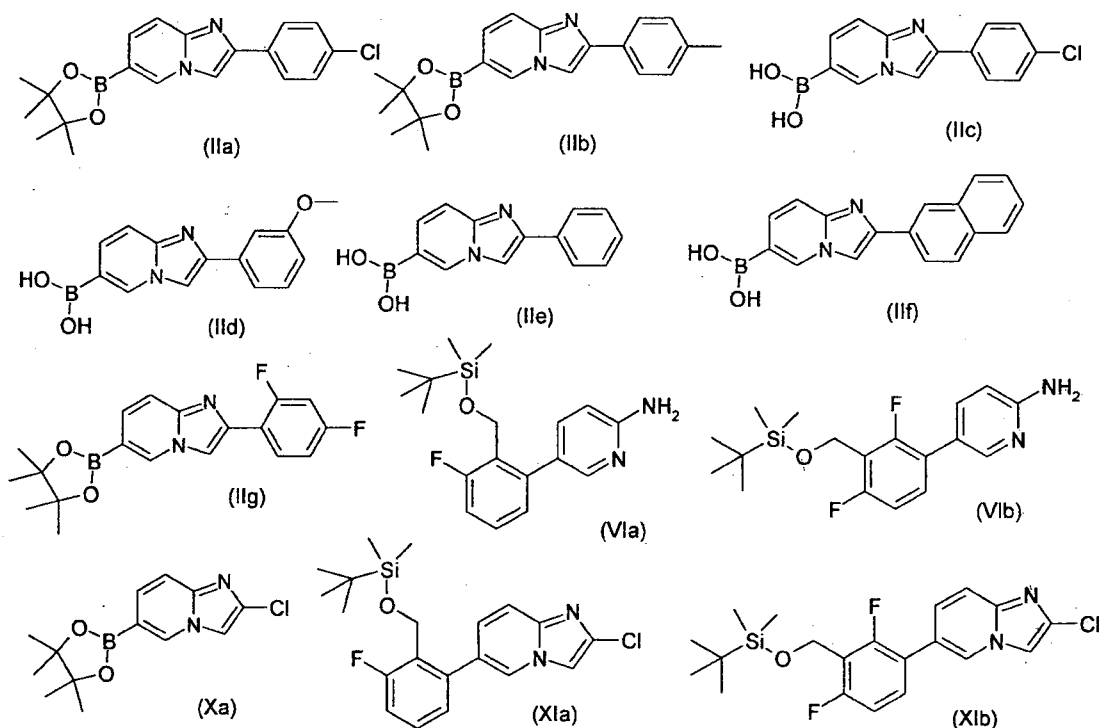
dans laquelle R1 est défini selon la revendication 1 et Z représente un dérivé de bore ou d'étain, pour obtenir les composés de formule générale (VIII),



R1, R2, R3 et X sont définis selon la revendication 1 et R4 représente un atome d'hydrogène, le composé de formule générale (VIII) est ensuite déprotégé.

26. Composés intermédiaires

5

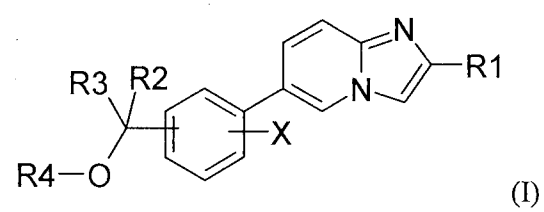


- 10 27. Procédé de synthèse selon la revendication 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25, où les composés de formules générales (II), (VI), (X), (XI) sont les composés de formules générales (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (VIa), (VIb), (XIa), (XIb) et (XIc).

**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]piridina, a su preparación y a su aplicación en terapéutica en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican los receptores nucleares Nurr-1, también denominados NR4A2, NOT, TINUR, RNR-1, y HZF3.

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



en la que:

10 R₁ representa :

un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), tialquilo(C₁-C₁₀), -S(O)alquilo(C₁-C₁₀), -S(O)₂(alquiloC₁-C₁₀), hidroxilo, ciano, nitro, hidroxialquilenos(C₁-C₁₀), NRaRb-alquilenos(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀)alquilenos(C₁-C₁₀)-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO₂NRaRb, NRcCORD, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C₁-C₁₀), NRcC(O)ORe, NRcSO₂Re, arilalquilenos(C₁-C₁₀), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C₁-C₁₀);

25 X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro, elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, ciano, nitro, pudiendo estar el alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un halógeno, alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb o hidroxilo ;

R₂ y R₃ representan, independientemente uno de otro,

30 un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo

Rf ;

un grupo arilo, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

- 5 R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;

R₄ representa :

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo

- 10 Rf ;

un grupo arilo, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano, alquil (C₁-C₁₀)(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCOalquilo(C₁-C₁₀), NRcC(O)ORe o arilo, estando el

15 arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro,

un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileno(C₁-C₁₀) o arilo ;

- 20 o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperacina, homopiperacina, estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilo o arilalquileno(C₁-C₁₀) ;

Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro,

- 25 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileno(C₁-C₁₀), arilo ;

o Rc y Rd forman juntos un grupo alquileno(C₂-C₅);

Re representa

un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileno(C₁-C₁₀), arilo ;

o Rc y Re forman juntos un grupo alquileno(C₂-C₅);

- 30 Rf representa

un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), hidroxilo, ciano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C₁-C₁₀), NRcCOORE, SO₂NRaRb, NRcSO₂Re, arilalquileno(C₁-C₁₀), arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo

alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C₁-C₁₀);
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono
5 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.

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

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

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

- un grupo (C_x-C_t): un grupo que comprende entre x y t átomos de carbono;
- un átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, eventualmente
20 sustituido con un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, ciclopropilmetilo etc. ;
- un grupo alquilenos: un grupo alquilo divalente
- 25 - un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- un grupo haloalquilo: un grupo alquilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno idénticos o diferentes. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos CF₃, CH₂CF₃, CHF₂, CCl₃.
- 30 - 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 OCF₃, OCHF₂, OCCl₃ ;
- 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 contiene de 6 a 10 átomos. Como ejemplos de grupo arilo, se pueden citar los grupos fenilo y naftilo ;
- un grupo heteroarilo : un grupo aromático mono o bicíclico que contiene de 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).

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

- R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀); nitro, -S(O)₂(alquilo-C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), ciano, tioalquilo(C₁-C₁₀), NRaRb; NRcCORd, hidroxialquilenol(C₁-C₁₀), NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORE, SO₂NRaRb, NRaRb-alquilenol(C₁-C₁₀) ;
- Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);
- o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo ;
- Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);
- Re representa un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;
- siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

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

- R₁ representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno, metilo, metoxi, nitro, metilsulfonilo, trifluorometilo, ciano, metiltio ; pirrolidinilo, -NHCOCH₃, hidroximetilo, -NHCO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -C(O)NHCH₃,

morfolinilo, -NHC(O)-isopropilo, -SO₂N(CH₃)₂, pirrolidinil-etilo ;
siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente en posición 2, 3 ó 4 con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno, metilo, metoxi, nitro, metilsulfonilo, trifluorometilo, ciano, metiltio ;
10 hidroximetilo, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -C(O)NHCH₃, morfolinilo, -NHC(O)-isopropilo, -SO₂N(CH₃)₂, pirrolidinil-etilo ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

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

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), pudiendo estar el grupo alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo ;

R₂ y X pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo
20 carbonado de 5 ó 6 átomos de carbono ;

siendo los demás sustituyentes tales 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 :

25 X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos metilo, metoxi, hidroximetilo;

R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

30

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

está constituido por los compuestos para los que :

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

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

5

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

R_2 y R_3 representan, de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

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

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

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

15 sustituido opcionalmente con un grupo R_f ;

R_f representa un grupo alcoxi(C_1-C_{10});

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

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

20 está constituido por los compuestos para los que :

R_4 representa un átomo de hidrógeno, metilo, metoxietilo ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

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

25 está constituido por los compuestos para los que :

la sustitución del grupo R^4-O  sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 ó 4 ;

definiéndose los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) tales como anteriormente.

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

30 compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R_1 representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}); nitro, $-S(O)_2$ (alquilo- C_1-C_{10}),

98

- haloalquilo(C₁-C₁₀), ciano, tioalquilo(C₁-C₁₀), NRaRb ; NRcCORd, hidroxialquilen(C₁-C₁₀), NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb-alquilen(C₁-C₁₀) ;
 Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;
- 5 o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo pirrolidina, piperidinilo, morfolinilo,
- Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;
- Re representa un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;
- 10 X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), pudiendo estar el grupo alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo ;
- R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos ;
- 15 R₂ y R₃ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₁₀) ;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo Rf ;
- Rf representa un grupo alcoxi(C₁-C₁₀) ;
- 20 la sustitución del grupo $\begin{matrix} R3 & R2 \\ & \diagup \diagdown \\ & C \\ & | \\ R4-O & \end{matrix}$ sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 ó 4 ;
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido.
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un décimosegundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :
- 25 R₁ representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno, metilo, metoxi, nitro, metilsulfonilo, trifluorometilo, ciano, metiltio, pirrolidinilo, -NHCOCH₃, hidroximetilo, -NHSO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -C(O)NHCH₃, morfolinilo, -NHC(O)-isopropilo, -SO₂N(CH₃)₂, pirrolidinil-etilo ;
- 30 X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre los átomos de hidrógeno de flúor, los grupos metilo, metoxi, hidroximetilo ;
- R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo

carbonado de 5 ó 6 carbonos ;

R₂ y R₃ representan, de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, metoxietilo ;

- 5 la sustitución del grupo $\begin{array}{c} \text{R}_3 \text{ R}_2 \\ \diagup \diagdown \\ \text{R}_4-\text{O} \end{array}$ sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 ó 4 ;
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

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

- 10 R₁ representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀) o alcoxi(C₁-C₁₀);
X representa uno o varios halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), hidroxialquilo(C₁-C₁₀);
R₂ y R₃ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;
R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo
15 carbonado de 6 átomos de carbono ;
R₄ representa un átomo de hidrógeno,
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

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

- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil}metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil}etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}etanol ;
- 1-{5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil}etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-5-metilfenil}metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-5-metoxifenil}metanol ;
- 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;
- 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-metilfenil}metanol ;

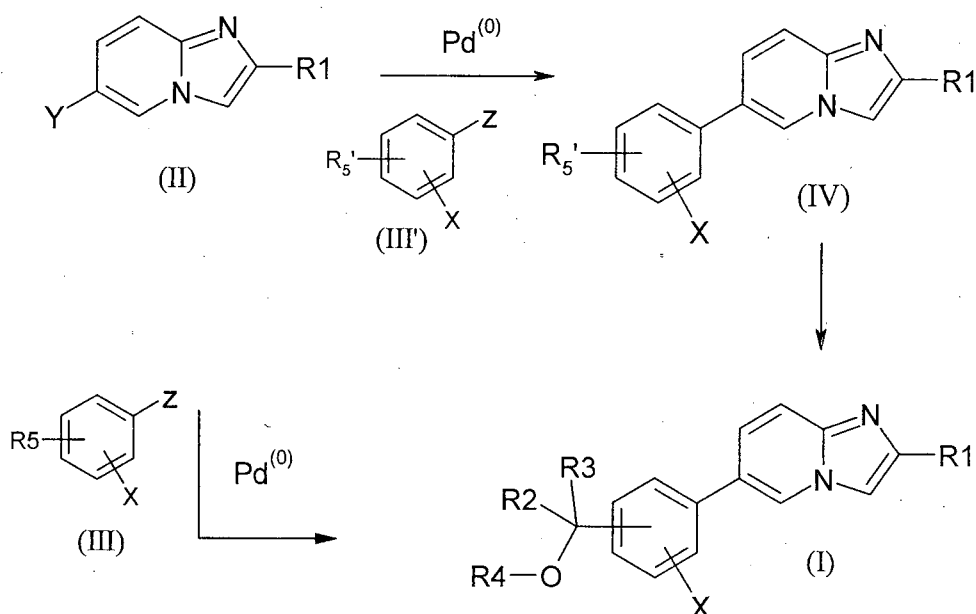
- {5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil} metanol ;
- {5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-metilfenil} metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-metilfenil} metanol ;
- [2-Fluoro-4-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- {2-fluoro-4-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloreuro ;
- [2-fluoro-4-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol y su hidrocloreuro ;
- {2-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- [2-fluoro-6-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol y su hidrocloreuro ;
- [2-Fluoro-3-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil} etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil} metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-metoxifenil} metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-metoxifenil} etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-5-(hidroximetil)fenil} metanol ;
- [2-Fluoro-3-[2-(naftil-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil] metanol ;
- [2-Fluoro-3-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol y su hidrocloreuro ;
- (+)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil} etanol ;
- (-)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil} etanol ;
- {2-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil} metanol ;
- {3-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} metanol ;
- 2-{4-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} propan-2-ol ;
- 1-{4-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} etanol ;

- 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}propan-2-ol ;
- 1-[4-Fluoro-2-(2-naftil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]etanol ;
- 6-(2,4-Difluoro-3-metoximetilfenil)-2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridina ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {3-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {3-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- 2,6-Difluoro-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 2-[2-Metil-3-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 7-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]indan-1-ol ;
- 2-(4-Clorofenil)-6-[2,4-difluoro-3-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- 7-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-1-metilindan-1-ol ;
- 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-metoxifenil}propan-2-ol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-metoxifenil}etanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-trifluorometilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}-metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzonitrilo ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-[2-(4-Cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;

- {2-[2-(3-Cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil} metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzonitrilo ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(3-cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metiltiofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- 2-[2-Cloro-3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]propan-2-ol ;
- 1-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]etanol ;
- {2-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil} metanol ;
- 2-(4-Clorofenil)-6-[3-fluoro-2-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- *N*-{3-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} acetamida ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} metanol
- {3-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} metanol ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} metanosulfonamida ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} carbamato de metilo ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-metilbenzamida ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} acetamida ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-morfolin-4-ilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-idroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida ;

- (2-Fluoro-6-{2-[4-(1-pirrolidin-1-iletil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)metanol ;
- 2-Fluoro-4-[6-(3-fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metanol ;
- {3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}carbamato de metilo ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-metilbenzamida ;
- *N*-{4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-fenil}metanol ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}isobutiramida ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida ;
- (2,6-Difluoro-3-{2-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)metanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida.

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



Esquema 1

Se pueden preparar los compuestos de la invención según el esquema 1 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (II), en la que R1 se define como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y un derivado de fórmula general (III) en la que X se define como anteriormente, Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno, o bien un átomo de halógeno si Y representa un

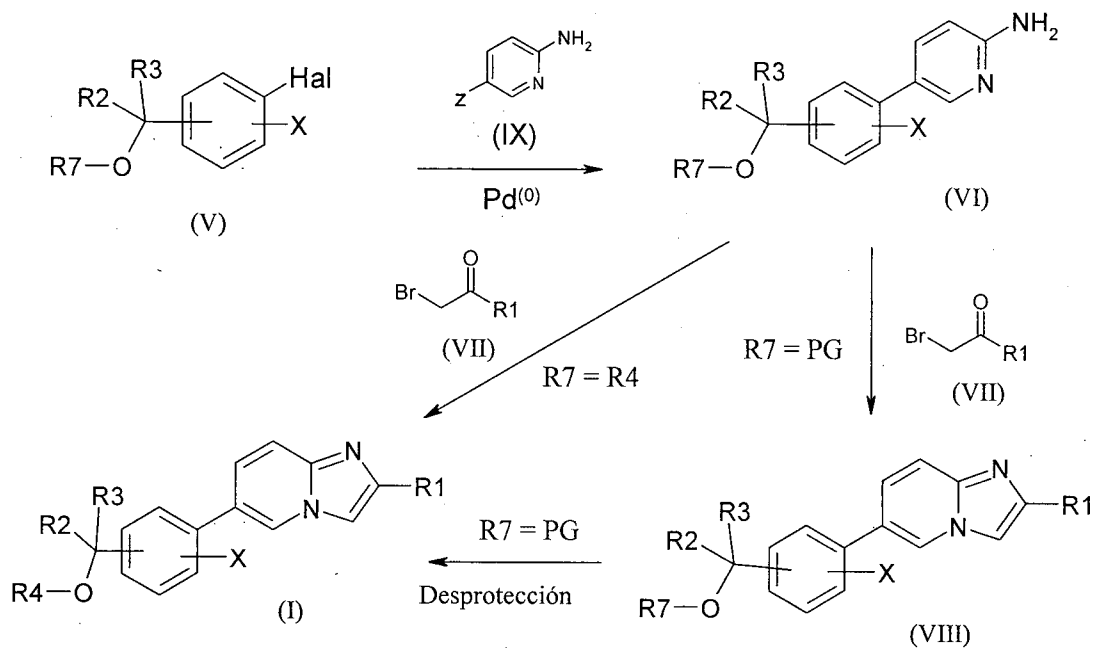
derivado de boro, y R₅ representa el grupo $\begin{array}{c} \text{R}_3 \text{ R}_2 \\ \diagup \diagdown \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_4\text{-O} \end{array}$ para obtener los compuestos de fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

Se pueden preparar también los compuestos de la invención según el esquema 1 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (II), en la que R1 se define como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y un derivado de fórmula general (III'), en la que X se define como anteriormente, Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno, o bien un átomo de halógeno si Y representa un derivado de boro, y R₅' representa un derivado carbonilado R₂CO, en el que R2 se define como anteriormente o bien R₅' representa un carboxilato de alquilo, para obtener los compuestos de fórmula general (IV), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

A continuación, se pueden transformar los compuestos de fórmula general (IV) en compuestos de fórmula general (I), para los que R4 representa un átomo de hidrógeno, por acción de un derivado organometálico tal como un organomagnesiano, por ejemplo R_3MgBr en el que R3 se define como anteriormente o por reducción del grupo carbonilo por medio de un hidruro metálico, por ejemplo el borohidruro de sodio o uno de sus derivados, o cualquier otro método conocido por el experto en la técnica.

En el esquema 1, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica. En particular, las imidazopiridinas de fórmula general (II), en la que Y representa un derivado de boro, se pueden obtener, por ejemplo, según el método descrito por E. DiMauro en *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3959.

Según la invención, se pueden preparar igualmente los compuestos de fórmula general (I), según el procedimiento descrito en el esquema 2.



Esquema 2

Se pueden preparar los compuestos de la invención según el esquema 2 por una reacción de condensación entre una aminopiridina de fórmula general (VI), en la que R2, R3 y X se definen como anteriormente y R7 representa R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo y una bromoacetona de fórmula general (VII), en la que R1 se define como anteriormente, para obtener una imidazopiridina de fórmula general (I), en la que R1, R2,

R3, R4 y X se definen como anteriormente, o una imidazopiridina de fórmula general (VIII), en la que R7 representa un grupo protector PG, por ejemplo según el método descrito por M. Fisher en *J. Med. Chem* 1972, 15, 982. Se puede citar como grupo protector de función hidroxilo, los descritos por ejemplo por T. Greene en « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (Wiley Interscience), por ejemplo un grupo terbutildimetilsililo.

5

Finalmente, cuando R7 representa un grupo protector (PG) de función hidroxilo, los compuestos de fórmula general (VIII) 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 R4 representa el

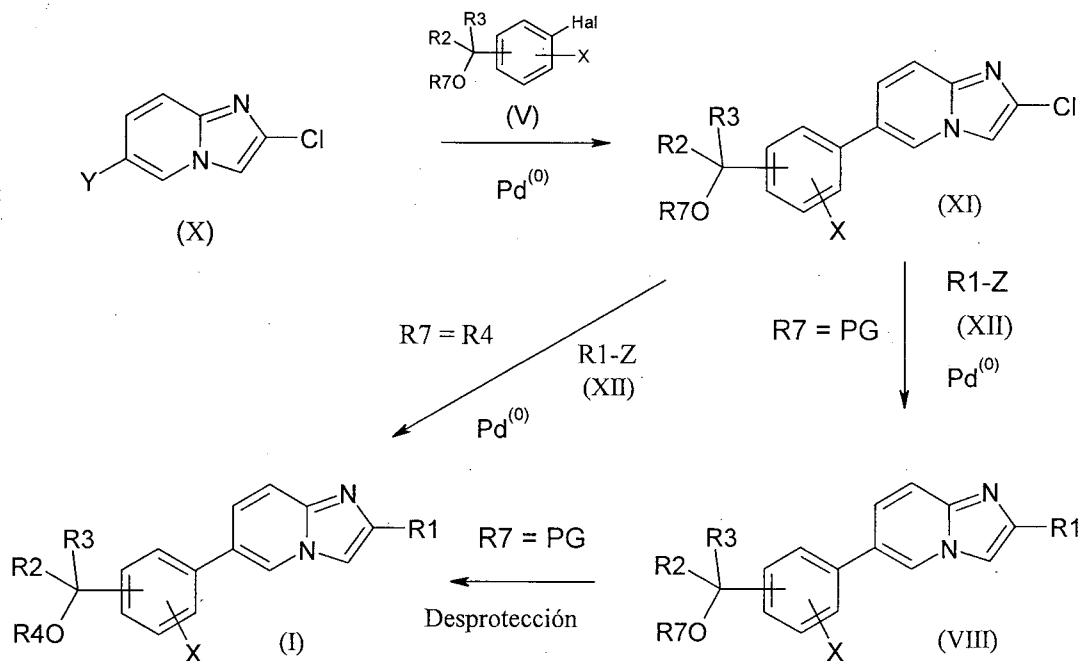
10

Los compuestos de fórmula general (VI) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre un derivado halogenado de fórmula general (V) en la que R2, R3, X y Hal se definen como anteriormente y R7 representa R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo y una 2-aminopiridina (IX) sustituida con un grupo Z que representa un derivado de boro o de estaño tal como, por

15

ejemplo, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina.

Según la invención, se pueden preparar igualmente los compuestos de fórmula general (I), según el procedimiento descrito en el esquema 3.



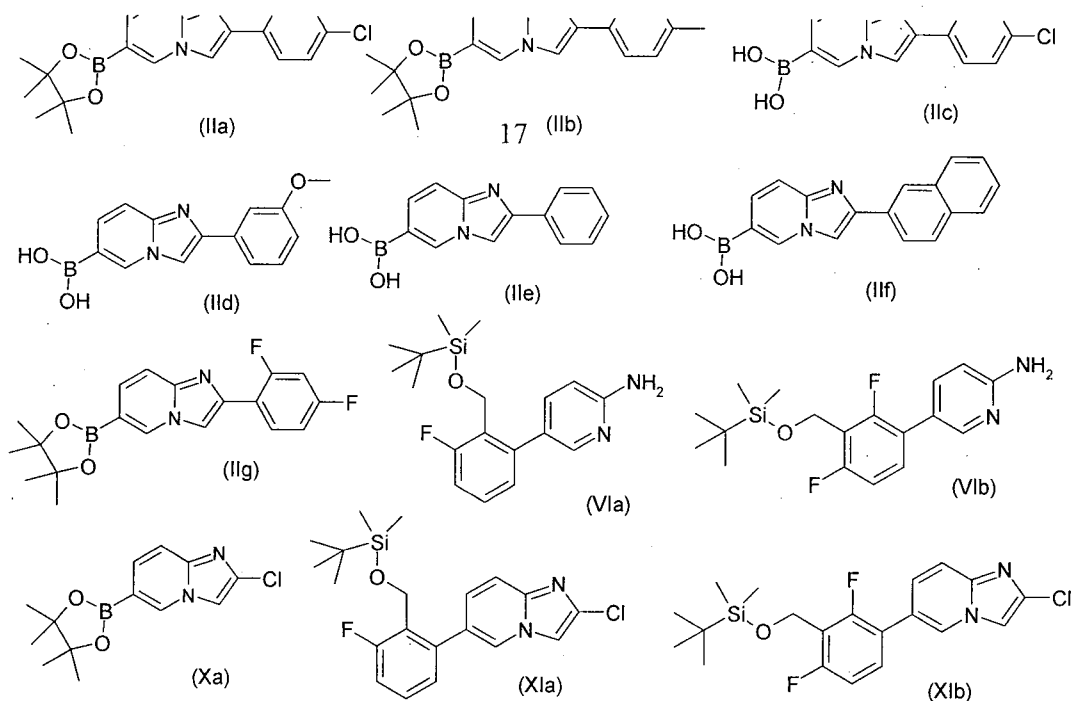
Esquema 3

Se pueden preparar los compuestos de la invención según el esquema 3 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (XI), en la que X, R2 y R3 se definen como anteriormente y R7 representa el grupo R4 y un derivado de fórmula general (XII), en la que R1 se define como anteriormente y Z representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por S. Buchwald en *J.A.C.S.* 2005, 127, 4685.

Se pueden preparar también los compuestos de la invención según el esquema 3 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (XI), en la que X, R2 y R3 se definen como anteriormente y R7 representa un grupo protector (PG) de función hidroxilo, tal como el descrito por ejemplo por T. Greene en « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (*Wiley Interscience*), y un derivado de fórmula general (XII) en la que R1 se define como anteriormente y Z representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (VIII), por ejemplo, según el método descrito por S. Buchwald en *J.A.C.S.* 2005, 127, 4685. A continuación, se pueden transformar los compuestos de fórmula general (VIII) en compuestos de fórmula general (I), en la que R4 representa un átomo de hidrógeno, realizando una reacción de desprotección tal como la descrita por ejemplo por T. Greene en « *Protective Groups in Organic Synthesis* » (*Wiley Interscience*), o por cualquier otro método conocido por el experto en la técnica.

Las imidazopiridinas de fórmula general (XI) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (X), en la que Y representa un derivado de boro y un derivado de fórmula general (V) en la que R2, R3 y X se definen como anteriormente, R7 representa el grupo R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo y Hal representa un átomo de halógeno diferente de cloro, por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

En el esquema 3, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica. En particular, las imidazopiridinas cloradas de fórmula general (X) pueden obtenerse, por ejemplo, según el método descrito por C. Townsend en *Syn. Commun.* 1997, 27, 1763-1765.



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 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 u orgánico o por una base para obtener la sal correspondiente, reacciones de desdoblamiento de las formas racémicas en enantiómeros, estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos, llegado el caso, en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (VIa), (VIb), **(XIa)**, **(XIb)** y **(XIb)**. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf) y (IIg) pueden prepararse en una etapa (ésteres borónicos) o dos etapas (ácidos borónicos), por ejemplo según el procedimiento descrito en los ejemplos N°4 y N° 6. En una primera etapa, se puede efectuar una condensación entre una aminopiridina sustituida con un derivado de boro tal como, por ejemplo, una 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina y una alfabromocetona tal como una 2-bromo-1-(aril)etanona, por ejemplo en un disolvente tal como n-propanol en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidrógenocarbonato de sodio para obtener los ésteres boronatos correspondientes. A continuación, en una segunda

etapa, se hidrolizan los ésteres borónicos en los ácidos borónicos correspondientes, por ejemplo en una mezcla de acetona, agua y ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmulas (VIa) et (VIb) pueden prepararse en una etapa, por ejemplo, según el procedimiento descrito en los ejemplos N°13 y N°14. Se puede efectuar una reacción de acoplamiento catalizada por un metal tal como el paladio entre un derivado de tercbutildimetiloximetilbromobenceno y una aminopiridina sustituida con un derivado de boro tal como, por ejemplo una 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina.

El compuesto de fórmula (Xa) puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el ejemplo N° 17. En una primera etapa, se puede efectuar una condensación 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 2-bromoacetato de etilo. En una segunda etapa, el compuesto se somete a una reacción de ciclación y de cloración en presencia de un agente clorante tal como oxiclورو de fósforo que da lugar al compuesto (Xa).

Los compuestos de fórmula (XIa), y (XIb) pueden prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como el paladio, entre por ejemplo, el compuesto (Xa) y un derivado de tercbutildimetiloximetilbromobenceno, tal como se describe en los ejemplos N° 17 y 18

Los compuestos de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (VIa), (VIb), (Xa), (XIa) y (XIb) se prepararon en el estado de polvo o de aceite, en el estado de base o de sal de adición a un ácido. La tabla 1 reúne algunos datos fisicoquímicos de estos intermedios.

En esta tabla, en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidroc্লورو y la relación entre paréntesis es la relación (ácido : base).

Tabla 1

N°	R.M.N. ¹ H (DMSO-d6, δ ppm) ; M+H	Sal / base
(IIa)	1,35 (s, 12H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 3H) ; 7,95 (d,	-

410

	2H) ; 8,45 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H). M+H = 355.	
(IIb)	1,45 (s, 12H) ; 2,45 (s, 3H) ; 7,3 (d, 2H) ; de 7,5 a 7,7 (m, 2H) ; de 7,85 a 8 (m, 3H) ; 8,6 (s, 1H) ; M+H = 335	-
(IIc)	De 7,6 a 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H) ; de 8,05 a 8,15 (m, 2H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 273.	HCl (1:1)
(IId)	3,75 (s, 3H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,65 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H). M+H= 325	HCl (1:1)
(IIE)	7,55 (m, 1H); 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,1 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 275	HCl (1:1)
(IIIf)	7,65 (m, 2H) ; de 7,95 a 8,05 (m, 3H) ; 8,15 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; 9,15 (m, 1H). M+H = 325.	HCl (1:1)
(IIg)	1,35 (s, 12H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 8,25 a 8,35 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H).; 8,9 (s, 1H) M+ = 356.	-
(VIa)	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	-
(VIb)	(CDCl3) : 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	-
(Xa)	1,35 (m, 12H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; M+H = 279; PF = 115 - 120°C.	-
(XIa)	(CDCl3) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,05 a 7,1 (m, 2H) ; de 7,25 a 7,3 (m, 2H) ; 7,4 (s, 1H); 7,45 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H). M+H = 391.	-
(XIb)	0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H); 8,65 (s, 1H). M+H = 409.	-

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos 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 empleada es la nomenclatura que sigue las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada).

5 **Ejemplo 1 : {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2 fluorofenil} metanol (compuesto 1 de la tabla)**

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

Se ponen en un matraz 2,33 g de 5-bromopiridin-2-ilamina, 3,14 g de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona en 110 ml de n-propanol. Se añaden 1,58 g de hidrógenocarbonato de sodio. Se calienta a 80°C durante 16 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 400 ml de agua. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 2,89 g de compuesto. Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H). M+H = 308.

15 **3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorobenzaldehído**

Bajo una corriente de argón, se ponen 500 mg de 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina, 473 mg de ácido 2-fluoro-3-formilbencenoborónico y 93 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un matraz que contiene una mezcla de 5 ml de acetonitrilo, 5 ml de tolueno y 6 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio previamente desgaseada bajo corriente de argón. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 21h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo 98/02. Se obtienen 324 mg de compuesto.

25 Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : de 7,45 a 7,55 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; de 7,95 a 8,05 (m, 3H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 10,35 (s, 1H). M+H = 351.

1.3 **{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil} metanol**

30 A 150 mg de 3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorobenzaldehído disueltos en 20 ml de metanol, se añaden por fracciones 162 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y diclorometano, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por

cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol 98/02. Se obtienen 87 mg de compuesto.

PF = 200 - 202°C. Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,6 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). M+H = 353.

**Ejemplo 2 : 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}etanol
(compuesto 2 de la tabla)**

Bajo una corriente de argón, se ponen 170 mg de 3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorobenzaldehído (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 1.2) en un matraz y se disuelven en 30 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 2,60 ml de una disolución previamente titulada a 0,56 M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico. Se deja agitar en el baño de hielo durante una hora y se añaden 5 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtienen 64 mg de compuesto. PF = 193 - 195°C. Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,4 (d, 3H) ; 5,1 (m, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; de 7,45 a 7,65 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 367.

Ejemplo 3 : {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} metanol (compuesto 3 de la tabla)

3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorobenzaldehído

Bajo una corriente de argón, se ponen 500 mg de 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 1.1), 364 mg de ácido 2,4-difluoro-3-formilbencenoborónico y 93 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un matraz que contiene una mezcla de 5 ml de acetonitrilo, 5 ml de tolueno y 6 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio previamente desgaseada bajo corriente de argón. Al cabo de 24h de calentamiento a 75°C, se añaden 60 mg de ácido 2,4-difluoro-3-formilbencenoborónico, 18 mg de catalizador y una mezcla de 2 ml de acetonitrilo, 2 ml de tolueno y 2 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. Se continúa el calentamiento 2 horas a 75°C. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por

cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. Se obtienen 340 mg de compuesto. Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : de 7,4 a 7,6 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H); de 8,0 a 8,1 (m, 3H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 10,35 (s, 1H). M+H = 369.

5 **3.2 {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol**

A 150 mg de 3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorobenzaldehído disueltos en 20 ml de metanol, se añaden por fracciones 154 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y diclorometano, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto se tritura en pentano y se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 67 mg de compuesto.

PF = 214 - 216°C. Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 371.

Ejemplo 4 : 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (compuesto 8 de la tabla)

20 **2-(4-Clorofenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina**

Se ponen en un matraz 5,0 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina, 5,30 g de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona en 150 ml de n-propanol. Se añaden 2,67 g de hidrógenocarbonato de sodio. Se calienta a 80°C, durante 16h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 10,93 g de compuesto utilizado tal cual en las etapas siguientes.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : δ 1,35 (s, 12H) ; 7,35 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 3H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H). M+H = 355.

4.2 Hidrocloruro (1:1) de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico

30 Se disuelven 7,93 g de 2-(4-clorofenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina en 200 ml de acetona y 100 ml de agua ; se añaden, gota a gota y

con agitación, 223 ml de ácido clorhídrico 1N y se agita a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 4,78 g de compuesto utilizado tal cual en las etapas siguientes.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : δ de 7,6 a 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H) ; de 8,05 a 8,15 (m, 2H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 273.

4.3 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2*H*-naftalen-1-ona

Se introducen 5 ml de acetonitrilo, 5 ml de tolueno y 6 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio en un matraz y se desgasifican bajo corriente de argón. Se añaden 400 mg de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico, 320 mg de 7-bromo-3,4-dihidro-2*H*-naftalen-1-ona y 75 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Se calienta a 75°C durante 16h, se deja que vuelva a temperatura ambiente y se recoge entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetona. Se obtienen 238 mg de compuesto.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : δ 2,05 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 3,0 (m, 2H) ; 7,55 (m, 3H) ; de 7,6 a 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H). M+H = 373.

4.4 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A 238 mg de 7-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2*H*-naftalen-1-ona disueltos en 25 ml de metanol, se añaden por partes 241 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtienen 48 mg de compuesto.

PF = 232,3 - 233,7°C. Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,75 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 5,2 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H). M+H = 375.

Ejemplo 5 : 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (compuesto 9 de la tabla)

115

5-Bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

Se ponen en un matraz 2,21 g de AlCl_3 al que se añaden 0,91 ml de 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona en 10 mn y 0,41 ml de Br_2 en 5 mn y se calienta a 80°C durante 10 mn. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añade a la mezcla una disolución que contiene
 5 20 g de hielo y 2,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después, se diluye con agua y éter dietílico. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía preparativa en fase inversa. Se obtienen 172 mg de compuesto.

Espectro RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ en ppm) : 2,1 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,95 (m, 2H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,9 (m, 2H). $\text{M}+\text{H} = 226$.

10 **5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona**

Procediendo como en el ejemplo 4.3, partiendo de 210 mg de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 4.2), de 168 mg de 5-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona y de 39 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, se obtienen 300 mg de 5-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona. El compuesto se
 15 purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtienen 167 mg de compuesto.

Espectro RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ en ppm) : 2,0 (m, 2H); 2,65 (m, 2H) ; 2,9 (m, 2H) ; 7,35 (d, 1H); de 7,45 a 7,55 (m, 3H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; de 8,0 a 8,1 (m, 3H) ; 8,45 (s, 1H); 8,6
 20 (s, 1H). $\text{M}+\text{H} = 373$.

5.3 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol

A 167 mg de 5-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona disueltos en 15 ml de metanol, se añaden por partes 169 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evapora bajo
 25 presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 106 mg de compuesto.

PF = $218,1 - 219,6^\circ\text{C}$. Espectro RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ en ppm) : de 1,6 a 2,0 (m, 4H) ; de 2,55 a 2,7 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 5,2 (d, 1H) ; 7,2 (d, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,5 (m,
 30 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H). $\text{M}+\text{H} = 375$.

Ejemplo 6 : {2-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol (compuesto 19 de la tabla)

2-(3-Metoxifenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina

Se ponen en un matraz 5,00 g de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona, 4,80 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en 220 ml de n-propanol y se añaden 2,57 g de hidrógenocarbonato de sodio. Se calienta a 80°C durante 20h, se deja enfriar y se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se concentra. Se obtienen 7,47 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : δ 1,35 (s, 12H) ; 3,85 (s, 3H) ; 6,9 (d, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 3H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). M+H = 351.

6.2 Hidrocloruro (1:1) de ácido 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico

Se disuelven 7,47 g de 2-(3-metoxifenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina en 236 ml de acetona y 118 ml de agua ; se añaden, gota a gota y con agitación, 213 ml de ácido clorhídrico 1N y se agita a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se tritura con éter dietílico y se recoge por filtración, y se seca en estufa bajo presión reducida a 60°C. Se obtienen 5,80 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : δ 3,75 (s, 3H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,65 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H). M+H = 325.

6.3 (3-Bromo-2-fluorofenil)metanol

Se ponen en disolución 2,00 g de 3-bromo-2-fluorobenzaldehído en 98 ml de metanol ; se añaden por partes 560 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtienen 1,56 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : δ 4,60 (d, 2H) ; 5,4 (t, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,6 (m, 1H). M+H = 206.

{2-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol

117

Se disuelven 300 mg de (3-bromo-2-fluorofenil)metanol en 15 ml de tolueno y 5 ml de etanol y se desgasea bajo corriente de argón durante 10 mn. Se añaden 101 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 580 mg de ácido 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico y 5 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. La mezcla se calienta 16 horas a 80°C y se concentra bajo presión reducida después de enfriar a temperatura ambiente. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. Se obtienen 254 mg de compuesto.

PF = 143 - 144°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,4 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,65 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 349.

**Ejemplo 7 : 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol
(compuesto 22 de la tabla)**

3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorobenzaldehído

Bajo una corriente de argón, se ponen 800 mg de 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina, 437 mg de ácido 2-fluoro-5-formil-bencenoborónico y 150 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un matraz que contiene una mezcla de 8 ml de acetonitrilo, 8 ml de tolueno y 10 ml de una disolución 0,5M de carbonato de sodio previamente desgaseada bajo corriente de argón. La mezcla se calienta 5 horas a 75°C y se diluye con una mezcla de agua y de acetato de etilo después de enfriar. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. Se obtienen 486 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm) : δ de 7,65 a 7,75 (m, 4H) ; 8,05 (d, 1H) ; de 8,15 a 8,25 (m, 4H) ; 8,35 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H). M+H = 351.

7.2 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol

Se ponen 470 mg de 3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorobenzaldehído en un matraz y se disuelven en 90 ml de éter dietílico y 45 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 4 ml de una disolución 1M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico. Se agita la mezcla en el baño de hielo durante 1h30 y se añaden 22 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. El resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtienen 401 mg de compuesto.

PF = 180 - 182°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,55 (d, 3H) ; 5,0 (c, 1H) ; de 7,15 a 7,25 (m, 1H) ; de 7,3 a 7,6 (m, 6H) ; 7,75 (d, 1H) ; de 7,85 a 8,0 (m, 3H) ; 8,4 (s, 1H). M+H = 367.

Ejemplo 8 : (+)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol (compuesto 29 de la tabla)

Se depositan 170 mg de 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol racémico (compuesto obtenido en la etapa 7.2) en una columna ChiralPAK AD LOT CFB03 20µm 50x350mm. Se eluye con una mezcla de metanol, de etanol y de heptano 20/30/50. Se obtienen 60 mg del compuesto menos retenido.

alfaD = +18,1 (c = 0,502, metanol) ; +13,3 (c = 0,446, DMSO).

PF = 187 - 187,5°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).

Ejemplo 9 : (-)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol (compuesto 30 de la tabla)

Procediendo como se describe en el ejemplo 8, y a partir de 170 mg de 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol racémico, se obtienen 62 mg del compuesto más retenido.

alfaD = -13,2 (c = 0,318, metanol) ; -13,5 (c = 0,308, DMSO).

PF = 184 - 185°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).

Ejemplo 10 : {2-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol (compuesto 31 de la tabla)

10.1 2-(2,4-Difluorofenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina

Procediendo como en la etapa 4.1, partiendo de 4,76 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina y de 5,09 g de 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona, se obtienen 4,84g de compuesto.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,35 (s, 12H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 8,25 a 8,35 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H).; 8,9 (s, 1H) M⁺ = 356.

10.2 {2-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol

En un tubo bajo presión, se desgasea bajo argón una mezcla de 9,5 ml de DME y de 3,5 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio, se añade el compuesto preparado en 10.1, 0,29 g de 2-bromo-6-fluorofenilmetanol y 81 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, se cierra el tubo y se deja agitar en un baño termostatzado a 100°C durante 24h. Se enfría la mezcla de reacción, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recoge el resto entre agua y diclorometano. Se filtra el precipitado entre las 2 fases, se seca y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtienen 190 mg de compuesto que se recrystalizan en una mezcla propan-2-ol / éter diisopropílico. Se obtienen 117 mg de compuesto.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,35 (m, 3H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).

PF = 216,5-217,5°C.

Ejemplo 11 : 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}propan-2-ol (compuesto 35 de la tabla)

11.1 2-(3-Bromo-2,6-difluorofenil)propan-2-ol

Bajo una corriente de argón, se introducen en un matraz 6,3 ml de una disolución 2 M de diisopropilamiduro de litio en tetrahidrofurano (previamente titulada a 0,86M) en 5 ml de tetrahidrofurano. Se enfría la mezcla a -78°C y se añaden gota a gota 0,59 ml de 1-bromo-2,4-difluorobenceno. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y se añade acetona en cuatro fracciones de 0,5 ml. El medio de reacción se vierte en 20 ml de ácido clorhídrico 1N después de volver a temperatura ambiente. La fase orgánica se extraída con éter dietílico se lava dos veces con 20 ml de agua, se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,50 g de compuesto.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,6 (m, 6H) ; 5,4 (s, 1H) ; de 6,95 a 7,15 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,75 (m, 1H).

11.2 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}propan-2-ol

Se disuelven 500 mg del compuesto obtenido en la etapa 11.1 en 21 ml de tolueno y 7 ml de etanol y se desgasea bajo corriente de argón durante 10 mn. Se añaden 138 mg de

tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 799 mg de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina-6-borónico (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 4.2) y 5 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. La mezcla se calienta 1h30 a 80°C y se concentra bajo presión reducida después de enfriar a temperatura ambiente. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 383 mg de compuesto.

PF = 191 - 192°C. Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,65 (s, 6H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 12 : 2-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]propan-2-ol (compuesto 66 de la tabla)

12.1 3-Bromo-2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida

Se ponen en un matraz 500 mg de ácido 3-bromo-2-clorobenzoico en 12,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden 228 mg de hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina, 814 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,21 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16h y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y diclorometano. La fase orgánica separada se lava una vez con una disolución saturada de cloruro de amonio y una vez con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 500 mg de compuesto.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 3,3 (s, 3H) ; 3,45 (s, 3H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H).

12.2 1-(3-Bromo-2-clorofenil)etanona

Se ponen 0,5 g de compuesto obtenido en la etapa 12.1 en un matraz y se disuelven en 18 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 2,7 ml de una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter etílico (previamente titulada a 2M). Se deja agitar a 0°C durante 1h y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se hidroliza a 0°C con agua y una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con una

disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,380 g de compuesto.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,6 (s, 3H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H).

12.3 1-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]etanona

5 Se disuelven 380 mg de compuesto obtenido en la etapa 12.2 en 16 ml de tolueno y 8 ml de etanol y se desgasea bajo corriente de argón durante 10 mn. Se añaden 113 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 654 mg de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 4.2) y 4,07 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se calienta 2 horas a 80°C
10 y se concentra bajo presión reducida después de enfriar a temperatura ambiente. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se lava 2 veces con agua, 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se
15 obtienen 259 mg de compuesto.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 2,65 (s, 3H) ; 7,35 (d, 1H); de 7,5 a 7,65 (m, 3H) ; 7,7 (m, 3H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).

12.4 2-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]propan-2-ol

20 Bajo una corriente de nitrógeno, se ponen 150 mg del compuesto obtenido en la etapa 12.3 en un matraz y se disuelven en una mezcla de 26 ml de éter dietílico y 13 ml de tetrahidrofurano anhidros. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 0,59 ml de una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter etílico (previamente titulada a 2M). Se deja agitar a 0°C durante 1h y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla
25 de reacción se hidroliza a 0°C con agua y una disolución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 25 mg de compuesto.

30 PF = 230 - 231°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,65 (s, 6H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H); de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,55 (d, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H); 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,6 (s, 1H).

122

**Ejemplo 13 : 1-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]etanol
(compuesto 67 de la tabla)**

A 100 mg de compuesto obtenido en la etapa 12.3 disueltos en 13 ml de metanol y enfriados a 0°C, se añaden por partes 99 mg 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 agua y acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 73 mg de compuesto.

PF = 170 - 172°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,4 (d, 3H) ; 5,15 (m, 1H); 5,45 (d, 1H); 7,3 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,45 a 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,6 (s, 1H).

**Ejemplo 14 : {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
(compuesto 53 de la tabla)**

14.1 (2-Bromo-6-fluorofenil)metanol

Se ponen en disolución 20,0 g (0,098 moles) de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído en 500 ml de metanol y se enfría en un baño de hielo; se añaden por partes 3,72 g (0,098 moles) de borohidruro de sodio. La mezcla se agita en frío durante 1 hora y el disolvente se evapora bajo 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 pentano. Se obtienen 18,1 g de compuesto.

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 2,15 (t, 1H) ; 4,95 (d, 2H) ; de 7,05 a 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H).

14.2 (2-Bromo-6-fluorobenciloxi)terc-butildimetilsilano

En un matraz de 500 ml, se disuelven 15,7g (0,076 moles) del compuesto obtenido anteriormente en 230 ml de THF y se añaden 7,8 g (0,115 moles) de imidazol y 13,8g (0,092 moles) de terc-butildimetilclorosilano y se agita la mezcla de reacción durante 16 horas. Se evapora el disolvente bajo presión reducida, se recoge el resto entre agua y éter dietílico, se decanta, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se recogen 25 g de aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; de 6,8 a 7,05 (m, 2H) ; 7,25 (d, 1H).

14.3 5-[2-(*terc*-Butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]piridin-2-ilamina

Se disuelven 6,4 g del compuesto obtenido en 14.2, 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 816 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio en 80 ml de *N,N*-dimetilformamida y se ponen en un 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 4,58 g de aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, 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 ausencia 1H

14.4 6-[2-(*terc*-Butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina

Se pesan 58 mg (0,7 mmoles) de bicarbonato de sodio en un tubo de microondas. Se añaden 83 mg (0,25 mmoles) del compuesto obtenido en 14.3 en disolución en 2 ml de propan-1-ol y 0,375 mmoles de 1-(4-fluorofenil)-2-bromoetanona en disolución en 1 ml de propan-1-ol. El tubo se sella y se agita a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añaden 200 mg de propanotiol en sílice (Biotage Si-Thiol) y la mezcla se agita 6h a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El compuesto se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

14.5 {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

El compuesto bruto obtenido en 14.4 se disuelve en 5 ml de THF que contiene 0,5 mmoles de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado. La mezcla se agita 16h a temperatura ambiente y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El compuesto se purifica por cromatografía. Se obtienen 24,9 mg de compuesto.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 4H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 15 : {3-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} metanol (compuesto 40 de la tabla)

15.1 (3-bromo-2,6-difluorofenil)metanol

Se ponen en disolución 20 g de 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído en 450 ml de metanol y se enfría 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.

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 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).

15.2 (3-Bromo-2,6-difluorobenciloxi)*tert*-butildimetilsilano

Se disuelven 11,15 g del compuesto obtenido en 15.1 en 150 ml de THF, se añaden 5,1 g de imidazol y 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 a presión reducida. Se obtienen 17,5 g de aceite.

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 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).

15.3 5-[3-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]piridin-2-ilamina

Se disuelven 6,7 g del compuesto obtenido en 15.2, 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 816 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio en 80 ml de *N,N*-dimetilformamida y se ponen en un 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 el 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.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 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.

15.4 5-[3-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]-2-(3,4-

difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina

Se pesan 58,8 mg (0,7 mmoles) de bicarbonato de sodio en un tubo de microondas. Se añaden 87,5 mg (0,25 mmoles) del compuesto obtenido en 15.3 en disolución en 2 ml de propan-1-ol y 0,375 mmoles de 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanona en disolución en 1 ml de propan-1-ol. El tubo se sella y se agita a 80°C durante 16 horas. 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 resto se lava 2 veces con 2 ml de propan-1-ol y el filtrado se evapora. El compuesto se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

10 **15.5 {3-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol**

El compuesto bruto obtenido en 15.4 se disuelve en 5 ml de THF que contiene 0,5 mmoles de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado. La mezcla se agita 16h a temperatura ambiente y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El compuesto se purifica por cromatografía. Se obtienen 49,6 mg de compuesto.

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; de 7,8 a 7,85 (m, 1H) ; de 7,95 a 8,05 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

**Ejemplo 16 : {2-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol
(compuesto 68 de la tabla)**

20 **16.1 6-[2-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina**

En un matraz de tres bocas de 100 mL, equipado con un agitador magnético y mantenido bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 1,2 g (3,61 mmoles) de compuesto obtenido en 14.3, 0,94 g (3,97 mmoles) de 2-bromo-(4-clorofenil)etanona y 0,42 g (5,05 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio y 35 ml de etanol absoluto. Después de 18 horas de agitación a 80°C, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y se diluye con 50 mL de agua y 100 ml de CH₂Cl₂. Se decanta y se seca la fase orgánica con sulfato de sodio. Se purifica el sólido obtenido después de evaporar el disolvente por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona. Se obtienen así 1,47 g del producto esperado.

30 R.M.N. ¹H (DMSO *D*₆), δ (ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,5 (d, 2H) ; 7,05 (m, 2H) ; 7,3 (m, 5H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H).

16.2 {2-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol

A una disolución de 1,4 g (3 mmoles) del compuesto obtenido en 16.1 en 50 mL de THF, mantenida bajo atmósfera inerte y agitada a temperatura ambiente, se añaden 1,57 g (5,99 mmoles) de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de 1 hora de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se diluye con 20 mL de agua y 50 mL de diclorometano. Se decanta y se extrae la fase acuosa con 2x20 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 20 mL de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el sólido resultante por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. El sólido obtenido se recrystaliza en alcohol etílico absoluto. Los cristales formados se filtran y se secan a 100°C bajo presión reducida. Se obtienen 0,60 g del producto esperado.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,55-7,4 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H). PF° : 229-230°C.

15 Ejemplo 17 : 2-(4-Clorofenil)-6-[3-fluoro-2-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina (compuesto 69 de la tabla)

En un matraz de 50 mL se introducen 0,4 g (1,13 mmoles) de compuesto preparado en la etapa 16.2, 0,47 g (3,39 mmoles) de 1-bromo-2-metoxietano y 3,28 g (22,6 mmoles) de fluoruro de potasio al 40% sobre alúmina. La mezcla se diluye con 10 mL de acetonitrilo y 10 mL de *N,N*-dimetilformamida y se agita a 80°C durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla enfriada se filtra. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetona y de diclorometano. El sólido obtenido después de evaporar el disolvente bajo presión reducida se lava en ebullición de éter isopropílico, se filtra en frío y se seca a 100°C bajo presión reducida. Se aíslan así 120 mg del producto esperado.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 3,45 (s, 3H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,75 (t, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (m, 3H) ; 8,65 (s, 1H). PF = 104 – 105 °C

30

Ejemplo 18 : Preparación de los compuestos 70 a 81

18.1 Hidrobromuro de [2-imino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-piridin-1-il]acetato de etilo

Se ponen en un matraz 5,0 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en 7,6 ml de 2-bromoacetato de etilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se forma un precipitado que se recoge por filtración, se lava con éter dietílico y con etanol y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 8,78 g de compuesto.

- 5 Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : δ 1,3 (m, 15H a verificar) ; de 4,1 a 4,25 (m, 2H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H). M+H = 388.

18.2 2-Cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (compuesto intermedio (Xa))

- 10 En un matraz se ponen 8,78 g de compuesto obtenido según el protocolo descrito en 18.1 en 20 ml de POCl₃. La mezcla de reacción se calienta a 105°C durante 16h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge entre diclorometano y agua a 0°C y se añade una disolución acuosa al 30% de NH₄OH hasta pH básico. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se obtienen 4,3 g de compuesto.

- 15 PF = 115 - 120°C. Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : δ 1,35 (m, 12H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H). M+H = 279.

18.3 6-[2-(*terc*-Butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]-2-cloroimidazo[1,2-a]piridina

- 20 Se desgasean bajo corriente de argón 100 ml de una mezcla 85/15 de THF y de agua y se añaden 5,3 g del compuesto preparado en 9.2, 6,07 g de 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina obtenida como en 18.2, 18,6 g de carbonato de cesio y 466 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio. Se agita la mezcla 2 horas en un baño termostatzado a 80°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y éter dietílico.
- 25 Se elimina un sólido por filtración. La fase orgánica lavada 2 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. El sólido obtenido se tritura en pentano, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 4,74 g de compuesto.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,05 a 7,1 (m, 2H) ; de 7,25 a 7,3 (m, 2H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H). M+H = 391.

18.4 Procedimiento de preparación de los compuestos 70 a 81

18.4.1 Se pesan 0,495 mmoles de acetato de paladio y 0,99 mmoles de S-Phos en un matraz

de 100 ml, purgado con argón. Se añaden 55 ml de tolueno desgaseado y se agita la mezcla en un baño de ultrasonidos hasta la disolución completa.

18.4.2 Se pesan 0,3 mmoles de ácido arilborónico en un tubo de reacción, se añaden sucesivamente 0,36 mmoles de fosfato de potasio finamente pulverizado y secado, 0,5 ml de etanol anhidro desgaseado, 0,18 mmoles del compuesto obtenido en 18.3 en disolución en 2 ml de tolueno y el tubo se purga con argón. Se añade 1 ml de la disolución preparada en 18.4.1. El tubo se cierra y se agita 16h a 75°C. Se vuelven a añadir 0,5 ml de disolución preparada en 18.4.1 y se prolonga el calentamiento durante 10h. La disolución enfriada se diluye con 5 ml de acetato de etilo, se añaden 100 mg de sílice-propanotiol (Biotage Si-Thiol) y la mezcla se agita 4h a temperatura ambiente. El sólido se separa por filtración y se lava con 2x2 ml de THF. El filtrado se evapora a sequedad y el resto se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

18.4.3 En un tubo de reacción, se mezcla el compuesto obtenido en 18.4.2, 0,36 mmoles de fluoruro de cesio en disolución en 3 ml de metanol y 21 µl de ácido acético. La disolución se agita 16 horas a temperatura ambiente y los disolventes se evaporan. El resto se purifica por HPLC eluyendo con una mezcla acetonitrilo/agua.

Ejemplo 19 : Preparación de los compuestos 82 a 93

19.1 6-[3-(*terc*-Butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina

20 Se desgasean bajo corriente de argón 100 ml de una mezcla 85/15 de THF y de agua y se añaden 5,3 g del compuesto preparado en 15.2, 6,07 g de 2-cloro-6-(4,4,5,5,-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina obtenida como en 18.2, 18,6 g de carbonato de cesio y 466 mg de de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio. Se agita la mezcla 2 horas en un baño termostatzado a 80°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y éter dietílico. Se elimina un sólido por filtración. La fase orgánica lavada 2 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. El sólido obtenido se tritura en pentano, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 4,74 g de compuesto. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H); 8,65 (s, 1H). M+H = 409.

19.2 Procedimiento de preparación de los compuestos 82 a 93

19.2.1 Se pesan 0,3 mmoles de ácido arilborónico en un tubo de reacción, se añaden sucesivamente 0,36 mmoles de fosfato de potasio finamente pulverizado y secado, 0,5 ml de etanol anhidro desgaseado, 0,18 mmoles del compuesto obtenido en 19.1 en disolución en 2 ml de tolueno y el tubo se purga con argón. Se añade 1 ml de la disolución preparada en 18.4.1. El tubo se cierra y se agita 16h a 75°C. Se vuelven a añadir 0,5 ml de disolución preparada en 18.4.1 y se prolonga el calentamiento durante 10h. La disolución enfriada se diluye con 5 ml de acetato de etilo, se añaden 100 mg de sílice-propanotiol (Biotage Si-Thiol) y la mezcla se agita 4h a temperatura ambiente. El sólido se separa por filtración y se lava con 2x2 ml de THF. El filtrado se evapora a sequedad y el resto se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

19.2.2 En un tubo de reacción, se mezcla el compuesto obtenido en 19.2.1, 0,36 mmoles de fluoruro de cesio en disolución en 3 ml de metanol y 21 µl de ácido acético. La disolución se agita 16 horas a temperatura ambiente y los disolventes se evaporan. El resto se purifica por HPLC eluyendo con una mezcla acetonitrilo/agua.

La tabla 2 ilustra las estructuras químicas de los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención ;

Las tablas 3 y la tabla 4 ilustran las características fisicoquímicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

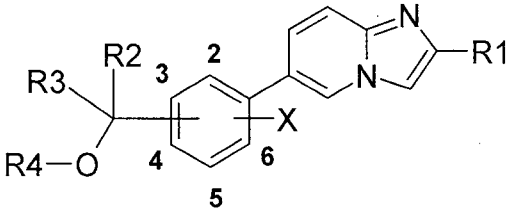
En estas tablas:

- 20 - la columna « R » indica la posición de sustitución del grupo $\text{R}^4\text{-O}-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ sobre el núcleo fenilo (2, 3 ó 4) ;
- la columna « PF » indica los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C) o, cuando los productos han sido aislados en la forma de sólido amorfo o de aceite, están caracterizados por su masa [M+H] ;
- 25 - en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base) ;
- Para los compuestos 29 y 30, las celdas de la columna « Sal/base » indican el resultado del análisis del poder rotatorio de estos compuestos a la longitud de onda de 589 nm ; el disolvente indicado entre paréntesis corresponde al disolvente empleado para realizar la
- 30

130

medida del poder rotatorio en grados y la letra « c » indica la concentración del disolvente en g/100 ml ; DMSO significa dimetilsulfóxido ;

- 5
- « Ph » significa fenilo ; « Cl » significa cloro ; « F » significa flúor ; « Me » significa metilo ; « MeO » significa metoxi ; « (F₂CH)O » significa difluorometoxi ; IsPr significa isopropilo ;
 - en la columna R, la cifra delante del sustituyente muestra la posición de sustitución del grupo R sobre el núcleo fenilo ;
 - « ND » significa no determinado ;

Tabla 2							
							
Ej.	R ₁	R	R ₄	R ₃	R ₂	X	Sal / base
1	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2-F	-
2	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-F	-
3	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2,4-(F) ₂	-
4	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2,4-(F) ₂	-
5	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	4-F	-
6	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-Me	-
7	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-MeO	-
8	4-Cl-Ph	3	H	H	-(CH ₂) ₃ - *		-
9	4-Cl-Ph	3	H	H	-(CH ₂) ₃ - *		-
10	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-Me	-
11	4-Cl-Ph	3	H	H	H	4-F	-
12	4-Cl-Ph	3	H	H	H	4-Me	-
13	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2-Me	-
14	4-Me-Ph	4	H	H	H	3-F	-
15	4-Me-Ph	2	H	H	H	3-F	-
16	3-MeO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
17	3-MeO-Ph	4	H	H	H	3-F	HCl (1:1)
18	Ph	4	H	H	H	3-F	HCl (1:1)

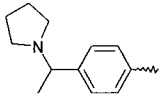
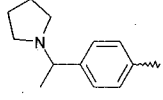
19	3-MeO-Ph	3	H	H	H	2-F	-
20	Ph	2	H	H	H	3-F	HCl (1:1)
21	4-Me-Ph	3	H	H	H	2-F	-
22	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	-
23	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-F	-
24	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-MeO	-
25	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-MeO	-
26	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-CH ₂ OH	-
27	2-Naftilo	3	H	H	H	2-F	-
28	Ph	3	H	H	H	2-F	HCl (1:1)
29	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	+18,1 (c = 0,502, metanol) ; +13,3 (c = 0,446, DMSO).
30	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	-13,2 (c = 0,318, metanol) ; -13,5 (c = 0,308, DMSO).
31	2,4-diF-Ph	2	H	H	H	3-F	-
32	2,4-diF-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
33	3-MeO-Ph	3	H	Me	Me	6-F	-
34	3-MeO-Ph	3	H	Me	H	6-F	-
35	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2,4-diF	-
36	2-Naftilo	2	H	Me	H	5-F	-
37	4-Me-Ph	3	Me	H	H	2,4-diF	-
38	4-NO ₂ -Ph	2	H	H	H	3-F	-

V33

39	4-(Pirrolidin-1-il)Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
40	3,4-diF-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
41	2-F-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
42	3-Br-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
43	4-MeSO ₂ -Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
44	Ph	3	H	Me	Me	2-Me	-
45	2,4-diF	2	H	H	-(CH ₂) ₂ -**		-
46	4-Cl-Ph	3	MeO-(CH ₂) ₂	H	H	2,4-diF	-
47	2,4-diF	2	H	Me	-(CH ₂) ₂ -**		-
48	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2-OMe	-
49	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-OMe	-
50	4-CF ₃ -Ph	2	H	H	H	3-F	-
51	4-MeO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
52	4-(pirrolin-1-il)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
53	4-F-Ph	2	H	H	H	3-F	-
54	3,4-diF-Ph	2	H	H	H	3-F	-
55	3-CN-Ph	2	H	H	H	3-F	-
56	2-F-Ph	2	H	H	H	3-F	-
57	3-Br-Ph	2	H	H	H	3-F	-
58	3-Me-4-Cl-Ph	2	H	H	H	3-F	-
59	3-Cl-4-Me-Ph	2	H	H	H	3-F	-
60	4-MeSO ₂ -Ph	2	H	H	H	3-F	-
61	4-MeO-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-

62	4-F-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
63	3-CN-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
64	3-Me-4-Cl-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
64 bis	3-Cl-4-Me-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	
65	4-MeS-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
66	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2-Cl	-
67	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-Cl	-
68	4-Cl-Ph	2	H	H	H	3-F	-
69	4-Cl-Ph	2	MeO- (CH ₂) ₂ -	H	H	3-F	-
70	3-MeCONH- Ph	2	H	H	H	3-F	-
71	4-(HOCH ₂)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
72	3-(HOCH ₂)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
73	4-MeSO ₂ NH- Ph	2	H	H	H	3-F	-
74	4-Me ₂ NCO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
75	4-MeOCONH- Ph	2	H	H	H	3-F	-
76	4-MeNHCO- Ph	2	H	H	H	3-F	-
77	4-MeCONH- Ph	2	H	H	H	3-F	-
78	4-(morfolin-4- il)Ph	2	H	H	H	3-F	-
79	3- (Me ₂ NSO ₂)Ph	2	H	H	H	3-F	-

135

80		2	H	H	H	3-F	-
81	3-F-4-(Me ₂ NCO)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
82	3-MeCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
83	4-(HOCH ₂)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
84	3-(HOCH ₂)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
85	4-Me ₂ NCO-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
86	4-MeOCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
87	4-MeNHCO-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
88	4-MeCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
89	4-(morfolin-4-il)-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
90	3-(IsPrCONH)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
91	3-Me ₂ NSO ₂ -Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
92		3	H	H	H	2,4-di F	-
93	3-F-4-(Me ₂ NCO)-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-

- * Para los compuestos 8 y 9, X está en posición 4 y 2 respectivamente
- ** Para los compuestos 45 y 47, X está en posición 3
- Los compuestos 29 y 30 son los enantiómeros del producto racémico 22.

136

Tabla 3

Ej	PF / [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
1	200-202	4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,6 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
2	193-195	1,4 (d, 3H) ; 5,1 (m, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; de 7,45 a 7,65 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
3	214-216	4,6 (d, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
4	195-197	1,5 (d, 3H) ; 5,2 (m, 1H) ; 5,4 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
5	208-210	1,45 (d, 3H); 5,05 (m, 1H) ; 5,4 (d, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,5 (d, 2H) ; de 7,55 a 7,75 (m, 3H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).
6	156-156,5	2,4 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (m, 1H) ; 7,2 (s, 1H); de 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).
7	156,2-157,4	3,85 (s, 3H) ; 4,55 (m, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,95 (s, 1H) ; 7,15 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).
8	232,3-233,7	1,75 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 5,2 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).
9	218,1-219,6	de 1,6 a 2,0 (m, 4H) ; de 2,55 a 2,7 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 5,2 (d, 1H) ; 7,2 (d, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H).
10	91,8-92,5	2,3 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 4H) ; 7,5 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,55 (s, 1H).
11	171,9-172,6	4,65 (d, 2H); 5,4 (t, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,55 (d, 2H); 7,65 (d, 1H) ; de 7,7 a 7,8 (m, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).

137

Ej	PF / [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
12	183,4-184,1	2,3 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,15 (t, 1H) ; 7,25 (d, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,6 (d, 1H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).
13	203,4-204	2,2 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,35 (m, 3H) ; de 7,45 a 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H).
14	222,5-223	2,35 (s, 3H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; de 7,55 a 7,7 (m, 5H) ; 7,9 (d, 2H); 8,35 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
15	220-221	2,4 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 4H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H); 8,4 (s, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
16	190-191	3,85 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 6,9 (m, 1H) ; de 7,25 a 7,5 (m, 5H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
17	281-283	3,9 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; de 7,6 a 7,75 (m, 5H) ; 8,0 (d, 1H); 8,25 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H).
18	305-306	4,65 (d, 2H); de 7,5 a 7,75 (m, 6H) ; 8,0 (d, 1H); 8,05 (d, 2H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,3 (s, 1H).
19	143-144	3,85 (s, 3H) ; 4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,4 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,65 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
20	257-258	4,45 (d, 2H) ; de 7,3 a 7,45 (m, 2H) ; de 7,5 a 7,7 (m, 4H) ; de 8,0 a 8,15 (m, 4H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
21	208,5-209,5	2,35 (s, 3H) ; 4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).
22	180-182	1,55 (d, 3H) ; 5,0 (c, 1H) ; de 7,15 a 7,25 (m, 1H) ; de 7,3 a 7,6 (m, 6H) ; 7,75 (d, 1H) ; de 7,85 a 8,0 (m, 3H) ; 8,4 (s, 1H).
23	228-229	4,55 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,6 (m, 6H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

Ej	PF / [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
24	200-202	3,85 (s, 3H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,05 (m, 1H); de 7,35 a 7,5 (m, 5H) ; 7,75 (m, 1H) ; de 7,85 a 8,0 (m, 3H) ; 8,35 (s, 1H).
25	210-212	1,3 (d, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,7 (m, 1H) ; 5,05 (d, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,6 (m, 6H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,6 (s, 1H).
26	216-217	4,6 (d, 4H) ; 5,2 (t, 2H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,5 (m, 4H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).
27	195-197	4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; de 7,45 a 7,55 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H); 8,05 (m, 2H); 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (m, 2H) ; 8,85 (s, 1H).
28	278-280	4,65 (s, 2H) ; 7,4 (t, 1H) ; de 7,55 a 7,7 (m, 5H) ; 8,05 (m, 4H) ; 8,8 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H).
29	187-187,5	1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H); 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) Alfa D : +18,1 (c = 0,502, metanol) ; +13,3 (c = 0,446, DMSO)..
30	184-185	1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H); 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). Alfa D : -13,2 (c = 0,318, metanol) ; -13,5 (c = 0,308, DMSO).
31	216,5-217,5	4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,35 (m, 3H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).
32	199-199,5	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,65 (c, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (c, 1H) ; 8,4 (d, 1H); 8,85 (s, 1H).
33	144-145	1,5 (s, 6H) ; 3,85 (s, 3H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,95 (d, 1H); 7,3 (t, 1H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 3H); 7,7 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
34	148-149	1,4 (d, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,85 (m, 1H); 5,3 (s, 1H) ; 6,95 (d, 1H); de 7,3 a 7,5 (m, 4H) ; 7,6 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
35	191-192	1,65 (s, 6H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (m, 3H); 7,7 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

Ej	PF / [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
36	196-197	1,3 (d, 3H) ; 4,95 (m, 1H) ; 5,20 (d, 1H) ; 7,15 (d, 1H); 7,3 (m, 2H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (d, 1H); de 8,0 a 8,1 (m, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; de 8,55 a 8,65 (m, 3H).
37	108-110	2,35 (s, 3H) ; 3,3 (m, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 3H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 7,9 (d, 2H); 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
38	[364]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 2H); de 7,45 a 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; de 8,25 a 8,35 (m, 4H) ; 8,7 (s, 2H).
39	[406]	De 1,95 a 2,0 (m, 4H) ; de 3,3 a 3,35 (m, 4H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (s, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 7,25 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); de 7,6 a 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
40	[373]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; de 7,8 a 7,85 (m, 1H) ; de 7,95 a 8,05 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
41	[355]	4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); de 7,3 a 7,5 (m, 4H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (t, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
42	[415]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); de 7,4 a 7,45 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H); 8,2 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
43	[415]	3,25 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,65 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,25 (d, 2H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
44	215-217	1,6 (s, 6H) ; 2,5 (m, 3H) ; 5,0 (s, 1H) ; de 7,15 a 7,25 (m, 3H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (m, 2H); 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H).
45	210-212	2,0 (m, 1H) ; 2,2 (m, 1H) ; 2,8 (m, 1H) ; 3,25 (m, 1H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,25 (m, 1H) ; de 7,3 a 7,5 (m, 4H) ; 7,7 (s, 2H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,9 (s, 1H).
46	135-136	3,25 (s, 3H) ; 3,5 (t, 2H) ; 3,65 (t, 2H) ; 4,6 (s, 2H); de 7,25 a 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H); de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).

140

Ej	PF / [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
47	172-174	1,2 (s, 3H) ; de 2,0 a 2,15 (m, 2H) ; 2,8 (m, 1H) ; 3,05 (m, 1H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; de 7,2 a 7,35 (m, 3H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,65 (s, 1H).
48	174-176	1,6 (s, 6H) ; 3,35 (s, 3H); 5,05 (s, 1H) ; 7,2 (t, 1H) ; 7,35 (d, 1H); 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H); 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
49	220-222	1,4 (d, 3H) ; 3,45 (s, 3H) ; 5,15 (m, 2H) ; 7,25 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); de 7,45 a 7,6 (m, 4H); 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
50	[387]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,2 (d, 2H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
51	[349]	3,8 (s, 3H) ; 4,4 (m, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H); 8,35 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
52	[388]	1,95 (m, 4H) ; 3,3 (m, 4H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,35 (d, 1H); de 7,4 a 7,5 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
53	[337]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 4H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).
54	[355]	4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
55	[344]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H); 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H); 8,4 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
56	[337]	4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,4 (m, 5H) ; 7,45 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (t, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
57	[399]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 3H) ; 7,55 (m, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,2 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).

Ej	PF / [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
58	[367]	2,4 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
59	[367]	2,35 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
60	[397]	3,25 (m, 3H) ; 4,4 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,25 (d, 2H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
61	[367]	3,8 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 2H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
62	[355]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
63	[362]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,75 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
64	[385]	2,4 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,75 (m, 1H).
64 bis	[385]	2,35 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,75 (m, 1H).
65	[383]	2,5 (m, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
66	230-231	1,65 (s, 6H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
67	170-172	1,4 (d, 3H) ; 5,15 (m, 1H) ; 5,45 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,45 a 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).

142

Ej	PF / [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
68	229-230	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t,1H) ; 7,3 (m,2H) ; 7,55-7,4 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H)
69	104-105	3.45 (s, 3H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,75 (t, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,45 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (m, 3H) ; 8,65 (s, 1H).

5

10

15

20

143

Tabla 4

Ej	PF / [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm)
70	[376]	2,07 (s, 3H) ; 4,42 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,40 (m, 1H); 7,50 (m, 3H) ; 7,60 (d, 1H); 7,70 (d, 1H) 8,30 (s, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 10,00 (s, 1H).
71	[349]	4,42 (s, 2H) ; 4,55 (s, 2H) ; 5,20 (s, 1H); 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 7,50 (m, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H); 8,70 (s, 1H).
72	[349]	4,42 (s, 2H) ; 4,58 (s, 2H) ; 5,30 (m, 2H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,52 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
73	[412]	3,05 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,25 (s, 1H); 7,25 (m, 4H) ; 7,45 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,9 (s, 1H).
74	[390]	3,00 (s, 6H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) 7,50 (m, 4H) ; 7,70 (d, 1H); 8,05 (d, 2H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,72 (s, 1H).
75	[392]	3,70 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,50 (m, 4H); 7,65 (d, 1H) ; 7,90 (d, 2H) ; 8,38 (s, 1H); 8,68 (s, 1H).; 9,80 (s, 1H).
76	[376]	2,80 (d, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,70 (d, 1H); 7,92 (d, 2H) ; 8,10 (d, 2H); 8,45 (q, 1H), 8,55 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H).
77	[376]	2,10 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,68 (m, 3H) ; 7,92 (d, 2H) ; 8,40 (s, 1H); 8,70 (s, 1H) ; 10,00 (s, 1H).
78	[404]	3,20 (m, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,05 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H).
79	[426]	2,70 (s, 6H) ; 4,40 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H); 7,70 (m, 3H) ; 8,30 (m, 2H) ; 8,70 (d, 2H)
80	[416]	1,65 (d, 3H); de 1,8 a 1,95 (m, 4H); de 2,5 a 2,55 (m,2H) ; de 2,95 a 3,05 (m, 2H) ; 3,2 (c, 1H); 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 4H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,1 (d, 2H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
81	[408]	2,7 (m, 6H) ; 4,40 (s, 2H) ; 5,30 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,75 (m, 2H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H)

82	[394]	2,1 (s, 3H) ; 4,60 (s, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H); 7,60 (m, 4H); 7,75 (s, 1H) 8,3 (s, 1H) ; 8,45 (m, 1H,) ; 8,85 (s, 1H) ; 10 (s, 1H)
83	[367]	4,55 (s, 2H) ; 4,60 (s, 2H) ; 5,2 (m, 1H) ; 5,35 (m, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,40 (m, 3H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,95 (m, 2H,) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) :
84	[367]	4,55 (m, 4H) ; 5,30 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,70 (m, 1H); 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ;
85	[408]	2,95 (s, 6H) ; 4,60 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (m, 3H) ; 7,65(m, 2H) ;8,05 (m,2H) ;8,50 (s, 1H) ; 8,75 (m, 1H)
86	[410]	3,70 (s, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; 5,35 (m, 1H); 7,25 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (d, 2H); 7,65 (m, 2H) ; 7,90 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,80 (s; 1H)
87	[394]	2,80 (d, 3H) ; 4,60 (d, 2H); 5,85 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,70 (d, 1H); 7,90 (d, 2H) ; 8,05 (d,2H) ;8,45 (m, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ;
88	[394]	2,05 (s, 3H) ; 4,60 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ;7,40 (d, 1H) ;7,65 (m, 4H) ; 7,90 (d, 2H) ;8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 10,0 (s, 1H)
89	[422]	3,2 (m, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,03 (d, 2H) ; 7,27 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,68 (m, 2H) ; 7,84 (d, 2H) ; 8,37 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H).
90	[422]	1,12 (d, 6H) ; 2,6 (d, 1H) ; 4,6 (t, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,22 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,63 (m, 4H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H) ; 9,98 (s, 1H).
91	[444]	2,68 (s, 6H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,47 (d, 1H) ; 7,62 (m, 1H) ; 7,72 (m, 3H) ; 8,3 (d, 1H); 8,35 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,79 (s, 1H).
92	[434]	1,65 (d, 3H); de 1,8 a 2,05 (m, 4H); de 2,5 a 2,6 (m,2H) ; de 2,9 a 3,0 (m, 2H) ; 3,2 (c, 1H); 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; de 7,55 a 7,7 (m, 4H); 8,1 (d, 1H); 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
93	[426]	2,9 (s, 6H) ; 4,58 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H); 7,28 (m, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (m, 3H) ; 7,9 (m, 1H,) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,79 (s, 1H).

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

Evaluación de la actividad *in vitro* sobre células N2A

Se ha evaluado la actividad de los compuestos según la invención sobre una línea celular (N2A) que expresa de manera endógena el receptor de ratón Nurr1 y que está transfectada de manera estable con el elemento de respuesta que une NOT (NBRE) acoplado con el gen indicador luciferasa. Las CE₅₀ están comprendidas entre 0,01 y 10 µM. Los ensayos se han realizado según el modo de operación descrito más adelante.

La estirpe celular Neuro-2A proviene de un proveedor comercial estándar (ATCC). El clon Neuro-2A se ha obtenido a partir de un tumor espontáneo proveniente de una cepa de ratón A albino por R.J Klebe *et al.* Esta estirpe Neuro-2A se transfecta a continuación de manera estable con 8NBRE-luciferasa. Se cultivan las células N2A-8NBRE hasta la confluencia en frascos de cultivo de 75 cm² que contienen DMEM enriquecido con 10% de suero fetal de ternero, 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, 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. Se depositan las células a razón de 60.000 por pocillo en 75 µl durante 24 horas antes de la adición de los productos. Se aplican los productos en 25 µl y se incuban 24 horas adicionales. El día de la medida, se añade a cada pocillo un volumen equivalente (100 µl) de Steadylite, y después se esperan 30 minutos para obtener una lisis completa de las células y la producción máxima de señal. Las placas se miden en un contador de luminiscencia para microplacas después de haber sido selladas con una película adhesiva. Los productos se preparan en forma de solución madre a 10⁻² M, y se diluyen en DMSO al 100 %. 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 nº 3, 8, 11, 17, 29, 33, 37, 38, 42 han mostrado una CE₅₀ de respectivamente 0,5 ; 42 ; 7,5 ; 93 ; 0,1 ; 25, 74 ; 211 ; 1 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 en la prevención de enfermedades que implican a los receptores NOT.

146

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 empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, 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 déficit de atención con hiperactividad; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, como esclerosis en placa, encefalitis, mielitis y encefalomiелitis y otras enfermedades inflamatorias, como patologías vasculares, aterosclerosis, inflamaciones de las articulaciones, artrosis, artritis reumatoide; osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades inflamatorias alérgicas, tales como asma, enfermedades autoinmunes como diabetes 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 en los injertos y/o trasplantes de células madres.

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 fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía

147

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.

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

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

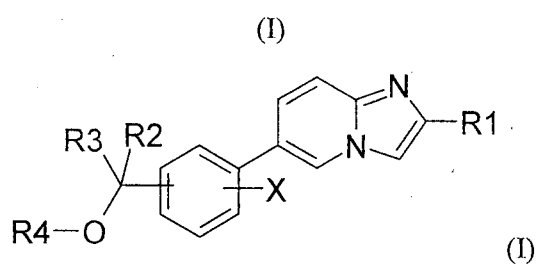
	Compuesto según la invención	50,0 mg
10	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



en la que:

R₁ representa :

un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), tioalquilo(C₁-C₁₀), -S(O)alquilo(C₁-C₁₀), -S(O)₂(alquiloC₁-C₁₀), hidroxilo, ciano, nitro, hidroxialquilenos(C₁-C₁₀), NRaRb-alquilenos(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀)alquilenos(C₁-C₁₀)-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO₂NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C₁-C₁₀), NRcC(O)ORe, NRcSO₂Re, arilalquilenos(C₁-C₁₀), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C₁-C₁₀);

X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro, elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, ciano, nitro, pudiendo estar el alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un halógeno, alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb o hidroxilo ;

R₂ y R₃ representan, independientemente uno de otro,

un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo R_f;

un grupo arilo, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos

entre un halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}), haloalquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}), haloalcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;

5 R₄ representa :

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C_1-C_{10}), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo Rf ;

10 un grupo arilo, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}), haloalquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}), haloalcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano, alquil (C_1-C_{10})(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCOalquilo(C_1-C_{10}), NRcC(O)ORe o arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}), haloalquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}),
15 haloalcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro,

un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}), arilalquileno(C_1-C_{10}) o arilo ;

o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperacina, homopiperacina,
20 estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C_1-C_{10}), arilo o arilalquileno(C_1-C_{10}) ;

Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro,

un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}), arilalquileno(C_1-C_{10}), arilo ;

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

25 Re representa

un grupo alquilo(C_1-C_{10}), arilalquileno(C_1-C_{10}), arilo ;

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

Rf representa

un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C_1-C_{10}), haloalcoxi(C_1-C_{10}), hidroxilo, ciano,
30 NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C_1-C_{10}), NRcCOORe, SO₂NRaRb, NRcSO₂Re, arilalquileno(C_1-C_{10}), arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}), haloalquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}), haloalcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C_1-C_{10}), en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

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

R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀); nitro, -S(O)₂(alquilo-C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), ciano, tioalquilo(C₁-C₁₀), NRaRb; NRcCORd, hidroxialquilenos(C₁-C₁₀), NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb-alquilenos(C₁-C₁₀) ;

Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo pirrolidinilo, morfolinilo ;

Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

Re representa un grupo alquilo(C₁-C₁₀).

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

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), pudiendo estar el alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo ;

R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos.

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

R₂ y R₃ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀).

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

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo Rf ;

Rf representa un grupo alcoxi(C₁-C₁₀).

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

la sustitución del grupo $\begin{array}{c} \text{R3} \text{ R2} \\ \diagup \diagdown \\ \text{R4-O} \end{array}$ sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 ó 4.

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

R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀); nitro, -S(O)₂(alquilo-C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), ciano, tioalquilo(C₁-C₁₀), NRaRb ; NRcCORd, hidroxialquileno(C₁-C₁₀), NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb-alquileno(C₁-C₁₀) ;

Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;

15 o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo pirrolidinilo, morfolinilo,

Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;

Re representa un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;

20 X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), pudiendo estar el grupo alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo ;

R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos ;

25 R₂ y R₃ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₁₀) ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo R_f ;

R_f representa un grupo alcoxi(C₁-C₁₀) ;

30 la sustitución del grupo $\begin{array}{c} \text{R3} \text{ R2} \\ \diagup \diagdown \\ \text{R4-O} \end{array}$ sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 ó 4 ;
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

8. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados por que
- R_1 representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}) o alcoxi(C_1-C_{10});
- X representa uno o varios halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}), hidroxialquilo(C_1-C_{10});
- 5 R_2 y R_3 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10});
- R_2 y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 6 átomos de carbono;
- R_4 representa un átomo de hidrógeno,
- 10 en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

9. Compuestos :

- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil} metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil} etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} etanol ;
- 1-{5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil} etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-5-metilfenil} metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-5-metoxifenil} metanol ;
- 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;
- 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-metilfenil} metanol ;
- {5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-fluorofenil} metanol ;
- {5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-metilfenil} metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-metilfenil} metanol ;
- [2-Fluoro-4-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;

- {2-fluoro-4-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloreuro ;
- [2-fluoro-4-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol y su hidrocloreuro ;
- {2-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- [2-fluoro-6-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol y su hidrocloreuro ;
- [2-Fluoro-3-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil} etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil} metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-metoxifenil} metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-metoxifenil} etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-5-(hidroximetil)fenil} metanol ;
- [2-Fluoro-3-[2-(naftil-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil] metanol ;
- [2-Fluoro-3-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] metanol y su hidrocloreuro ;
- (+)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil} etanol ;
- (-)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-4-fluorofenil} etanol ;
- {2-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil} metanol ;
- {3-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} metanol ;
- 2-{4-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} propan-2-ol ;
- 1-{4-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} etanol ;
- 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} propan-2-ol ;
- 1-[4-Fluoro-2-(2-naftil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil] etanol ;
- 6-(2,4-Difluoro-3-metoximetilfenil)-2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridina ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- {3-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} metanol ;

- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {3-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- 2,6-Difluoro-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 2-[2-Metil-3-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 7-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]indan-1-ol ;
- 2-(4-Clorofenil)-6-[2,4-difluoro-3-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- 7-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-1-metilindan-1-ol ;
- 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-metoxifenil}propan-2-ol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2-metoxifenil}etanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-trifluorometilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}-metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzonitrilo ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-[2-(4-Cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-[2-(3-Cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzonitrilo ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;

155

- {2,6-Difluoro-3-[2-(3-cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metiltiofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- 2-[2-Cloro-3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]propan-2-ol ;
- 1-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]etanol ;
- {2-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil} metanol ;
- 2-(4-Clorofenil)-6-[3-fluoro-2-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- *N*-{3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} acetamida ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} metanol
- {3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} metanol ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} metanosulfonamida ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} carbamato de metilo ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-metilbenzamida ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} acetamida ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-morfolin-4-ilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida ;
- (2-Fluoro-6-{2-[4-(1-pirrolidin-1-ilet)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)metanol ;
- 2-Fluoro-4-[6-(3-fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} acetamida ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil} metanol ;

156

- {3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}carbamato de metilo ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-metilbenzamida ;
- *N*-{4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-fenil}metanol ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}isobutiramida ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida ;
- (2,6-Difluoro-3-{2-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)metanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida.

10. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.

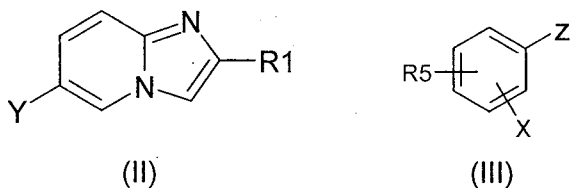
5

11. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal aceptable farmacéuticamente de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

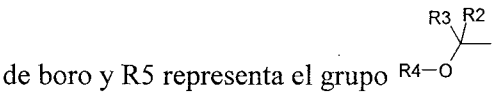
157

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades neurodegenerativas.
- 5 13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de traumatismos cerebrales y de la epilepsia.
- 10 14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades psiquiátricas.
- 15 15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades inflamatorias.
- 20 16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la osteoporosis y los cánceres.
- 25 17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tauopatías, esclerosis en placa.
- 30 18. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención y de hiperactividad.

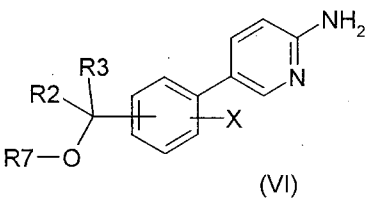
19. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



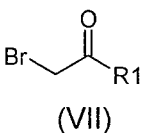
5 en la que R1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1 e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro con un derivado de fórmula general (III) en la que X se define según la reivindicación 1 y Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno, o bien un átomo de halógeno si Y representa un derivado



10 20. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI),

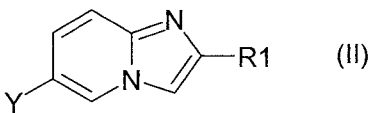


en la que R2, R3 y X se definen según la reivindicación 1, y R7 representa R4 o un grupo protector de función hidroxilo PG, y una bromocetona de fórmula general (VII),



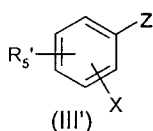
15 en la que R1 se define según la reivindicación 1.

21. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



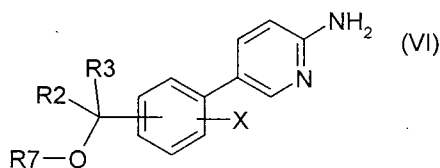
20 en la que R1 se define según la reivindicación 1 e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro con un derivado de fórmula general (III)

159

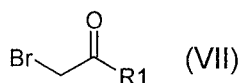


en la que X se define según la reivindicación 1 y Z representa un derivado de boro o de estaño cuando Y representa un átomo de halógeno o Z representa un átomo de halógeno cuando Y representa un derivado de boro, y R5' representa, bien un derivado carbonilado R_2CO en el que R2 se define según la reivindicación 1, bien un carboxilato de alquilo, para obtener un compuesto de fórmula general (IV), reaccionando el compuesto de fórmula general (IV) con un derivado organometálico para obtener un compuesto de fórmula general (I).

22. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI);

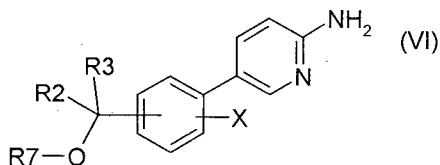


en la que R2, R3 y X se definen según la reivindicación 1, y R7 representa R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo, una bromocetona de fórmula general (VII),

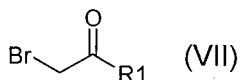


en la que R1 se define según la reivindicación 1.

23. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI),

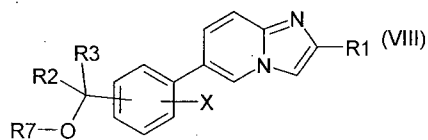


en la que R2, R3 y X se definen según la reivindicación 1, y R7 representa R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo, una bromocetona de fórmula general (VII),



en la que R1 se define según la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula general (VIII)

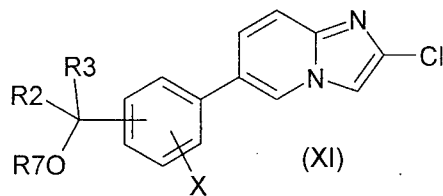
160



en la que R7 representa un grupo protector de función hidroxilo y a continuación el compuesto de fórmula general (VIII) se desprotege para obtener un compuesto de fórmula general (I).

5

24. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (XI)



en la que X, R2 y R3 se definen según la reivindicación 1 y R7 representa el grupo R4, con un derivado de fórmula general (XII)

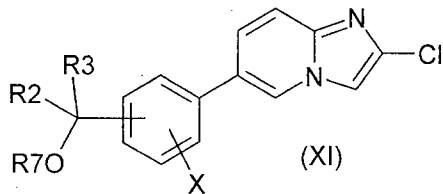
10

R1-Z (XII)

en la que R1 se define según la reivindicación 1 y Z representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (I).

15

25. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (XI)



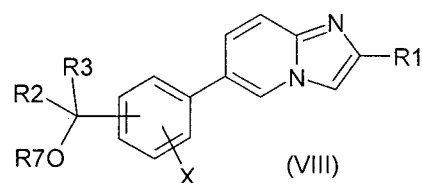
En la que X, R2 y R3 se definen según la reivindicación 1 y R7 representa el grupo protector de función hidroxilo, con un derivado de fórmula general (XII)

20

R1-Z (XII)

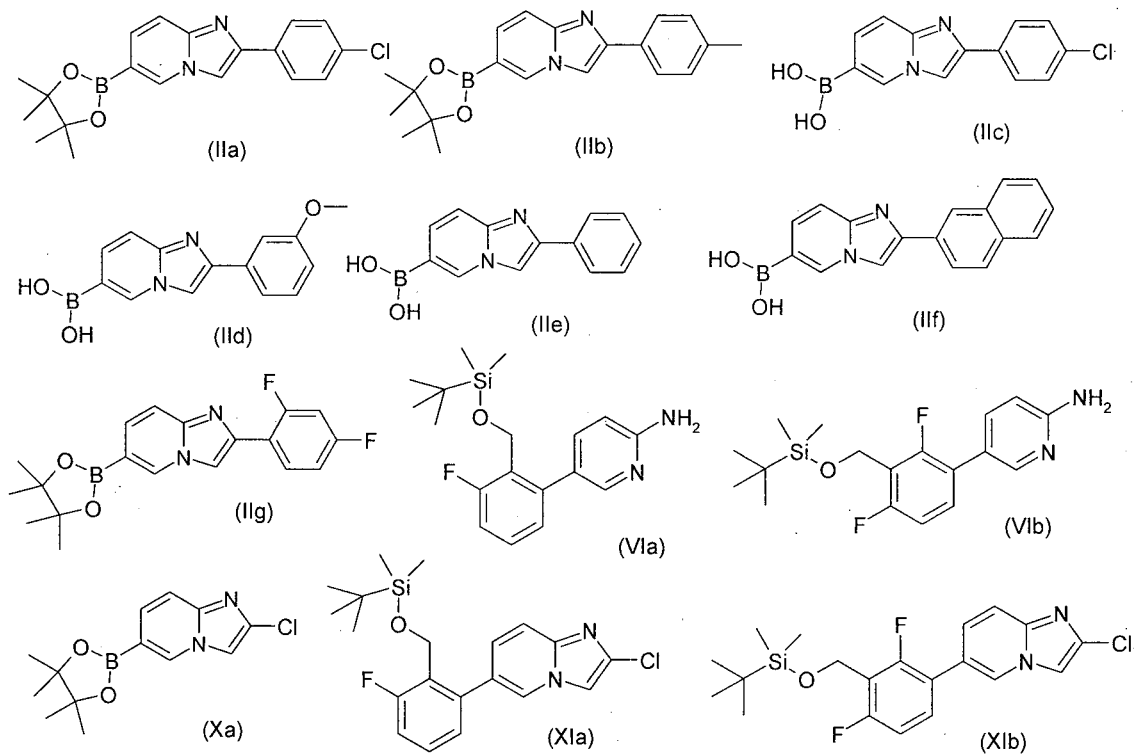
en la que R1 se define según la reivindicación 1 y Z representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (VIII),

161



R1, R2, R3 y X se definen según la reivindicación 1 y R4 representa un átomo de hidrógeno y a continuación el compuesto de fórmula general (VIII) se desprotege.

26. Compuestos intermedios



5

27. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 19, 20, 21, 22, 23, 24 ó 25, en el que los compuestos de fórmulas generales (II), (VI), (X), (XI) son los compuestos de fórmulas generales (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg), (VIa), (VIb), (Xa), (XIa) y (XIb).

162

Resumen

Compuestos de fórmula (I): en la que : R_1 representa : un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos o grupos ; X representa de 1 a 4
5 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegido entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), haloalquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, ciano, nitro, pudiendo estar el alquilo(C_1-C_{10}) sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo NRaRb o hidroxilo ; R_2 y R_3 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo Rf ; un grupo
10 arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}), haloalquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}), haloalcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ; R_2 y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono; R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}) sustituido opcionalmente con un grupo Rf,
15 o un grupo arilo, sustituido opcionalmente, en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Utilización en terapéutica y procedimiento de síntesis.

20

25

163

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/000297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 C07D213/28 C07D233/56 A61K31/437 A61P25/00 A61P19/00 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]; ALMARIO GARCIA ANTONIO [FR]; LARDENOIS PATRICK [F] 27 March 2008 (2008-03-27) claim 1; compound ALL	1-27
A	FR 2 903 105 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 4 January 2008 (2008-01-04) page 1, lines 1-4 - pages 18-19; table 1; compounds 39-41	1-27
A	FR 2 903 107 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 4 January 2008 (2008-01-04) page 1, lines 1-4 - pages 13-16; table 1; compounds 12,34-36,44,48	1-27
-/--		
☒ 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

164

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/000297

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DIMAURO E F ET AL: "Microwave-Assisted Preparation of Fused Bicyclic Heteroaryl Boronates: Application in One-Pot Suzuki Couplings" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 71, no. 10, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 3959-3962, XP002475376 ISSN: 0022-3263 schéma 5, compounds 7A-7C -----	26

165

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2009/000297

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication 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

166

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000297

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D471/04 C07D213/28 C07D233/56 A61K31/437 A61P25/00 A61P19/00 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]; ALMARIO GARCIA ANTONIO [FR]; LARDENOIS PATRICK [F] 27 mars 2008 (2008-03-27) revendication 1; composé ALL	1-27
A	FR 2 903 105 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 4 janvier 2008 (2008-01-04) page 1, ligne 1-4 - pages 18-19; tableau 1; composés 39-41	1-27
A	FR 2 903 107 A (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 4 janvier 2008 (2008-01-04) page 1, ligne 1-4 - pages 13-16; tableau 1; composés 12,34-36,44,48	1-27
	-/--	
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 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

165

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000297

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DIMAURO E F ET AL: "Microwave-Assisted Preparation of Fused Bicyclic Heteroaryl Boronates: Application in One-Pot Suzuki Couplings" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 71, no. 10, 1 janvier 2006 (2006-01-01), pages 3959-3962, XP002475376 ISSN: 0022-3263 schéma 5, composés 7A-7C -----	26

168

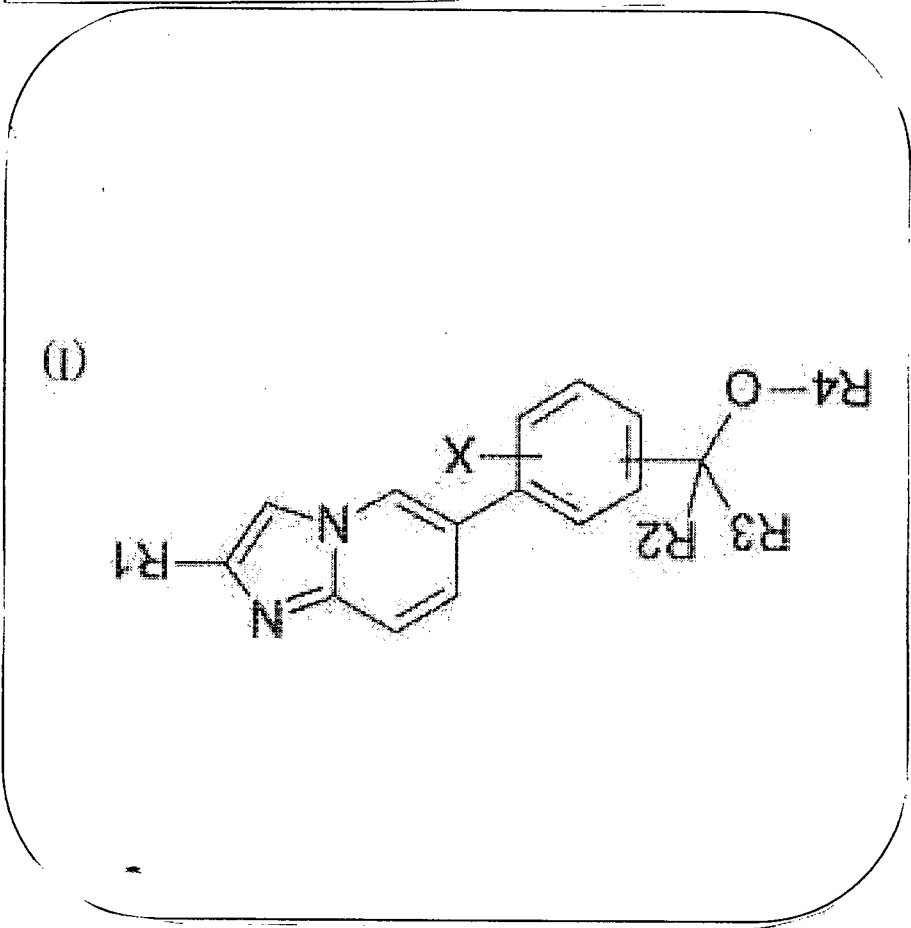
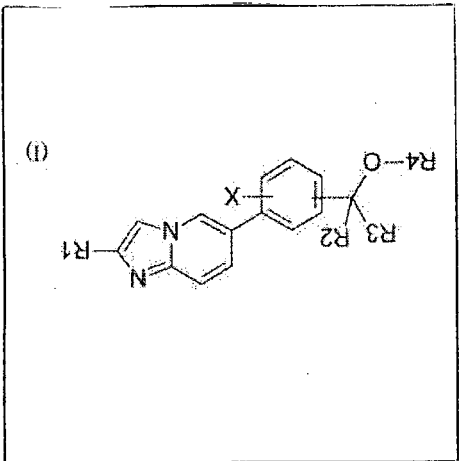
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000297

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de 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



Not: Rohre Art 12x12
per publin

Por la cual se impone una sanción

6.2. Análisis del caso.

Consideramos que la promoción "Llévate un pavo gratis de Carulla es lo mas rico de la navidad" violó las normas de protección al consumidor porque la información suministrada por la investigada respecto a la promoción no fue suficiente.

La información suministrada al consumidor debe ser veraz y suficiente, dichos elementos no son excluyentes, en el caso concreto, la información suministrada en la promoción careció de suficiencia.

De conformidad con el Decreto 3466 de 1982, la información suficiente se refiere a que esta sea apta e idónea, no debe generar dudas, debe ser eficaz y útil. Cabe resaltar que la investigada acepta que de acuerdo al estudio realizado en su propio Departamento de Mercadeo, se logró establecer que efectivamente la campaña se publicó sin mencionar restricción alguna tal y como lo afirma a folio 17 del expediente.

A su vez, a pesar de haberle dado solución a la reclamante, la información suministrada al público en general no es suficiente para el consumidor.

Así las cosas, se encuentra establecida la violación a los artículos 14,16 y 31 del Decreto 3466 de 1982.

SÉPTIMO: Que, encontrándose demostrada la violación de lo preceptuado en los artículos 14,16 y 31 del Decreto 3466 de 1982 y teniendo en cuenta que el artículo 32 del mismo estatuto remite en materia de sanciones administrativas, relacionadas con la responsabilidad de los productores en razón de las marcas, las leyendas y la propaganda comercial, al apartado a) del artículo 24 ibídem, con el fin de que se imponga la sanción correspondiente, se tendrán en cuenta las condiciones de modo, tiempo y lugar en que ocurrieron los hechos, así como el universo de consumidores que pudieron verse afectados por la conducta descrita.

Como quiera que en el asunto sub examine se probó que Carulla Vivero S.A infringió las normas de Protección al Consumidor y, teniendo en cuenta que la multa a imponer está enmarcada en el rango de 1 a 100 salarios mínimos legales mensuales vigentes, este Despacho sancionará a CARULLA VIVERO S.A. con la suma de Nueve Millones Doscientos Treinta mil pesos m/cte, equivalente a veinte (20) salarios mínimos mensuales legales vigentes.

En mérito de lo expuesto, este Despacho

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Imponer a la sociedad CARULLA VIVERO S.A, una sanción pecuniaria por la suma de Nueve Millones Doscientos Treinta mil pesos m/cte. (\$9.230.000), equivalente a veinte (20) salarios mínimos mensuales legales vigentes, de conformidad con lo expuesto en la parte motiva de la presente resolución.

PARÁGRAFO: El valor de la sanción pecuniaria que por esta resolución se impone, deberá consignarse en efectivo o en cheque de gerencia en el Banco Popular cuenta No. 050000249, a nombre del Tesoro Nacional Fondos Comunes, Código Rentístico No. 350300. El recibo deberá indicar el número del expediente, así como el de la presente

171

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,688
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-116606- -00000-0000

Fecha: 2010-09-21 12:42:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

***** 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	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14775-841-149-9

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history.

2. The second part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history.

3. The third part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history.

4. The fourth part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 3, 1862. It is a very important document, as it contains the President's annual message to Congress. The letter is written in a formal, dignified style, and it is one of the most important documents in the history of the United States. It is a document that has been read and studied by many generations of Americans, and it is a document that has shaped the course of our nation's history.

132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,773
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-116606-00000-0000

Fecha: 2010-09-21 12:42:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASE CIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

***** 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	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 17 a 20 PARA NANT	907,000.00

TOTAL : \$ 907,000.00

SON: NOVECIENTOS SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO: 14775-841-149-9,

10. 11. 2019

11. 11. 2019

12. 11. 2019

13. 11. 2019

14. 11. 2019

15. 11. 2019

16. 11. 2019

17. 11. 2019

18. 11. 2019

19. 11. 2019

20. 11. 2019

21. 11. 2019

22. 11. 2019

23. 11. 2019

173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 75,802
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-116606- -00000-0000

Fecha: 2010-09-21 12:42:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

***** 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	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 63,000.00

SON: SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

COLO: 14775-841-149-9

No. 10-116606- -00000-0000

Fecha: 2010-09-21 12:42:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

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 116606
	Solicitud internacional	PCT/FR2009/000297
	Fecha inicio fase nacional	21/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>NO 1 43 4 71</u>

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