Organización y Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Crea

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-116608- -00000-0000

Fecha: 2010-09-21 12:45:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 210

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-116608

54. **TÍTULO** DERIVADOS POLISUSTITUIDOS DE 2-HETEROARIL-6-FENIL-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-116608- -00000-0000
Fecha: 2010-09-21 12:45:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 210

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ 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. **Antonio ALMARIO GARCIA**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

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

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

4. **Patrick LADERNOIS**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5. **David MACHNIK**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

6. **Nathalie RAKOTOARISOA**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/000303 Fecha: 20 de marzo de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009144395 A1 Fecha: 3 de diciembre de 2009

6 Título (54)

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

7 Clasificación Internacional (51) C07D 471/004 A61P 25/00
A61P 35/00

2

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR	21 de marzo de 2008	0801584

9

Comprobante de pago No.: 10-67,851 **Fecha:** 18 de agosto de 2010
Comprobante de pago No.: 10-75,689 **Fecha:** 13 de septiembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-75,766 **Fecha:** 13 de septiembre de 2010

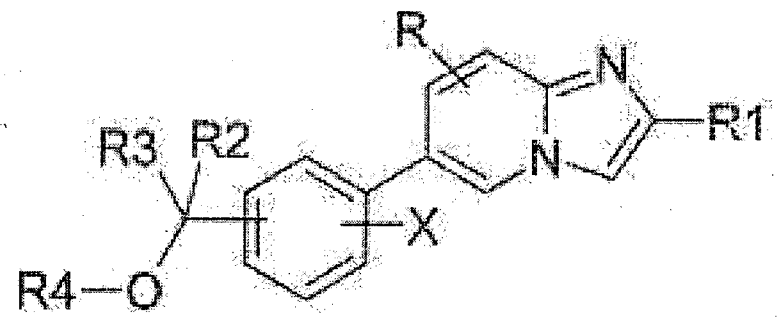
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 17 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $442.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez

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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/144395 A1

   Descripción:

   Páginas 76 en el idioma original

   Páginas 73 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 9

DE LA ESCRITURA NUMERO: 35870
FECHA: 26/Julio/2010

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

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

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

7 700044 126454

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**

IMPRESO EN MAYO 1º DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

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 *947198 37*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010 HORA 16:09:43

R028844095 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

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

CERTIFICA :

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

CERTIFICA

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

CERTIFICA:

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

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO. 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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

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)

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

01 *94719838*

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 N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 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 DELEGACIONS 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,

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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

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.

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
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

01 *94719839*

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

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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

* * * NO ES VALIDO POR ESTA CARA * * *

Sanofi
Nylo

co
oco

9

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

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

SANOFI-AVENTIS

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

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

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

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

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

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

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

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

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

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

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 28 Mai 2010

en/à Paris

por/par

Firma/Signature

Josiane MERLIER
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de 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

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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Mᵉ POHHERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 08 JUIN 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"

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

PARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

ESPACIO

EN

BLANCO

12

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

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

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

2

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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

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

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 21 P 1:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

025547
Helena Uribe.
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

COUR D'APPEL PARIS

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 07 Junio de 2010

Firma : Hervé POMMERY
NOTAIRE

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

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COUR D'APPEL DE PARIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par. Me POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 08 JUIN 2010

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

8. sous n° 40355

9. Sceau :

10. Signature : 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"

COUR D'APPEL DE PARIS

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

ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

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 ACTULAMETNE 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

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

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
QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

ESPACIO

EN

BLANCO

15

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

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

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

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 2 P 1:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

025549
Helena Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

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

26 JUL. 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7 700044 125990

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.oo - - - - - - - - - - - - - -

IVA: $ 14.732.oo -

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: $3.570.oo ----------

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: $3.570.oo ----------

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 ARGUELLO

NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T . CAVELIER.Angelica.PE

IMPRESO EN MAYO 1º DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

ES FIEL Y NOVENA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2006.

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 08 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ.
NOTARIA ENCARGADA.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

16

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-116608- -00000-0000
Fecha: 2010-09-21 12:45:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 210

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **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 INVENCIÓN 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 ☐

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

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

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/144395 A1

(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)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000303

(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 :
0801584 21 mars 2008 (21.03.2008) FR

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

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

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

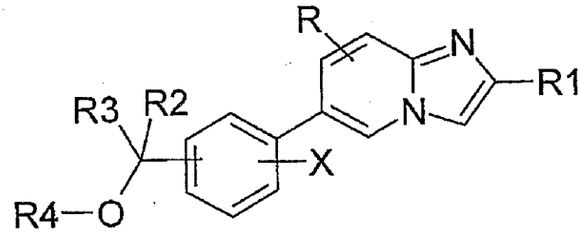
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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,

[Suite sur la page suivante]

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

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



(I)

(57) Abstract : Compounds of Formula (I): (I) wherein R_1 is a heteroaryl or heterocyclic 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 hydrogen, halogen, (C_1-C_{10})alkyl, halo(C_1-C_{10})alkyl, (C_1-C_{10})alcoxy, NRaRb, nitro, or cyano, the (C_1-C_{10})alkyl group capable of being optionally substituted for one or a plurality of groups selected from halogen, (C_1-C_{10})alcoxy, (C_1-C_{10})halogenoalcoxy, NRaRb, or hydroxyl; R, in positions 3, 5, 7, or 8 of Fimidazo[1,2-α]pyridine, is 1 to 4 substituents, identical to or different from each other and selected from hydrogen, halogen, (C_1-C_{10})alkyl, halo(C_1-C_{10})alkyl, or (C_1-C_{10})alcoxy; R_2 and R_3, independently of each other, represent a hydrogen atom or a (C_1-C_{10})alkyl group optionally substituted for an Rf group, or an optionally substituted aryl group; R_4 is a hydrogen atom, a (C_1-C_{10})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 2009/144395 A1

18

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))*

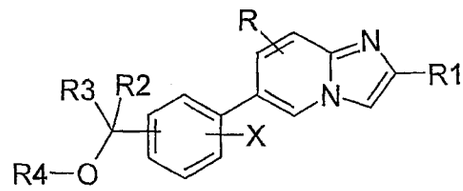
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

Composés de formule (I) dans laquelle : R_1 représente un groupe hétéroaryle ou hétérocyclique éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes; X représente de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisi parmi hydrogène, un halogène, (C_1-C_{10})allkyle, (C_1-C_{10})alcoxy, NRaRb, nitro, cyano, le groupe (C_1-C_{10})alkyle pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un halogène, (C_1-C_{10})alcoxy, (C_1-C_{10})halogénoalcoxy, NRaRb ou hydroxyle; R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-α]pyridine de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi un hydrogène, un halogène, (C_1-C_{10})alkyle, halo(C_1-C_{10})alkyle, (C_1-C_{10})alcoxy; R_2 et R_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_{10})alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf, ou un groupe aryle, éventuellement substitué; R_4 représente :un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_{10})alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf; 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 POLYSUBSTITUES DE 2-HETEROARYL-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-hétéroaryl-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) :



(I)

dans laquelle :

R_1 représente :

un groupe hétéroaryle ou hétérocyclique, ce groupe pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les atomes ou groupes suivants : halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, halo$(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, halo$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, oxo, $(C_1\text{-}C_{10})$thioalkyle, -S(O)$(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, -S(O)$_2(C_1\text{-}C_{10}$-alkyle), hydroxyle, cyano, nitro, hydroxy$(C_1\text{-}C_{10})$alkylène, NRaRb$(C_1\text{-}C_{10})$alkylène, $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy$(C_1\text{-}C_{10})$alkylène-oxy, NRaRb, CONRaRb, SO_2NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO$(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, NRcC(O)ORe, NRcSO_2Re, aryl$(C_1\text{-}C_{10})$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 $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, halo$(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, halo$(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, NRaRb, hydroxyle, oxo, nitro, cyano ou OCO$(C_1\text{-}C_{10})$alkyle et R1 est lié à l'imidazo[1,2-*a*]pyridine par un carbone aromatique;

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

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine de 1 à 4 substituants

identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi un hydrogène, un halogène, (C_1-C_{10})alkyle, halo(C_1-C_{10})alkyle, (C_1-C_{10})alcoxy ;

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

un atome d'hydrogène,

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

un groupe aryle, 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 porte 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 ;

un groupe aryle, 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, cyano, (C_1-C_{10})alkyl(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C_1-C_{10})alkyle, NRcC(O)ORe ou 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 ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_{10})alkyle, aryl(C_1-C_{10})alkylène ou aryle ;

ou Ra et Rb forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe (C_1-C_{10})alkyle, aryle ou aryl(C_1-C_{10})alkylène ;

Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_{10})alkyle, aryl(C_1-C_{10})alkylène, aryle,

ou Rc et Rd forment ensemble un groupe (C_2-C_5)alkylène ;

Re représente un groupe (C_1-C_{10})alkyle, aryl(C_1-C_{10})alkylène, aryle,

ou Rc et Re forment ensemble un groupe (C_2-C_5)alkylène ;

Rf représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_{10})alcoxy, halo(C_1-C_{10})alcoxy, hydroxyle, cyano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C_1-C_{10})alkyle, NRcCOORe, SO_2NRaRb, NRcSO_2Re, aryl(C_1-C_{10})alkylène, aryle, l'aryle étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi 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, cyano ou OCO(C_1-C_{10})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 CF_3, CH_2CF_3, CHF_2, CCl_3.
- un groupe haloalcoxy : un radical –O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini et substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène identiques ou

différents. A titre d'exemples, on peut citer les groupes OCF_3, $OCHF_2$, $OCCl_3$.

- un groupe thioalkyle : un radical S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe aryle : un groupe aromatique mono ou bicyclique comportant de 6 à 10 atomes. A titre d'exemples de groupes aryle, on peut citer les groupes phényle et naphthyle ;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique mono ou bicyclique comportant de 5 à 10 atomes dont de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S. A titre d'exemples de groupes hétéroaryles, on peut citer : pyrrole, furane, thiophène, pyrazole, imidazole, triazole, tetrazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiazole, isothiazole, thiadiazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, triazine, thiéno-thiophène, furo-furane, thiéno-furane, furo-pyrrole, thiéno-pyrrole, pyrrolo-pyrrole, pyrrolo-isoxazole, furo-isoxazole, thiéno-isoxazole, isoxazolo-isoxazole, pyrrolo-oxazole, furo-oxazole, thiéno-oxazole, oxazolo-isoxazole, oxazolo-oxazole, pyrrolo-isothiazole, furo-isothiazole, thiéno-isothiazole, isothiazolo-isoxazole, isothiazolo-oxazole, isothiazolo-isothiazole, pyrrolo-thiazole, furo-thiazole, thiéno-thiazole, thiazolo-oxazole, thiazolo-isoxazole, thiazolo-isothiazole, thiazolo-thiazole, pyrrolo-pyrazole, furo-pyrazole, thiéno-pyrazole, pyrazolo-isoxazole, pyrazolo-oxazole, pyrazolo-isothiazole, pyrazolo-thiazole, pyrazolo-pyrazole, pyrrolo-imidazole, furo-imidazole, thiéno-imidazole, imidazo-isoxazole, imidazo-oxazole, imidazo-isothiazole, imidazo-thiazole, imidazo-pyrazole, imidazo-imidazole, pyrrolo-oxadiazole, furo-oxadiazole, thiéno-oxadiazole, pyrazolo-oxadiazole, imidazo-oxadiazole, furo-thiadiazole, thiéno-thiadiazole, pyrrolo-thiadiazole, imidazo-thiadiazole, pyrazolo-thiadiazole, thiéno-triazole, pyrrolo-triazole, furo-triazole, oxazolo-triazole, isoxazolo-triazole, thiazolo-triazole, isothiazolo-triazole, pyrazolo-triazole, imidazo-triazole, indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofurane, isobenzofurane, benzothiophène, benzo[c]thiophène, pyrrolopyridine, imidazopyridine, pyrazolopyridine, triazolopyridine, tétrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, triazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, triazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, triazolopyridazine, pyrrolotriazine, imidazotriazine, pyrazolotriazine, furopyridine, furopyrimidine, furopyrazine, furopyridazine, furotriazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, oxadiazolopyridine, benzoxazole,

benzisoxazole, benzoxadiazole, thiénopyridine, thiénopyrimidine, thiénopyrazine, thiénopyridazine, thiénotriazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, thiadiazolopyridine, benzothiazole, benzoisothiazole, benzothiadiazole, benzotriazole, quinoléine, isoquinoléine, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, naphthyridine, benzotriazine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, pyridotriazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine, pyrimidopyridazine, pyrazinopyrazine, pyrazinopyridazine, pyridazinopyridazine.

- un groupe hétérocyclique : un groupe bicyclique de 9 à 10 atomes comportant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, dont un cycle est aromatique et l'autre cycle est saturé ou partiellement saturé, chacun des cycles ne comportant au maximum que 2 hétéroatomes. A titre d'exemples de groupes bicycliques, on peut citer : benzodioxole, benzoxathiole, benzopyrane, benzothiopyrane, benzoxazine, benzothiazine, benzodioxine, benzothioxine, dioxolo-pyridine, oxathiolo-pyridine, pyrano-pyridine, thiopyrano-pyridine, oxazino-pyridine, thiazino-pyridine, dioxino-pyridine, thioxino-pyridine, dioxolo-pyrimidine, oxathiolo-pyrimidine, pyrano-pyrimidine, thiopyrano-pyrimidine, oxazino-pyrimidine, thiazino-pyrimidine, dioxino-pyrimidine, thioxino-pyrimidine, dioxolo-pyrazine, oxathiolo-pyrazine, pyrano-pyrazine, thiopyrano-pyrazine, oxazino-pyrazine, thiazino-pyrazine, dioxino-pyrazine, thioxino-pyrazine, dioxolo-pyridazine, oxathiolo-pyridazine, pyrano-pyridazine, thiopyrano-pyridazine, oxazino-pyridazine, thiazino-pyridazine, dioxino-pyridazine, thioxino-pyridazine, indole, isoindole, benzimidazole, indazole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, benzo[c]thiophene pyrrolopyridine, imidazopyridine, pyrazolopyridine, pyrrolopyrimidine, imidazopyrimidine, pyrazolopyrimidine, pyrrolopyrazine, imidazopyrazine, pyrazolopyrazine, pyrrolopyridazine, imidazopyridazine, pyrazolopyridazine, furopyridine, furopyrimidine, furopyrazine,furopyridazine, oxazolopyridine, oxazolopyrimidine, oxazolopyrazine, oxazolopyridazine, isoxazolopyridine, isoxazolopyrimidine, isoxazolopyrazine, isoxazolopyridazine, benzoxazole, benzisoxazole, benzoxadiazole, thienopyridine, thienopyrimidine, thienopyrazine, thienopyridazine, thiazolopyridine, thiazolopyrimidine, thiazolopyrazine, thiazolopyridazine, isothiazolopyridine, isothiazolopyrimidine, isothiazolopyrazine, isothiazolopyridazine, benzothiazole, benzoisothiazole, quinoléine, isoquinoléine, cinnoline, phthalazine, quinoxaline, quinazoline, naphthyridine,

pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyrazine, pyrimidopyridazine, pyrazinopyrazine, pyrazinopyridazine, pyridazinopyridazine, l'un des cycles de ces groupes bicycliques étant sous forme saturée ou partiellement saturée, par exemple dihydrobenzofurane, tétrahydroquinoléine, dihydrobenzoxazole, benzodioxole.

- un carbone aromatique : un carbone qui est inclus dans un cycle aromatique
- les atomes de soufre et d'azote peuvent être à l'état oxydé (N-oxide, sulfoxide, sulfone)

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle, benzisoxazolyle, isoquinoléinyle, pyrazolyle ;

ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, oxo, NRaRb ; $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, aryle, CONRaRb ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

les autres substituants étant définis tels que précédemment.

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuryle, dihydrobenzofuryle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle, benzisoxazolyle , isoquinoléinyle, pyrazolyle ;

ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, méthyle, oxo, NRaRb; méthoxy, éthoxy, phényle, isopentyle, $CONHC(CH_3)_3$;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

les autres substituants étant définis tels que précédemment.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :
X représente 1 ou 2 atomes d'hydrogène ou d'halogène ;
les autres substituants étant définis tels que précédemment.

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 atomes d'hydrogène ou de fluor ;
les autres substituants étant définis tels que précédemment.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un cinquième groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :
R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou un groupe (C_1-C_{10})alkyle ;
les autres substituants étant définis tels que précédemment.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un sixième groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :
R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou un groupe méthyle ;
les autres substituants étant définis tels que précédemment.

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 atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_{10})alkyle ;
les autres substituants étant définis tels que précédemment.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un huitième groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :
R_2 et R_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

les autres substituants étant définis tels que précédemment.

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, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;
Rf représente un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy ;
les autres substituants étant définis tels que précédemment.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un dixième groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :
R_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe choisi parmi les groupes méthyle, butyle, méthoxy-éthyle ;
les autres substituants étant définis tels que précédemment.

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

est en position 2, 3 ou 4 du phényle qui le porte ;
les substituants étants tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un douzième groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :
R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle, benzisoxazolyle, isoquinoléinyle, pyrazolyle ;
ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, oxo, NRaRb ; $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, aryle, CONRaRb ;
Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;
X représente 1 ou 2 atomes d'hydrogène ou d'halogène ;

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou un groupe (C_1-C_{10})alkyle ;

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_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe (C_1-C_{10})alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;

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

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

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 isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuryle, dihydrobenzofuryle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle, benzisoxazolyle , isoquinoléinyle, pyrazolyle ;

ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, méthyle, oxo, NRaRb; éthoxy, phényle, isopentyle, $CONHC(CH_3)_3$, méthoxy ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

X représente 1 ou 2 atomes d'hydrogène ou de fluor ;

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou un groupe méthyle ;

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

R_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe choisi parmi les groupes méthyle, butyle, méthoxy-éthyle ;

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

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuranyle,

dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle, benzisoxazolyle, isoquinoléinyle, pyrazolyle ;

ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, oxo, NRaRb ; $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, aryle, CONRaRb ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

X représente 1 ou 2 atomes d'hydrogène ou d'halogène ;

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

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

R_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;

Rf représente un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy ;

le groupe

étant en position 2, 3 ou 4 du phényle qui le porte ;

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

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuryle, dihydrobenzofuryle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle, benzisoxazolyle , isoquinoléinyle, pyrazolyle ;

ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, méthyle, oxo, NRaRb; éthoxy, phényle, isopentyle, $CONHC(CH_3)_3$, méthoxy ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

X représente 1 ou 2 atomes d'hydrogène ou de fluor ;

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou

un groupe méthyle ;

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

R_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe choisi parmi les groupes méthyle, butyle, méthoxy-éthyle ;

le groupe étant en position 2, 3 ou 4 du phényle qui le porte ;

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

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, oxo, NRaRb, aryle ;

X représente un hydrogène,

R représente un hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

R_2 et R_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;

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

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

Rf représente un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy ;

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-(5-Méthylisoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [3-[2-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol et son chlorhydrate ;

- Chlorhydrate (2:1) de 6-(3-*tert*butoxyméthylphényl)-2-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- [3-[2-(Thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol
- [3-[2-(quinoléin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-]2-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-[(1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- 6-[6-(3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one et son chlorhydrate ;
- 2-(5-Bromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(3-*tert*-butoxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- 6-[6-(3-Hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-3*H*-benzoxazol-2-one et son chlorhydrate ;
- Chlorhydrate (1:1) de [2-(2-furan-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(5-Bromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[2-(5-chlorothién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl] phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(6-diméthylaminopyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(1*H*-indol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(6-aminopyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;

- {3-[2-(1*H*-indol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(2-aminopyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(3Phénylisoxazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [3-[2-(Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [3-[2-(Benzofuran-3-y)limidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol;
- [4-[2-(Benzofuran-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [3-[2-(Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [4-[2-(Pyridin-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [3-[2-(Thién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- 2-(Benzofuran-2-yl)-6-[3-(2-méthoxyéthoxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- 6-[3-(2-Méthoxyéthoxyméthyl)phényl]-2-(thién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son oxalate ;
- [3-(2-Thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- Chlorhydrate (1:1) de [3-(3-méthyl-2-thién-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(1*H*-indol-3-yl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(2-Ethoxypyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [2-(2-Quinoléin-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;

- {3-[2-(2-Chloro-pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-(2-Benzothiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-(2-Benzo[b]thiophèn-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-(2-Benzo[b]thiophèn-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- 3-(2-Benzo[b]thiophèn-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {2-[2-(1*H*-Indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {2-[2-(1H-Indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-(2-Benzofuran-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(3-Chlorothién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(5-méthylisoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol;
- 2-{3-[2-(1H-Indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-[3-(3-Méthyl-2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(5-Chlorothién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;

- 2-[3-(2-Benzofuran-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzothiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzo[*b*]thiényl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1-Méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Furan-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzo[*b*]thiényl-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Thiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol et son chlorhydrate ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [2-Fluoro-6-(2-thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-(2-Benzothiazol-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- [2-(2-Benzo[*b*]thiophén-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- {2-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- [2-(2-Benzofuran-5-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- [2-(2-Benzo[*b*]thiényl-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;

- [2-Fluoro-6-(2-thiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(3-méthyl-2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(5-Chlorothién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- [3-(2-Benzofuran-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzofuran-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzothiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-thiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- 6-(3-Méthoxyméthylphényl)-2-(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son chlorhydrate ;
- 2-(*1H*-Indol-6-yl)-6-(3-méthoxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son chlorhydrate ;
- 2-{3-[2-(5-Méthylisoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- [2-Fluoro-6-(3-méthyl-2-thiényl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {2-[2-(5-Chlorothiophén-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- [2-(2-Benzofuran-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- [2-(2-Benzofuran-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-furan-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzo[*b*]thiényl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;

- {2,6-Difluoro-3-[2-(1-méthyl-*1H*-benzimidazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-furan-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzofuran-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzo[*b*]thiényl-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- 2-(*1H*-Indol-6-yl)-6-[3-[2-(méthoxyéthyl)oxyméthyl]phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- 2-[3-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- [2-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2-Méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(4-Méthylthién-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1-Méthyl-1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Quinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Isoquinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2,6-Difluoropyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}-propan-2-ol ;
- 2-(3-{2-[1-(3-Méthylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phényl)propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Quinolin-3-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(6-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

- {2-Fluoro-6-[2-(3-fluoropyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-méthylthién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-pyrimidin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-méthylthién-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-quinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-isoquinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {2-[2-(2,6-Difluoropyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- (2-Fluoro-6-{2-[1-(3-méthylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phenyl)méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(6-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthylthién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthylthién-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;

- {2,6-Difluoro-3-[2-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-quinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-isoquinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(2,6-Difluoropyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- (2,6-Difluoro-3-{2-[1-(3-méthylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phényl)méthanol ;
- *N-tert*-Butyl-5-[6-(2,4-difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]nicotinamide ;

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

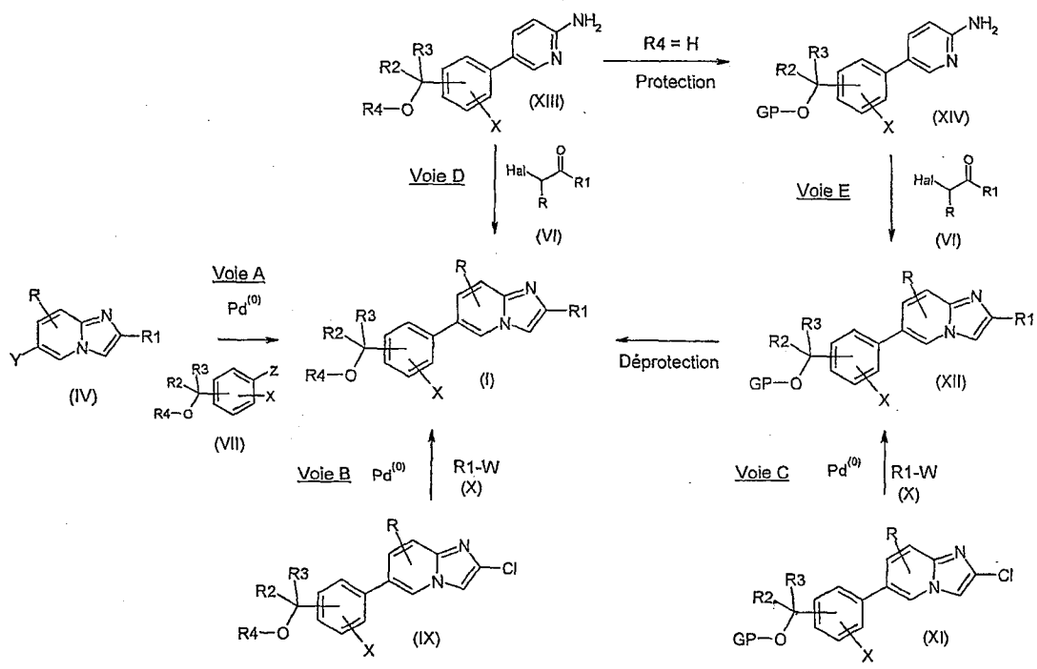


Schéma 1

On peut préparer les composés de l'invention suivant le schéma 1 (voie A) par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une imidazopyridine de formule générale (IV), dans laquelle R et R1 sont définis comme précédemment et Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore, et un dérivé de formule générale (VII), dans laquelle R2, R3, R4 et X sont définis comme précédemment et Z représente un dérivé de bore ou d'étain si Y représente un atome d'halogène ou un halogène si Y représente un dérivé de bore, 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.

Alternativement, on peut préparer les composés de l'invention suivant le schéma 1 (voie B) par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une 2-chloroimidazopyridine de formule générale (IX), dans laquelle R, R2, R3, R4 et X sont définis comme précédemment , et un dérivé de formule générale (X), dans laquelle R1 est défini comme précédemment et W 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.

Selon le schéma 1 (voie C), les dérivés de formule générale (XI), dans laquelle R, R2; R3 et X sont définis comme précédemment et PG représente un groupement protecteur de fonction hydroxyle, tel que décrit par exemple par T. Greene dans *« Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience)* peuvent être soumis à une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, avec un dérivé de formule générale (X), dans laquelle R1 est défini comme précédemment et W représente un dérivé de bore ou d'étain, pour obtenir les composés de formule générale (XII), par exemple selon la méthode décrite par S. Buchwald dans *J.A.C.S.* 2005, 127, 4685. Finalement, les composés de formule générale (XII) peuvent être soumis à 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 pour obtenir les composés de formule générale (I).

Alternativement, on peut préparer les composés de l'invention suivant le schéma 1 (voie D) par condensation entre une aminopyridine de formule générale (XIII), dans laquelle R2, R3, R4 et X sont définis comme précédemment, R4 n'étant pas un atome d'hydrogène, et une halogénocétone de formule générale (VI), dans laquelle R et R1 sont définis comme précédemment pour obtenir les composés de formule générale (I), pour lesquels R est en

position 3 du noyau imidazopyridine.

Lorsque R4 représente un atome d'hydrogène, on peut transformer les composés de formule générale (XIII) selon le schéma 1 (voie E) en dérivés de formule générale (XIV), dans laquelle R2, R3 et X sont définis comme précédemment et PG représente un groupement protecteur de fonction hydroxyle, tel que décrit par exemple par T. Greene dans *« Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience)*, ou par toute méthode connue de l'Homme du métier. Les composés de formule générale (XIV) peuvent être condensés avec une halogénocétone de formule générale (VI), dans laquelle R et R1 sont définis comme précédemment, pour obtenir les composés de formule générale (XII), pour lesquels R est en position 3 du noyau imidazopyridine. Finalement, les composés de formule générale (XII) peuvent être soumis à 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 pour obtenir les composés de formule générale (I).

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

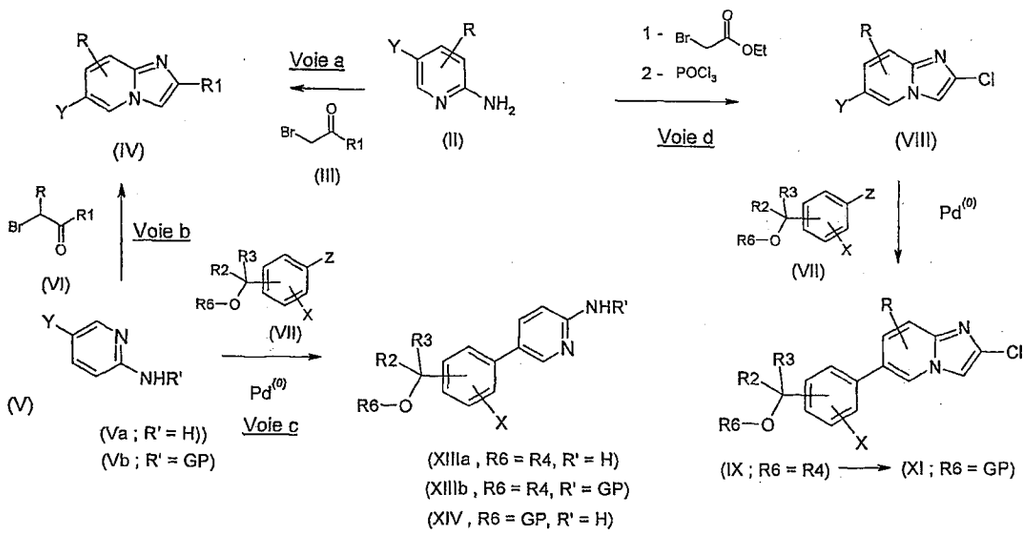


Schéma 2

Selon le schéma 2 (voie a), les composés de formule générale (IV) peuvent être obtenus par condensation entre une aminopyridine de formule générale (II), dans laquelle R

est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore, et une halogénocétone de formule générale (III), dans laquelle R1 est défini comme précédemment par exemple selon les méthodes décrites par L. Cai dans *J. Med. Chem. 2007, 50, 4746*, pour obtenir les composés de formule générale (IV), pour lesquels R est en position 5, 7 ou 8 du noyau imidazopyridine.

Alternativement, selon le schéma 2 (voie b), les composés de formule générale (IV) peuvent être obtenus par condensation entre une aminopyridine de formule générale (V), dans laquelle Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore, et une halogénocétone de formule générale (VI) , dans laquelle R et R1 sont définis comme précédemment pour obtenir les composés de formule générale (IV), pour lesquels R est en position 3 du noyau imidazopyridine.

Selon le schéma 2 (voie c), les composés de formule générale (XIIIa), (XIIIb) ou (XIV) peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une aminopyridine de formule générale (Va) ou (Vb) protégée par un groupe protecteur R' dans laquelle Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore, et un dérivé de formule générale (VII), dans laquelle R2, R3 et X sont définis comme précédemment, R6 représente R4 (composés XIIIa et XIIIb) ou un groupe protecteur de fonction hydroxyle PG (composés XIV) et Z représente un dérivé de bore ou d'étain si Y représente un halogène ou un halogène si Y représente un dérivé de bore.

Selon le schéma 2 (voie d), les composés de formule générale (VIII) peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (II), par exemple selon la méthode décrite par C. Townsend dans *Syn. Commun.* 1997, 27, 1763-1765. Les composés de formule générale (IX) ou (XI) dans laquelle R, R2, R3 et X sont définis comme précédemment et R6 représente un groupe R4 (composés IX) ou un groupe protecteur PG (composés XI), peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, entre une imidazopyridine de formule générale (VIII), dans laquelle R est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène ou un dérivé de bore, et un dérivé de formule générale (VII), dans laquelle R2, R3 et X sont définis comme précédemment, R6 représente un groupe R4 ou un groupe protecteur PG et Z représente un dérivé de bore ou d'étain si Y représente un atome d'halogène ou un halogène si Y représente un dérivé de bore, par exemple selon la méthode décrite par A. Gueiffier dans *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

D'une façon générale, les intermédiaires ci-dessus peuvent être soumis, si désiré et

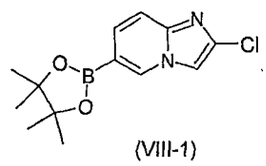
si nécessaire, à toutes réactions de protection / déprotection connues de l'homme de l'art avant et / ou après toutes réactions décrites dans les schémas ci-dessus.

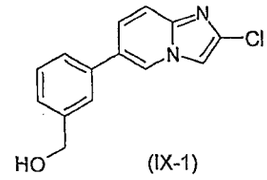
Les produits de formule (I), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, à toutes réactions connues de l'homme de l'art, dans un ordre quelconque, pour être transformés en d'autres produits de formule (I),

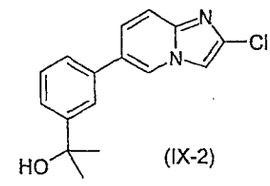
A titre d'exemples de réactions, on peut citer : les réactions d'estérification ou d'amidification de fonction acide, les réactions de carbamoylation, les réactions d'hydrolyse de fonction ester, les réactions de transformation de fonction hydroxyle en fonction alcoxy, les réactions de couplage catalysées par un métal de transition, les réactions de protection des fonctions réactives, les réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées, les réactions de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant, les réactions de dédoublement des formes racémiques en énantiomères, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant le cas échéant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

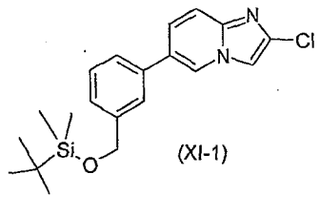
Dans les schémas 1 et 2, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

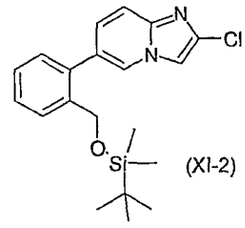
L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (VIII-1), (IX-1), (IX-2), (XI-1), (XI-2), (XI-3), (XI-4), (XIII-1), (XIII-2), (XIV-1), (XIV-2) et (XIV-3). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

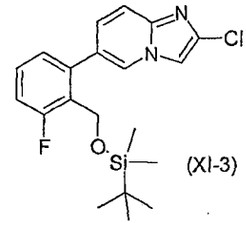

(VIII-1)

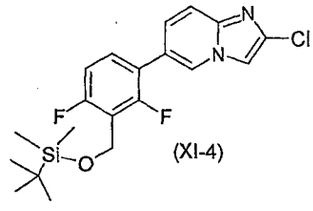

(IX-1)

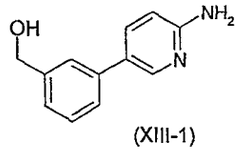

(IX-2)

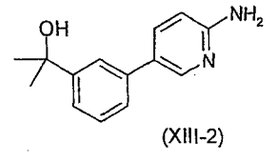

(XI-1)

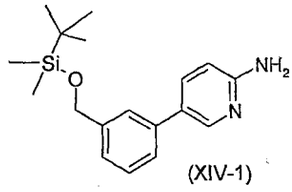

(XI-2)

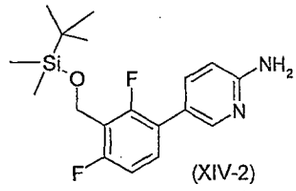

(XI-3)

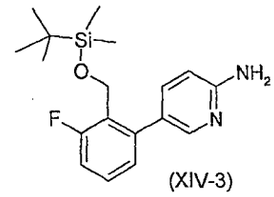

(XI-4)


(XIII-1)


(XIII-2)


(XIV-1)


(XIV-2)


(XIV-3)

Le composé de formule (VIII-1) peut être préparé, par exemple, selon le procédé décrit dans l'exemple N° 3. 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 (VIII-1).

Le composé de formule (IX-1) peut être préparé par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre la 6-bromo-2-choroimidazo[1,2-*a*]pyridine et l'acide 3-(hydroxyméthyl)phénylboronique, tel que décrit dans l'exemple N° 2.

Le composé de formule (IX-2) peut être préparé par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre le composé de formule (VIII-1) et le 2-(3-bromophényl)propan-2-ol, tel que décrit dans l'exemple N°7

Le composé de formule (XI-1) peut être préparé par action du *tert*-butylchlorodiméthylsilane sur le composé de formule (IX-1), en présence d'une base telle

que l'imidazole et dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, tel que décrit dans l'exemple N° 4.

Le composé de formule (XI-2) peut être préparé par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre le (2-bromobenzyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane et le composé de formule (VIII-1), tel que décrit dans l'exemple N° 3.

Le composé de formule (XI-3) peut être préparé par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre le (2-bromo-6-fluorobenzyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane et le composé de formule (VIII-1), tel que décrit dans l'exemple N° 13.

Le composé de formule (XI-4) peut être préparé par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre le (3-bromo-2,6-difluorobenzyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane et le composé de formule (VIII-1), tel que décrit dans l'exemple N° 14.

Le composé de formule (XIII-1) peut être préparé par une réaction de couplage catalysée par un métal, tel que le palladium, entre la 5-bromo-2-aminopyridine et un dérivé d'acide boronique, par exemple l'acide 3-(hydroxyméthyl)phénylboronique, tel que décrit dans l'exemple N°6.

Le composé de formule (XIII-2) peut être préparé par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre la 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine et le 2-(3-bromophényl)propan-2-ol, tel que décrit dans l'exemple N°8

Le composé de formule (XIV-1) peut être préparé par action du (*tert*-butylchlorodiméthyl)silane sur le composé de formule (XIII-1) dans un solvant , par exemple le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que l'imidazole, tel que décrit dans l'exemple N°6.

Le composé de formule (XIV-2) peut être préparé par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre la 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine et le 3-(*tert*butyldiméthylsilyloxyméthyl)-2,4-difluorobromobenzène, tel que décrit dans l'exemple N°10

Le composé de formule (XIV-3) peut être préparé par une réaction de couplage, catalysée par un métal, tel que le palladium, entre la 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine et le 2-(*tert*butyldiméthylsilyloxyméthyl)-3-fluorobromobenzène, tel que décrit dans l'exemple N°9

Les composés de formules (VIII-1), (IX-1), (XI-1), (XI-2), (XIII-1) et (XIV-1) ont été préparés à l'état de poudre ou d'huile, à l'état de base ou de sel. Le tableau 1 rassemble quelques données physicochimiques de ces intermédiaires.

Tableau 1

N°	R.M.N. ^{1}H (DMSO-d6, δ ppm) ; M+H ; PF
(VIII-1)	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.
(IX-1)	4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,75 (m, 6H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; M+H = 259.
(IX-2)	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
(XI-1)	0,10 (s, 6H) ; 0,92 (s, 9H) ; 4,79 (s, 2H) ; 7,37 (d, 1H) ; de 7,55 à 7,67 (m, 5H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,84 (t, 1H) ; M+H = 373 ; PF = 120 - 123°C.
(XI-2)	($CDCl_3$) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,15 à 7,55 (m, 7H) ; 8,15 (s, 1H) ; M+H = 373.
(XI-3)	(CDCl3) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,05à 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.
(XI-4)	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.
(XIII-1)	4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d,1H) ; 7,2 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; M+H = 201
(XIII-2)	1,45 (s, 6H) ; 5,0 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 3H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H). M+H = 229
(XIV-1)	0,09 (s, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,02 (m, 2H) ; 6,52 (dd, 1H) ; 7,21 (d, 1H) ; 7,36 (t, 1H) ; 7,43 (d, 1H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,66 (dd, 1H) ; 8,21 (d, 1H). M+H = 315 ; PF = 82 - 84°C
(XIV-2)	0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (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
(XIV-3)	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

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

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

Exemple 1 : Chlorhydrate (2:1) de 6-(3-*tert*-butoxyméthylphényl)-2-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*] pyridine (composé 3 du tableau)

1.1 *N*-[5-(3-*tert*-Butoxyméthylphényl)pyridin-2-yl]acétamide

Sous un courant d'argon, 1,0 g de *N*-(5-bromopyridin-2-yl)acétamide, 967 mg d'acide 3-(*tert*-butoxyméthyl)phénylboronique et 269 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont placés dans un ballon contenant 30 ml de diméthoxyéthane et 15 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium préalablement dégazés. On chauffe à 90°C pendant 15 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris entre le dichlorométhane et l'eau, la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. Le solide obtenu est trituré à l'éther diéthylique, recueilli par filtration puis séché. On obtient 1,0 g de composé.

Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,4 (s, 9H) ; 2,3 (s, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 3H) ; 7,6 (s, 1H) ; 8,05 (m, 1H) ; de 8,2 à 8,4 (m, 2H) ; 8,55 (m, 1H). M+H = 299.

1.2 5-(3-*tert*-Butoxyméthylphényl)pyridin-2-ylamine

559 mg d'hydroxyde de sodium dans 2 ml d'éthanol et 2 ml d'eau sont placés dans un ballon contenant 695 mg de *N*-[5-(3-*tert*-butoxyméthylphényl)pyridin-2-yl]acétamide. On y ajoute 1 ml d'eau et 1 ml d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux du solvant pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris entre le dichlorométhane et l'eau puis la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 487 mg de composé.

Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,25 (s, 9H) ; 4,45 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,25 (s, 1H). M+H = 257.

1.3 6-(3-*tert*-Butoxyméthylphényl)-2-pyridin-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridine

On place dans un ballon 487 mg de 5-(3-*tert*-butoxyméthylphényl)pyridin-2-ylamine (obtenu selon le protocole décrit dans l'exemple 1.2), 380 mg de 2-bromo-1-pyridin-3-yléthanone dans 15 ml de n-propanol. On ajoute 223 mg d'hydrogénocarbonate de sodium.

On chauffe à 80°C durant 24 heures, laisse refroidir à température ambiante et concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, séchée et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 128 mg de composé.

M+H = 358.

1.4 Chlorhydrate (2:1) de 6-(3-*tert*-butoxyméthylphényl)-2-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*] pyridine

121 mg de 6-(3-*tert*-butoxyméthylphényl)-2-pyridin-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridine sont mis en suspension dans 5 ml de dichlorométhane ; on y ajoute, goutte à goutte et sous agitation, 7,48 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le 2-propanol et agite à température ambiante pendant 7 heures. Le mélange est concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré à l'éther diéthylique, recueilli par filtration et séché à l'étuve sous pression réduite à 40°C. Le solide est ensuite dissous à température ambiante dans un minimum d'isopropanol puis reprécipité à l'aide d'éther isopropylique. Le précipité formé (après 3h au frigo) est recueilli par filtration, lavé au pentane puis séché à l'étuve sous pression réduite à 50°C. On obtient 60 mg de composé.

PF = 220 - 222°C. Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,3 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; de 7,85 à 8,0 (m, 2H) ; 8,05 (d, 1H) ; de 8,75 à 8,90 (m, 3H) ; 9,15 (s, 1H) ; 9,4 (s, 1H). M+H = 358.

Exemple 2 : Chlorhydrate (2:1) de [3-(2-Quinoléin-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol (composé 5 du tableau)

2.1 6-Bromo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-one

3,0 g de 5-bromopyridin-2-ylamine dans 5,8 ml de 2-bromoacétate d'éthyle sont placés dans un ballon et agités à température ambiante pendant 48 h. Il se forme un précipité que l'on recueille par filtration, lave à l'éther diéthylique et sèche à l'étuve sous pression réduite. Le solide est ensuite repris dans 50 ml d'éthanol et on y ajoute 2,18 g d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux du solvant pendant 5 h, refroidi à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris entre l'eau et le dichlorométhane et la phase organique est séparée, séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 1,46 g de composé utilisé tel quel dans les étapes suivantes.

M+H = 214.

2.2 6-Bromo-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine

Un mélange de 1,4 g de 6-bromo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-one dans 5 ml de $POCl_3$ est chauffé à 105°C pendant 2 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et le dichlorométhane et on ajoute une solution aqueuse à 30% de NH_4OH jusqu'à pH basique. La phase organique est ensuite séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 760 mg de composé.

Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 7,35 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H). M+H = 232.

2.3 [3-(2-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol

Dans un ballon, on place 760 mg de 6-bromo-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine dans 25 ml de toluène et 8 ml d'éthanol et on dégaze à l'argon pendant 10 mn. Après addition de 230 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, on agite 5 mn à température ambiante puis on ajoute 650 mg d'acide 3-(hydroxyméthyl)phénylboronique et 8 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 16 h puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle et la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 550 mg de composé.

Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,75 (m, 6H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H). M+H = 259.

2.4 [3-[2-(Quinoléin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol

Dans un réacteur à vis, on place 550 mg de [3-(2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol, 550 mg d'acide 3-quinoléineboronique, 20 mg d'acétate de palladium, 70 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényl et 900 mg de K_3PO_4 dans 8 ml de toluène anhydre. Le réacteur est fermé et on chauffe à 115°C pendant 16 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré sur célite et rincé avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, puis 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 90 mg de composé.

M+H = 351.

2.5 Chlorhydrate (2:1) de [3-[2-(quinoléin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol

Une solution de 90 mg de [3-[(2-quinoléin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol dans du dichlorométhane et du méthanol est passée sur verre fritté puis on ajoute au filtrat 5,2 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol. Il se forme un précipité que l'on recueille par filtration et lave à l'éther diéthylique. Le solide est ensuite dissous à température ambiante par le minimum de méthanol et repris ensuite par de l'éther diéthylique. Le précipité est recueilli par filtration et séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 66 mg de composé.

PF = 279 - 281°C. Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,2 (m, 2H) ; 8,95 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 9,6 (s, 1H). M+H = 445.

Exemple 3 : Chlorhydrate (1:1) de [2-[2-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol (composé 12 du tableau)

3.1 Bromhydrate de [2-imino-5-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-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, 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-d6, δ en ppm) : 1,3 (m, 15H) ; 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.

3.2 2-Chloro-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Dans un ballon on place 8,78 g de composé obtenu selon le protocole décrit en 3.1 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 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-d6, 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.

3.3 (2-Bromobenzyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane

2,0 g de (2-bromophényl)méthanol sont placés dans un ballon et dissous dans 100 ml de tétrahydrofurane. On y ajoute 1,1 g d'1*H*-imidazole puis 2,1 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane et on laisse agiter à température ambiante pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec de l'eau et la phase organique, extraite à l'acétate d'éthyle, est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 2,66 g de composé.

Spectre RMN 1H ($CDCl_3$, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,6 (s, 2H) ; 6,95 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H). M+H = 302.

3.4 6-[2-[(*tert*-Butyldiméthylsilanyl)oxyméthyl]phényl-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine

450 mg de (2-bromobenzyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane, 500 mg de 2-chloro-6-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et 1,46 g de carbonate de césium sont dissous dans 8 ml de tétrahydrofurane et 1 ml d'eau. On dégaze à l'argon pendant 10 min, on ajoute 110 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium et on chauffe au reflux du solvant pendant 16 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est hydrolysé avec de l'eau et la phase organique extraite au dichlorométhane est séparée, séchée 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 260 mg de composé.

Spectre RMN 1H ($CDCl_3$, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,15 à 7,55 (m, 7H) ; 8,15 (s, 1H). M+H = 373.

3.5 6-[2-[(*tert*-Butyldiméthylsilanyl)oxyméthyl]phényl]-2-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

3 mg d'acétate de palladium, 11 mg de 2-(dicyclohexyl)phosphino-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényl, 270 mg de K_3PO_4, 110 mg d'acide 3-furaneboronique et quelques gouttes d'éthanol sont placés dans un réacteur contenant un mélange de 240 mg de 6-[2-[(*tert*-butyldiméthylsilanyl)oxyméthyl]phényl]-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine dans 2 ml de toluène prélablement dégazé sous courant d'argon. Le réacteur est fermé et chauffé à 115°C pendant 16 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré sur célite, lavé au dichlorométhane puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 258 mg de composé.

Spectre RMN 1H ($CDCl_3$, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,55 (s, 2H) ; 6,75 (m, 1H) ; de 7,1 à 7,6 (m, 8H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H).M+H = 405.

3.6 [2-[2-(Furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol

On place dans un ballon 250 mg de 6-[2-[(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)méthyl]phényl]-2-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine dans 6 ml de tétrahydrofurane et on y ajoute 320 mg de fluorure de tétrabutylammonium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 h et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol. On obtient 156 mg de composé.

M+H = 291.

3.7 Chlorhydrate (1:1) de [2-(2-(furan-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol

156 mg de [2-(2-furan-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol sont mis en suspension dans du dichlorométhane ; on y ajoute, goutte à goutte, 5,4 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol et agite à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le solide résiduel est repris dans l'éther diéthylique, le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'éther diéthylique et séché à l'étuve sous pression réduite.

PF = 205 - 208°C. Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,45 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; de 7,9 à 8,0 (m, 3H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H). M+H = 327.

Exemple 4 : Chlorhydrate (1:1) de {3-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol (composé N°33 du tableau)

4.1 Bromhydrate de (5-bromo-2-imino-1*H*-pyridin-1-yl)acétate d'éthyle

En procédant comme dans l'exemple 3.1 et à partir de 5,0 g de 5-bromopyridin-2-ylamine et de 9,6 ml de 2-bromoacétate d'éthyle, on obtient 9,56 g de composé.

Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,3 (t, 3H) ; 4,25 (q, 2H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,15 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; M+H = 341.

4.2 6-Bromo-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine

En procédant comme dans l'exemple 3.2, en partant de 9,5 g de bromhydrate de (5-bromo-2-imino-1*H*-pyridin-1-yl)acétate d'éthyle et de 30 ml de $POCl_3$, on obtient 6,7 g de 6-bromo-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine. Le composé est purifié par chromatographie sur gel

de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 5,97 g de composé. PF = 155 -159°C. Spectre RMN 1H ($CDCl_3$, δ en ppm) : 7,35 (d, 1H) ; de 7,45 à 7,6 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; M+H = 232.

4.3 6-[3-[(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)méthyl]phényl]-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine

On place dans un ballon 5,7 g de [3-(2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol obtenu selon le protocole décrit dans l'exemple 2.3 dans 220 ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute 1,95 g de d'1*H*-imidazole et 3,65 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane et on laisse agiter à température ambiante pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé par 150 ml d'eau et la phase organique extraite à l'acétate d'éthyle est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le solide résiduel est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 6,1 g de composé.

Spectre RMN 1H ($CDCl_3$, δ en ppm) : 0,10 (s, 6H) ; 0,92 (s, 9H) ; 4,79 (s, 2H) ; 7,37 (d, 1H) ; de 7,55 à 7,67 (m, 5H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,84 (t, 1H). PF = 120-123°C. M+H = 373.

4.4 6-[3-[(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)méthyl]phényl]-2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

On place dans un réacteur 200 mg de 6-[3-[(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)méthyl]phényl]-2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine dans 2 ml de toluène et on dégaze sous courant d'argon pendant 10 mn puis on ajoute 3 mg d'acétate de palladium, 11 mg de 2-(dicyclohexyl)phosphino-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényle, 110 mg d'acide 6-indoleboronique, 230 mg de K_3PO_4 et quelques gouttes d'éthanol. Le réacteur est fermé et chauffé à 115°C pendant 16 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 180 mg de composé.

Spectre RMN 1H ($CDCl_3$, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; 6,4 (m, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; de 7,2 à 7,35 (m, 4H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H) 8,35 (m, 1H) 11,5 (s, 1H) ; M+H = 454.

4.5 {3-[2-(1*H*-Indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

210 mg de fluorure de tétrabutylammonium sont introduits dans un ballon contenant 180 mg de 6-[3-[(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)méthyl]phényl]-2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine dans 4 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à

température ambiante pendant 48 h et est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométane/méthanol. On obtient 117 mg de composé.

Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,65 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,5 (m, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 6H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H). M+H = 340.

4.6 Chlorhydrate (1:1) de {3-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol

110 mg de {3-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol sont mis en suspension dans du dichlorométhane et du méthanol; on y ajoute, goutte à goutte, 3,2 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le solide résiduel est repris dans l'éther diéthylique, le précipité est recueilli par filtration et séché à l'étuve sous pression réduite.

PF = 251 - 254°C. . Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,65 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 11,6 (s, 1H). M+H = 376.

Exemple 5 : [3-[2-(Benzofuran-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol (composé 23 du tableau)

5.1 2-(Benzofuran-3-yl)-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine

Dans un tube en verre, on dissout 250 mg de 1-(benzofuran-3-yl)-2-bromoéthanone, 181 mg de 5-bromopyridin-2-ylamine et 105 mg d'hydrogénocarbonate de sodium dans 15 ml de n-propanol. Le tube est fermé et chauffé à 80°C pendant 20h. Après refroidissement, on ajoute 20 ml d'eau et le mélange réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. Il se forme un précipité que l'on recueille par filtration, lave à l'eau puis à l'éther diisopropylique et sèche au dessicateur sous pression réduite. On obtient 250 mg de composé.

PF = 151-153°C. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : de 7,31 à 7,43 (m, 3H) ; de 7,53 à 7,68 (m, 2H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,50 (s, 1H) ; 8,87 (m, 1H). M+H = 314.

5.2 [3- (2-(Benzofuran-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol

100 mg de 2-(benzofuran-3-yl)-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine, 73 mg d'acide 3-(hydroxyméthyl)phénylboronique et 11 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont placés dans un tube à micro-ondes. On y ajoute 2 ml d'acétonitrile, 2 ml de toluène et 1,5 ml

d'une solution 2 M de carbonate de sodium. Le tube est placé dans un appareil à micro-ondes et irradié à 150°C pendant 15 min. La phase organique est séparée, séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est repris par 3 ml de dichlorométhane et trituré pendant 1 heure. Le précipité est recueilli par filtration, lavé à l'éther diisopropylique et séché au dessicateur sous pression réduite. On obtient 44 mg de composé.

PF = 150-152°C. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,75 (m, 9H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (t, 1H). M+H = 341.

Exemple 6 : Chlorhydrate (1:1) de [3-(3-méthyl-2-thién-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol (composé 31 du tableau)

6.1 [3-(6-Aminopyridin-3-yl)phényl]méthanol

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

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d,1H) ; 7,2 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; M+H = 201.

6.2 5-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]pyridin-2-ylamine

4,99 g de [3-(6-aminopyridin-3-yl)phényl]méthanol sont placés dans un ballon et dissous dans 240 ml de tétrahydrofurane. On y ajoute 2,2 g d'1*H*-imidazole puis 4,51 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane et on laisse agiter à température ambiante pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec de l'eau et la phase organique, extraite à l'acétate d'éthyle, est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 7,0 g de composé.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 0,09 (s, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,02 (m, 2H) ; 6,52 (dd, 1H) ; 7,21 (d, 1H) ; 7,36 (t, 1H) ; 7,43 (d, 1H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,66 (dd, 1H) ; 8,21 (d, 1H). M+H = 315 ; PF = 82 - 84°C.

6.3 6-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]-3-méthyl-2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridine

Dans un tube en verre, on dissout 280 mg de 5-[3-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]pyridin-2-ylamine, 390 mg de 2-bromo-1-thiophèn-2-ylpropan-1-one et 190 mg d'hydrogénocarbonate de sodium dans 5 ml d'éthanol. Le tube est fermé et chauffé à 100°C pendant 20h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 260 mg de composé.

Spectre RMN 1H ($CDCl_3$, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 2,6 (s, 3H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7 (m, 1H) ; de 7,2 à 7,6 (m, 8H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7.9 (s, 1H) ; M+H = 435.

6.4 [3-(3-Méthyl-2-thién-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol

310 mg de fluorure de tétrabutylammonium sont introduits dans un ballon contenant 260 mg de 6-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)phényl]-3-méthyl-2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridine dans 6 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 h et est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométane/méthanol. On obtient 140 mg de composé. M+H = 321

6.5 Chlorhydrate (1:1) de [3-(3-Méthyl-2-thién-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol

140 mg de [3-(3-méthyl-2-thién-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol sont mis en suspension dans du dichlorométhane et du méthanol; on y ajoute, goutte à goutte, 3,2 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le solide résiduel est repris dans l'éther diéthylique, le précipité est recueilli par filtration et séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 150 mg de composé.

Spectre RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,85 (s, 3H) ; 4,75 (s, 2H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; M+H = 321 ; PF = 279 - 283°C.

Exemple 7 : 2-{3-[2-(1H-Indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol (composé 47 du tableau)

7.1 2-(3-bromophényl)propan-2-ol

Sous courant d'argon, 6,5 g de 3-bromoacétophénone sont placés dans un ballon et dissous dans 544 ml d'éther diéthylique et 272 ml de tétrahydrofurane. On refroidit à 0°C par un bain de glace et on y ajoute goutte à goutte 100 ml d'une solution 1M de bromure de méthylmagnésium dans l'éther dibutylique. On agite le mélange à 0°C pendant 1h et on ajoute 400 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient 10.0 g de composé. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H).

7.2 2-[3-(2-Chloro-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-phenyl]propan-2-ol

On place dans un ballon 85,5 ml de tétrahydrofurane et 9,5 ml d'eau, on dégaze à l'argon pendant 10 min et on ajoute successivement 5,8 g du composé obtenu en 7.1, 4,48 g de 2-chloro-6-(4,4,5,5,-tétraméthyl-1,2,3-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine obtenu en 3.2, 20,35 g de carbonate de césium et 0,85 g de de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium. On agite le mélange 2 heures au reflux du tétrahydrofurane. Après refroidissement à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris entre l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique lavée par 2 fois avec une solution saturée de chlorure de sodium est ensuite 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/acétate d'éthyle. Le solide obtenu est trituré à l'éther diisopropylique, recueilli par filtration, puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 2,31 g de composé. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).

7.3 2-{3-[2-(1H-Indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol

4 mg d'acétate de palladium, 14 mg de 2-(dicyclohexyl)phosphino-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényle, 175 mg d'acide indole-6-boronique, 355 mg de K3PO4 et quelques gouttes d'éthanol sont placés dans un réacteur contenant un mélange de 250 mg de composé obtenu à l'étape 7.2 dans 3,1 ml de toluène anhydre préalablement dégazé sous courant d'argon. Le réacteur est fermé et chauffé à 115°C pendant 16 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 210 mg de composé. PF = 203-204°C.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,55 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; de 7,4 à 7,75 (m,

8H).; 7,85 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).

Exemple 8 2-[3-(2-Thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol (composé 49 du tableau)

8.1 2-[3-(6-Aminopyridin-3-yl)phényl]propan-2-ol

Sous courant d'argon, on place dans un ballon, 9,0 g de composé obtenu à l'étape 7.1, 11,05 g de 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine, 83,7 ml d'une solution 2M de carbonate de sodium et 1,70 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium que l'on dissout dans 523 ml de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange est chauffé 1h30 à 80°C. Après refroidissement à température ambiante, 1 l d'acétate d'éthyle est ajouté au milieu réactionnel que l'on filtre sur célite. La phase organique est ensuite séparée, lavée 3 fois par une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol. Le solide obtenu est trituré dans l'éther diisopropylique, recueilli par filtration puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 2,35 g de composé.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,0 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 3H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H).

8.2 2-[3-(2-Thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol (composé 49 du tableau)

58 mg (0,7 mmole) de bicarbonate de sodium sont pesés dans un tube à microondes. On y ajoute 57 mg (0,25 mmole) du composé obtenu en 8.1 en solution dans 2 ml de propan-1-ol, puis 92 mg (0,375 mmole) de 2-bromo-1-(thiényl-3-yl)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 et purifié par chromatographie. On obtient 34,2 mg de composé.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; de 7,5 à 7,55 (m, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 4H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).M+H = 335.

Exemple 9 : [2-(2-Benzothiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol (composé 69 du tableau)

9.1 (2-Bromo-6-fluorophényl)méthanol

20,0 g (0098 mole) de 2-bromo-6-fluorobenzaldéhyde sont mis en solution dans 500 ml de méthanol et refroidis 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).

9.2 (2-Bromo-6-fluorobenzyloxy)*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 chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane 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.

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).

9.3 5-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-3-fluorophényl]pyridin-2-ylamine

6,4 g du composé obtenu en 9.2, 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 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 4,58 g d'huile.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 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

9.4 2-{6-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-3-fluorophényl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}benzothiazole

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 9.3 en solution dans 2 ml de propan-1-ol, puis 0,375 mmole de 1-(benzothiazol-2-yl)-2-bromoéthanone.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 et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le composé est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

9.5 [2-(2-Benzothiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol

Le composé brut obtenu en 9.4 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 37,5 mg de composé.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; de 7,45 à 7,5 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 376.

Exemple 10 : [2,6-Difluoro-3-(3-méthyl-2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol (composé 75 du tableau)

10.1 (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).

10.2 (3-Bromo-2,6-difluorobenzyloxy)*tert*-butyldiméthylsilane

11,15 g du composé obtenu en 10.1 sont dissous dans 150 ml de THF, on ajoute 5,1 g d'imidazole puis 9,04 g de chlorure de *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).

10.3 5-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-2,4-difluorophényl]pyridin-2-ylamine

6,7 g du composé obtenu en 10.2, 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 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.

10.4 6-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-2,4-difluorophényl]-3-méthyl-2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridine

58,8 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 10.3 en solution dans 2 ml de propan-1-ol, puis 0,375 mmole de 2-bromo-1-(thién-2-yl)propan-1-one en solution dans 1 ml de propan-1-ol Le tube est scellé puis irradié pendant 10 mn à 180°C. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, on y ajoute 200 mg de propanethiol sur 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.

10.5 [2,6-Difluoro-3-[3-méthyl-2-(thién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol

Le composé brut obtenu en 10.4 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 21,2 mg de composé.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 2,75 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,2 (d, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H). M+H = 357.

Exemple 11 : 2-[3-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol (composé 100 du tableau)

11.1 [1-(3-Bromophényl)-1-(méthyl)éthyl]oxytriméthylsilane

On place dans un ballon 3,4 g du composé préparé selon 7.1 dans 80 ml de dichlorométhane à 0°C. On ajoute 5,6 ml de triéthylamine et 4,5 ml de chlorure de triméthylsilane. Le mélange est agité une heure à 0°C et 20h à température ambiante. On ajoute 50 ml d'eau et le mélange est extrait avec 30 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 20 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 2,5 g de composé.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 0 (s, 9H) ; 1,45 (s, 6H) ; 7,15 à 7,25 (m, 3H) ; 7,45 (m, 1H).

11.2 5-[3-[1-Méthyl-1-(triméthylsilanyloxy)éthyl]phényl]pyridin-2-ylamine

0,74 g de composé obtenu en 11.1 sont placés dans 10 ml de tétrahydrofurane et 2 ml d'eau et dégazés sous courant d'argon pendant 10 mn. On y ajoute 0,6 g de 5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylamine, 180 mg de [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium et 1,8 g de carbonate de césium et on chauffe à 80°C pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 560 mg de composé.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 0 (s, 9H) ; 1,5 (s , 6H) ; 4,35 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,25 (m, 3H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; 8,2 (s, 1H). M+H = 302.

11.3 *N*-Méthoxy-*N*-méthylbenzo[*d*]isoxazole-3-carboxamide

On place dans un ballon 1,0 g d'acide benzo[*d*]isoxazole-3-carboxylique, 0,7 g de chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine , 2,3 g de chlorhydrate de 1-(3-

diméthylaminopropyl-3-éthylcarbodiimide) et 1 ml de pyridine dans 40 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20h. On concentre, le résidu est repris dans 40 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau. La phase organique est lavée avec 20 ml d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium, 20 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient 1,1 g de composé.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 3,4 (s, 3H) ; 3,8 (s, 3H) ; de 7,25 à 7,55 (m, 3H) ; 7,95 (d, 1H). M+H = 207.

11.4 1-(Benzo[*d*]isoxazol-3-yl)éthanone

On place dans un ballon 1,1 g du composé obtenu en 11.3 dans 50 ml de tétrahydrofurane à 0°C et sous argon. On ajoute goutte à goutte 5 ml de bromure de méthylmagnésium (3M dans l'éther éthylique) . Le mélange est agité deux heure à 0°C et 20h à température ambiante. On refroidit à 0°C et on ajoute 25 ml d'eau et 10 ml d'une solution saturée en chlorure d'ammonium. Le mélange est extrait avec 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 40 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 0,6 g de composé.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 2,8 (s, 3H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H). M+H = 162.

11.5 1-(Benzo[d]isoxazol-3-yl)-2-bromoéthanone

On place dans un ballon 1,7 g de bromure de cuivre dans 75 ml d'acétate d'éthyle et on chauffe à reflux. On ajoute 0,6 g de composé obtenu en 11.4. Le mélange est agité 4 heures à reflux. On filtre sur papier puis on verse sur 100 ml d'une solution à 20% de thiosulfate de sodium. Le mélange est extrait avec 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 40 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient 0,7 g de composé.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 4,75 (s, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H).

11.6 2-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol

On place dans un ballon 0,22 g de composé obtenu en 11.2 et 0,17 g de composé obtenu en 11.5 dans 7 ml d'éthanol. On ajoute 61 mg d'hydrogénocarbonate de sodium et on chauffe à

reflux pendant 20h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle. On obtient 210 mg de composé.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,55 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,75 (m, 2H) ; 7,85 (m, 3H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).

Exemple 12 : procédé de préparation des composés 102 à 111

12.1

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.

12.2.

0,3 mmole d'acide hétéroarylboronique 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 7.2 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 12.1. Le tube est fermé et agité 16h à 75°C. On rajoute 0,5 ml de solution préparée en 12.2.1 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 composé est soumis à purification par chromatographie.

Exemple 13 : préparation des composés 112 à 125

13.1 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-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine obtenu tel qu'en 4.2, 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 7,05à 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.

13.2 Procédé de préparation des composés 112 à 125

13.2.1

0,3 mmole d'acide hétéroarylboronique 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 13.1 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 12.1. Le tube est fermé et agité 16h à 75°C. On rajoute 0,5 ml de solution préparée en 12.2.1 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.

13.2.2

Dans un tube à réaction, on mélange le composé obtenu en 13.2.1, 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.

Exemple 14 : préparation des composés 126 à 137

14.1 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 10.2, 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 4.2, 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.

14.2 Préparation des composés 126 à 137

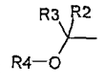
14.2.1

En procédant comme décrit en 13.2.1, et en partant de 0,3 mmole d'acide hétéroarylboronique et de 0,18 mmole du composé préparé en 14.1 on obtient le composé brut utilisé ten quel pour l 'étape suivante.

14.2.2

En procédant comme décrit en 13.2.2, et en partant du composé obtenu en 14.2.1, on obtient le composé attendu qui est purifié par HPLC en éluant avec un mélange acétonitrile/eau.

Le tableau 2 ci-après illustre les structures chimiques de formule générale (I) ; le tableau 3 ci-après illustre les caractéristiques physicochimiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ces tableaux :

- la colonne « Pos. » renseigne sur la position de substitution du groupe 

sur le noyau phényle ;

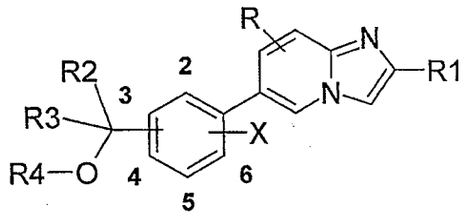
- dans la colonne « Sel/base », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » ou « oxalate » représente respectivement un composé sous forme de chlorhydrate ou d'oxalate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base) ;

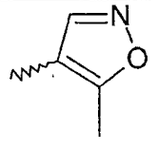
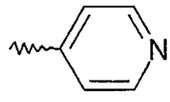
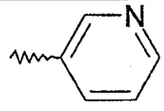
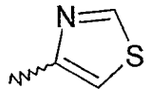
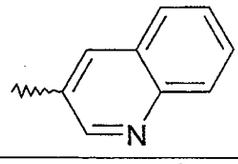
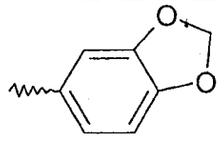
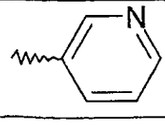
- Dans le tableau 3 ,la colonne « PF » renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C) ou, lorsque les produits ont été isolés sous la forme de solide amorphe ou d'huile, ils sont caractérisés par leur masse [M+H] ;

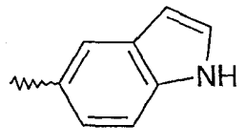
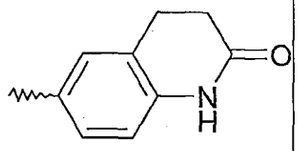
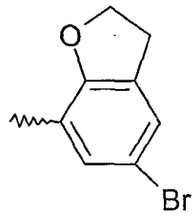
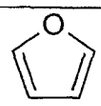
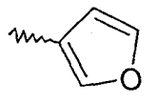
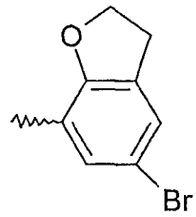
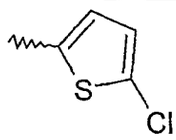
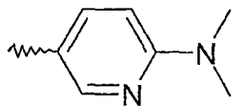
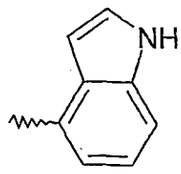
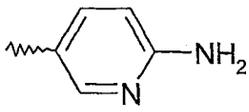
- « Ph » signifie phényle ; « Cl » signifie chlore ; « F » signifie fluor ; « Me » signifie méthyle ; « MeO » signifie méthoxy ; « $(F_2CH)O$ » signifie difluorométhoxy ; « *t*-Bu » signifie *tert*-butyle ;

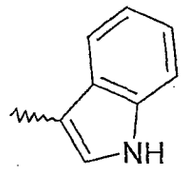
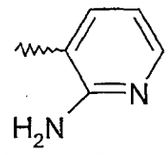
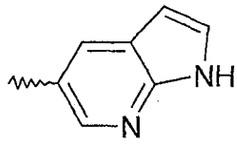
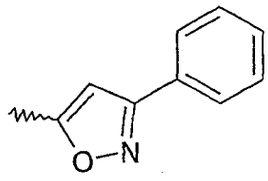
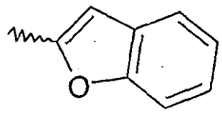
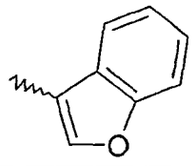
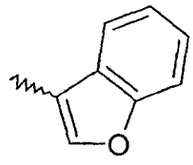
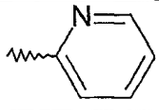
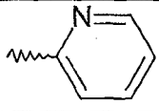
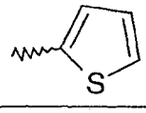
- dans la colonne R, le chiffre devant le substituant renseigne la position de substitution du groupe R sur le noyau phényle ;
- dans la colonne X, le chiffre devant le substituant renseigne la position de substitution du groupe X sur le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- N.D. signifie non déterminé ;

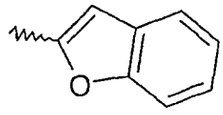
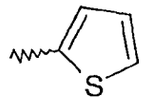
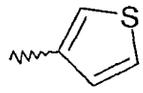
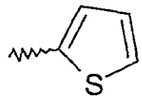
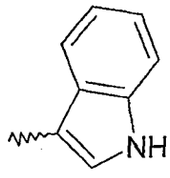
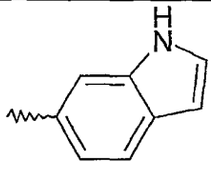
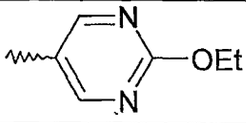
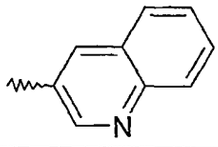
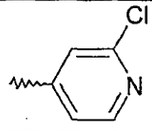
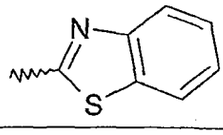
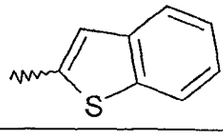
Tableau 2

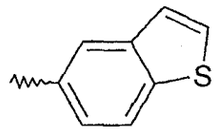
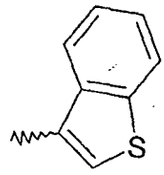
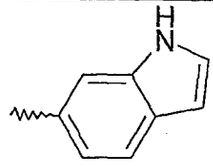
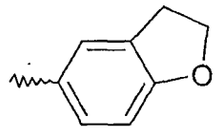
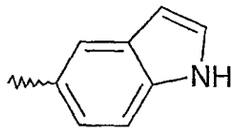
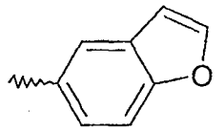
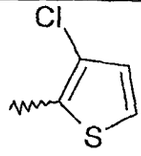
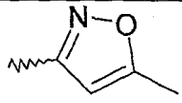
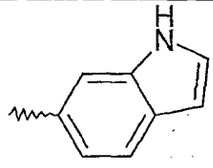
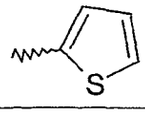
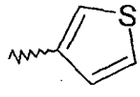


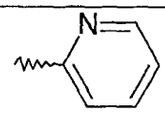
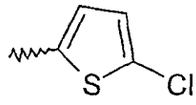
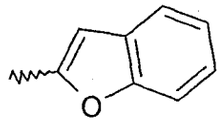
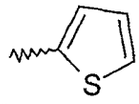
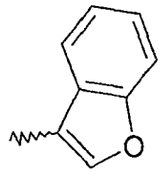
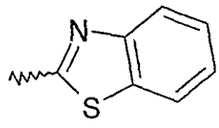
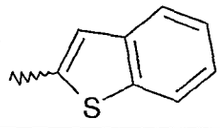
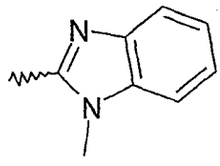
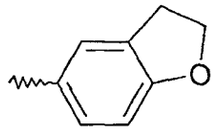
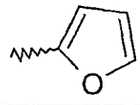
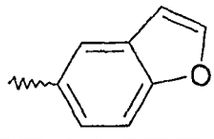
Ex	R_1	Pos.	R_2	R_3	R_4	X	R	sel
1		3	H	H	H	H	H	-
2		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
3		3	H	H	t-Bu	H	H	HCl (1:1)
4		3	H	H	H	H	H	-
5		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
6		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
7		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)

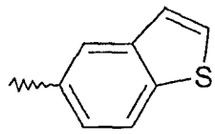
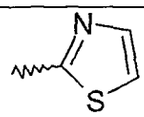
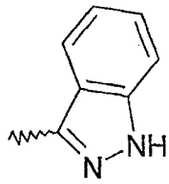
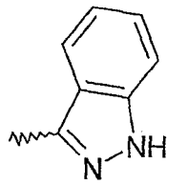
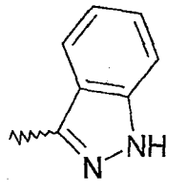
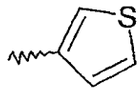
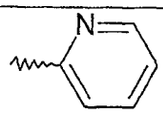
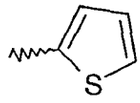
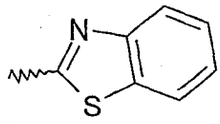
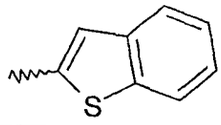
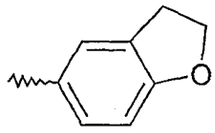
8		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
9		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
10		3	H	H	*t*-Bu	H	H	-
11		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
12		2	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
13		3	H	H	H	H	H	-
14		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
15		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
16		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
17		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)

18		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
19		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
20		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
21		3	H	H	H	H	H	-
22		3	H	H	H	H	H	-
23		3	H	H	H	H	H	-
24		4	H	H	H	H	H	-
25		3	H	H	H	H	H	-
26		4	H	H	H	H	H	-
27		3	H	H	H	H	H	-

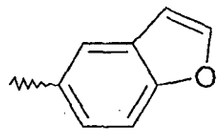
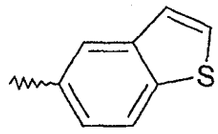
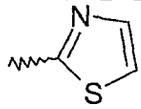
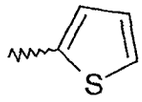
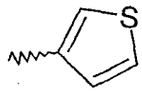
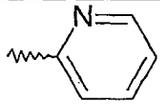
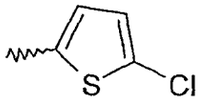
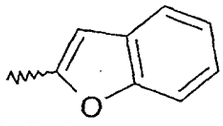
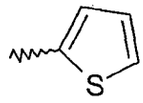
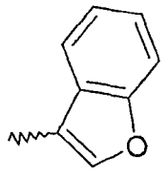
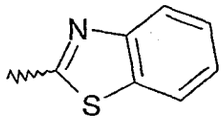
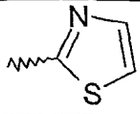
28		3	H	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	H	-
29		3	H	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	H	Oxalate (1:1)
30		3	H	H	H	H	H	-
31		3	H	H	H	H	3-Me	HCl (1:1)
32		3	H	H	H	H	3-Me	HCl (1:1)
33		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
34		3	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
35		2	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
36		3	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
37		3	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
38		3	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)

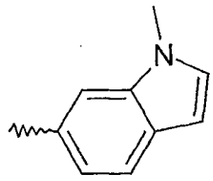
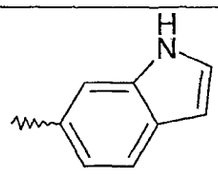
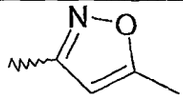
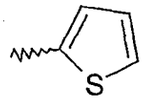
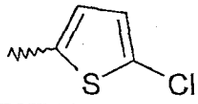
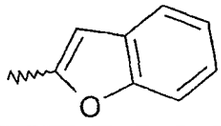
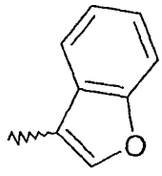
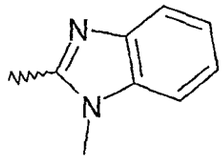
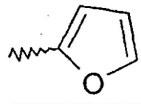
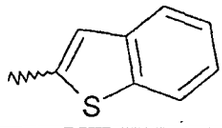
39		3	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
40		3	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
41		2	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
42		3	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
43		2	H	H	H	H	H	HCl (1 :1)
44		3	H	H	H	H	H	-
45		3	H	H	H	H	H	-
46		2	H	H	H	3-F	H	-
47		3	Me	Me	H	H	H	-
48		3	Me	Me	H	H	3-Me	-
49		3	Me	Me	H	H	H	-

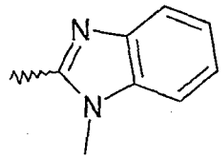
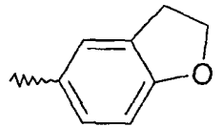
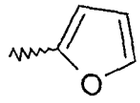
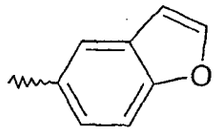
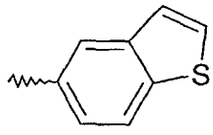
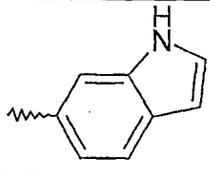
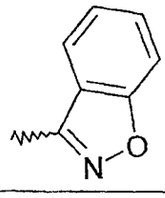
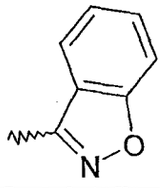
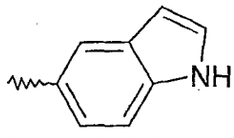
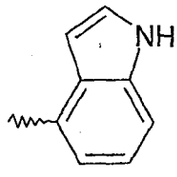
50		3	Me	Me	H	H	H	-
51		3	Me	Me	H	H	H	-
52		3	Me	Me	H	H	H	-
53		3	Me	Me	H	H	H	-
54		3	Me	Me	H	H	H	-
55		3	Me	Me	H	H	H	-
56		3	Me	Me	H	H	H	-
57		3	Me	Me	H	H	H	-
58		3	Me	Me	H	H	H	-
59		3	Me	Me	H	H	H	-
60		3	Me	Me	H	H	H	-

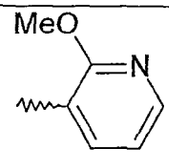
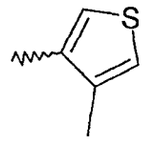
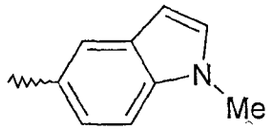
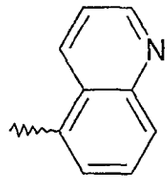
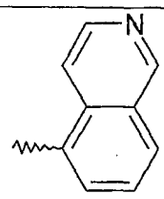
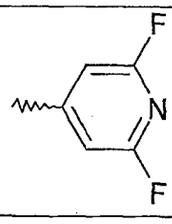
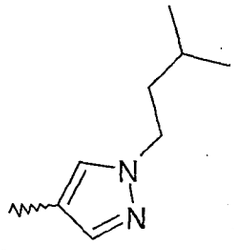
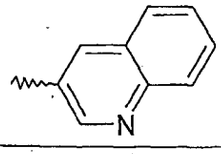
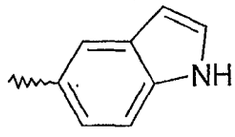
61		3	Me	Me	H	H	H	-
62		3	Me	Me	H	H	H	-
63		2	H	H	H	3-F	H	HCl (1 :1)
64		3	Me	Me	H	H	H	HCl (1 :1)
65		2	H	H	H	2,4-diF	H	HCl (1 :1)
66		2	H	H	H	3-F	H	-
67		2	H	H	H	3-F	H	-
68		2	H	H	H	3-F	H	-
69		2	H	H	H	3-F	H	-
70		2	H	H	H	3-F	H	-
71		2	H	H	H	3-F	H	-

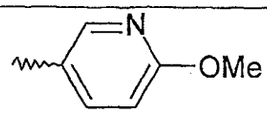
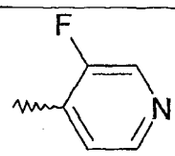
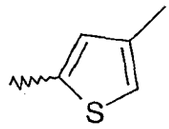
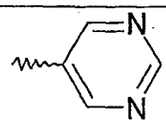
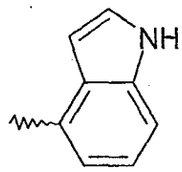
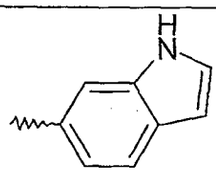
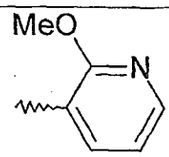
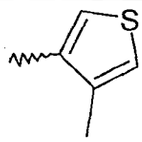
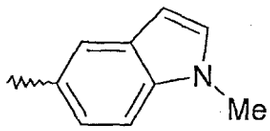
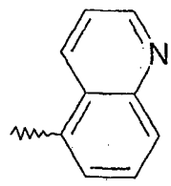
72

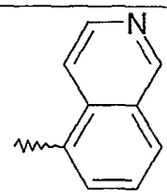
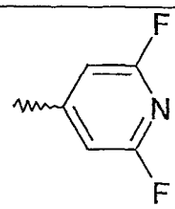
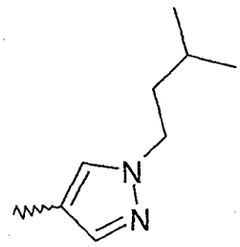
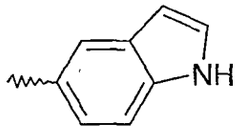
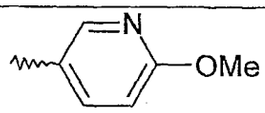
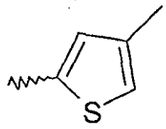
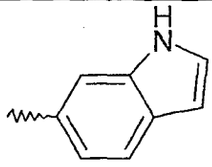
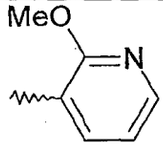
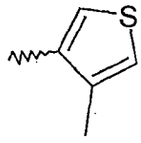
72		2	H	H	H	3-F	H	-
73		2	H	H	H	3-F	H	-
74		2	H	H	H	3-F	H	-
75		3	H	H	H	2,4-diF	3-Me	-
76		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
77		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
78		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
79		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
80		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
81		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
82		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
83		3	H	H	H	2,4-diF	H	-

84		3	H	H	Me	H	H	HCl (1 :1)
85		3	H	H	Me	H	H	HCl (1 :1)
86		3	Me	Me	H	H	H	-
87		2	H	H	H	3-F	3-Me	-
88		2	H	H	H	3-F	H	-
89		2	H	H	H	3-F	H	-
90		2	H	H	H	3-F	H	-
91		2	H	H	H	3-F	H	-
92		2	H	H	H	3-F	H	-
93		3	H	H	H	2,4-diF	H	-

94		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
95		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
96		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
97		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
98		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
99		3	H	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	H	-
100		3	Me	Me	H	H	H	-
101		2	H	H	H	3-F	H	-
102		3	Me	Me	H	H	H	-
103		3	Me	Me	H	H	H	-

104		3	Me	Me	H	H	H	-
105		3	Me	Me	H	H	H	-
106		3	Me	Me	H	H	H	-
107		3	Me	Me	H	H	H	-
108		3	Me	Me	H	H	H	-
109		3	Me	Me	H	H	H	-
110		3	Me	Me	H	H	H	-
111		3	Me	Me	H	H	H	-
112		2	H	H	H	3-F	H	-

113		2	H	H	H	3-F	H	-
114		2	H	H	H	3-F	H	-
115		2	H	H	H	3-F	H	-
116		2	H	H	H	3-F	H	-
117		2	H	H	H	3-F	H	-
118		2	H	H	H	3-F	H	-
119		2	H	H	H	3-F	H	-
120		2	H	H	H	3-F	H	-
121		2	H	H	H	3-F	H	-
122		2	H	H	H	3-F	H	-

123		2	H	H	H	3-F	H	-
124		2	H	H	H	3-F	H	-
125		2	H	H	H	3-F	H	-
126		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
127		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
128		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
129		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
130		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
131		3	H	H	H	2,4-diF	H	-

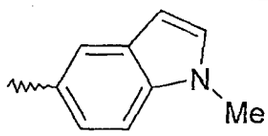
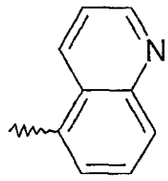
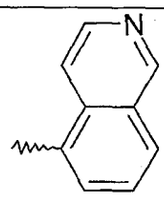
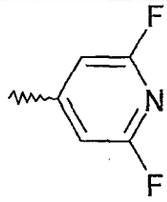
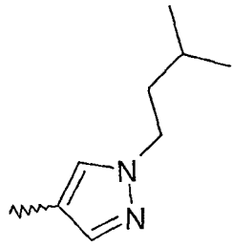
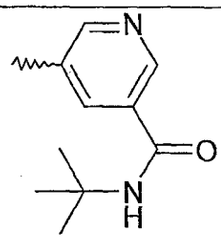
132		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
133		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
134		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
135		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
136		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
137		3	H	H	H	2,4-diF	H	-

Tableau 3

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
1	176-178	2,8 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 4H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
2	325-330	4,6 (s, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,55 (d, 2H) ; 8,85 (d, 2H) ; 9,05 (m, 2H).
3	220-222	1,3 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; de 7,85 à 8,0 (m, 2H) ; 8,05 (d, 1H) ; de 8,75 à 8,90 (m, 3H) ; 9,15 (s, 1H) ; 9,4 (s, 1H).
4	201-203	4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,55 à 7,75 (m, 4H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H).
5	279-281	4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,2 (m, 2H) ; 8,95 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 9,6 (s, 1H).
6	264-266	4,65 (s, 2H) ; 6,15 (s, 2H) ; 7,15 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,75 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H).
7	260-265	4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; de 7,85 à 8,0 (m, 2H) ; 8,05 (m, 1H) ; de 8,75 à 8,9 (m, 3H) ; 9,2 (s, 1H) ; 9,4 (s, 1H).
8	270-272	4,65 (s, 2H) ; 6,6 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m , 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; de 7,75 à 7,85 (m, 2H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 11,5 (s, 1H).
9	340-345	2,55 (m, 2H) ; 3,0 (t, 2H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75(s, 1H) ; de 7,8 à 7,9 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H).
10	277-279	1,3 (s, 9H) ; de 3,25 à 3,35 (m, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 4,9 (t, 2H) ; de 7,3 à 7,4 (m, 2H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,55 à 7,70 (m, 4H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
11	340-345	4,65 (s, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; de 7,9 à 8,0 (m, 2H) ; 8,15(d, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 12,0 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
12	205-208	4,45 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; de 7,9 à 8,0 (m, 3H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
13	239-240	3,3 (m, 2H) ; 4,6 (d, 2H) ; 4,8 (t, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 2H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,55 à 7,7 (m, 4H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
14	232-236	4,65 (s, 2H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
15	280-285	3,2 (s, 6H) ; 4,6 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,35 (m, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 9,20 (s, 1H).
16	285-290	4,65 (s, 2H) ; 6,9 (m, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 4H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 11,65 (s, 1H).
17	375-380	4,65 (s, 2H) ; 7,15 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H).
18	250-254	4,65 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,6 (m, 3H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 9,35 (s, 1H) ; 12,15 (s, 1H).
19	340-345	4,6 (s, 2H) ; 7,05 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
20	380-385	4,65 (s, 2H) ; 6,65 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; 9,3 (s, 1H) ; 12,05 (s, 1H).
21	285-287	4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,3 à 7,75 (m, 10H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,95 (t, 1H).
22	144-146	4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,15 à 7,75 (m, 11H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,9 (t, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
23	150-152	4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,75 (m, 9H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (t, 1H).
24	178-180	4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; de 7,3 à 7,5 (m, 4H) ; de 7,55 à 7,75 (m, 5H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) , 8,9 (m, 1H).
25	208-210	4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,4 (m, 2H) ; 7,45 (t, 1H) ; de 7,5 à 7,7 (m, 4H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,6 (m, 1H) ; 8,9 (m, 1H).
26	226-228	4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,7 (m, 4H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (m, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
27	162-164	4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; de 7,25 à 7,65 (m, 8H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,85 (t, 1H).
28	81-83	3,25 (s, 3H) ; 3,55 (m, 4H) ; 4,55 (s, 2H) ; de 7,2 à 7,4 (m, 4H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,68 à 7,75 (m, 6H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,95 (t, 1H).
29	126-128	3,25 (s, 3H) ; 3,55 (m, 4H) ; 4,55 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; de 7,3 à 7,7 (m, 8H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,85 (t, 1H).
30	173-175	4,6 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; de 7,5 à 7,65 (m, 6H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,85 (t, 1H).
31	279-283	2,85 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,8 (m, 2H) ; 8,9 (m, 1H) ; 8,95 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
32	255-258	3,75 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,2 (t, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 2H) ; de 7,75 à 7,9 (m, 3H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; 11,95 (s, 1H) ; 14,55 (m, 1H).
33	251-254	4,65 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 11,6 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
34	204-208	1,4 (t, 3H) ; 4,45 (q, 2H) , 4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55(t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ;8,05 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 9,25 (s, 2H).
35	290-294	4,5 (s, 2H) ; 7,4 à 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,8 (t, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,2 (m, 2H) ; 9,0 (m, 2H) ; 9,2 (s, 1H) ; 9,65 (s, 1H).
36	244-248	4,6 (s, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (m, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
37	220-224	4,6 (s, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,45 à 7,65 (m, 4H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
38	261-263	4,65 (s, 2H) ; 7,4 à 7,5 (m, 3H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 à 8,15 (m, 3H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H).
39	277-279	4,6 (s, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ;7,65 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H).
40	285-288	4,55 (s, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,55 (m, 1H) ;7,6 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,15 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H).
41	310-315	4,5 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
42	270-271	3,35 (t, 2H) ; de4,6 à 4,7 (m, 4H) ; 7,0 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H).
43	310-315	4,5 (s, 2H) ; 6,6 (s, 1H) ; 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,0 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
44	181-183	4,65 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,75 (m, 4H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
45	178-180	4,65 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (m, 4H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
46	277-279	2,5 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
47	203-204	1,55 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; de 7,4 à 7,75 (m, 8H).; 7,85 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
48	[349]	1,5 (s, 6H) ; 2,8 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,2 (d, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 4H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H).
49	[335]	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; de 7,5 à 7,55 (m, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 4H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
50	[330]	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,3 à 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,9 (t, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,65 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
51	[369]	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,15 (d, 1H) ; de 7,4 à 7,45 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,55 (m, 2H) ; de 7,6 à 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
52	[369]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; de 7,25 à 7,4 (m, 3H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 4H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) 8,95 (s, 1H).
53	[335]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,15 (d, 1H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 4H) ; de 7,6 à 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
54	[369]	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,4 à 7,45 (m, 3H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 3H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,55 (s, 2H) ; 8,98 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
55	[386]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,45 (t, 2H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
56	[385]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; de 7,35 à 7,45 (m, 3H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; de 7,85 à 7,9 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
57	[383]	1,5 (s, 6H) ; 4,35 (s, 3H) ; 5,15 (s, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).
58	[371]	1,5 (s, 6H) ; de 3,2 à 3,3 (m, 2H) ; de 4,55 à 4,6 (m, 2H) ; 5,1 (s, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; de 7,4 à 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
59	[319]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,6 (d, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,4 (t, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 2H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
60	[369]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ;.7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; de7,6 à 7,7 (d, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
61	[385]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; de 7,45 à 7,5 (m, 2H) ; de 7,55 à 7,6 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; de 7,8 à 7,85 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
62	[336]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 2H) ; de 7,65 à 7,7 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,9 (sd, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
63	330-335	4,5 (s, 2H) ; 7,4 (m, 3H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,3 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 14,0 (s, 1H).
64	190-195	1,55 (s, 6H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,6 (m, 4H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,25 (m, 2H) ; 9,05 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 14,0 (s, 1H)

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
65	350-355	4,65 (s, 2H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,05 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H) ; 13,9 (s, 1H).
66	[325]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,3 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,55 (m, 3H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
67	[320]	4,45 (s, 2H) ; 5,25 (s, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 3H) ; 7,45 (m, 2H) ;7,7 (d, 1H) ; 7,9 (t, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
68	[325]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; de 7,2 à 7,3 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
69	[376]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; de 7,45 à 7,5 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,6 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
70	[375]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,4 (m, 4H) ; de 7,45 à 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
71	[361]	3,25 (t, 2H) ; 4,45 (d, 2H) ; 4,55 (t, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
72	[359]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
73	[375]	4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
74	[326]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 2H) ; de 7,45 à 7,55 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
75	[357]	2,75 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,2 (d, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 7,65 à 7,75 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
76	[343]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 4H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
77	[338]	4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,9 (t, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,65 (d, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
78	[377]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,45 (m, 2H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
79	[377]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,2 à 7,3 (m, 2H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 4H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
80	[343]	4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H); 7,15 (d, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; de 7,6 à 7,7 (m, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
81	[377]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 3H) ; de 7,6 à 7,75 (m, 3H) ; 8,25 (m, 1H) ; 8,55 (d, 2H) ; 8,8 (s, 1H).
82	[394]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
83	[344]	4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; de 7,25 à 7,3 (m, 2H) ; de 7,4 à 7,5 (m, 2H) ; de 7,5 à 7,55 (m, 3H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
84	247-252	3,4 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; de 7,45 à 7,8 (m, 7H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,25 (m, 2H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H).
85	88-92	3,35 (s, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,55 à 7,65 (m, 3H) ; 7,75 (m, 3H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 11,6 (s, 1H).
86	205-208	1,5 (s, 6H) ; 2,5 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; 6,7 (s, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
87	[339]	2,70 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,20 (m, 1H) ; 7,32 (m, 2H) ; 7,47 (m, 3H) ; 7,58 (m, 1H) ; 7,64 (d, 1H) ; 8,50 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
88	[359]	4,43 (d, 2H) ; 5,30 (t, 1H) ; 7,18 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,46 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,68 (s, 1H).
89	[359]	4,45 (d, 2H) ; 5,30 (t, 1H) ; 7,32 (m, 5H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,72 (s, 1H).
90	[359]	4,45 (d, 2H) ; 5,32 (t, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,41 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,54 (m, 2H) ; 8,72 (s, 1H).
91	[373]	4,35 (s, 3H) ; 4,47 (d, 2H) ; 5,31 (t, 1H) ; 7,28 (m, 4H) ; 7,49 (m, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (dd 2H) ; 7,78 (d, 1H) ; 8,66 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H).
92	[309]	4,45 (d, 2H) ; 5,30 (t, 1H) ; 6,63 (s, 1H) ; 6,88 (s, 1H) ; 7,29 (m, 2H) ; 7,47 (m, 2H) ; 7,62 (d, 1H) ; 7,78 (s, 1H) ; 8,23 (s, 1H) ; 8,69 (s, 1H).
93	[393]	4,61 (d, 2H) ; 5,34 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,48 (d, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,88 (d, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 8,52 (s, 1H) ; 8,81 (s, 1H).
94	[391]	4,35 (s, 3H) ; 4,62 (d, 2H) ; 5,32 (t, 1H) ; 7,29 (m, 3H) ; 7,53 (d, 1H) ; 7,67 (m, 3H) ; 7,82 (d, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 8,94 (s, 1H).
95	[379]	3,25 (t, 2H) ; 4,58 (m, 4H) ; 5,34 (t, 1H) ; 6,83 (d, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,74 (d, 1H) ; 7,86 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H) ; 8,74 (s, 1H).
96	[327]	4,60 (d, 2H) ; 5,33 (t, 1H) ; 6,62 (s, 1H) ; 6,88 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,42 (d, 1H) ; 7,63 (m, 2H) ; 7,79 (s, 1H) ; 8,24 (s, 1H) ; 8,80 (s, 1H).
97	[377]	4,62 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,41 (d, 1H) ; 7,68 (m, 3H) ; 7,97 (d, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H).
98	[393]	4,61 (d, 2H) ; 5,34 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,43 (d, 1H) ; 7,57 (d, 1H) ; 7,64 (m, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,81 (d, 1H) ; 7,99 (d, 1H) ; 8,08 (d, 1H) ; 8,52 (d, 2H) ; 8,79 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
99	67-70	3,3 (s, 3H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,65 (m, 2H) ; 4,6 (s, 2H) ; 6,45 (m, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,5 (t, 1H) ; de 7,55 à 7,7 (m, 6H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 11,15 (s, 1H).
100	206-210	1,55 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,75 (m, 2H) ; 7,85 (m, 3H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
101	275-277	4.45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,45 à 7,6 (m, 3H) ; 7,75 à 7,9 (m, 3H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,8 (m, 2H).
102	[368]	1.5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,5 (m, 1H) ; 7,5 (m, 7H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,19 (s, 1H) ; 8,32 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
103	[368]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,4 (m, 1H) ; 7,0 (m, 1H) ; 7,05 (m, 2H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,75 (m, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; 11,0 (s, 1H).
104	[360]	1.5 (s, 6H) , 4.1 (s, 3H) , 5.1 (s, 1H) , 7.15 (m, 1 H) , 7.45 (m, 1H) , 7.55 (m, 2H) , 7.7 (s, 2H) , 7.8 (s, 1H) , 8.2 (d, 1H), 8.55 (s, 1H) , 8.6 (d, 1H) , 9.0 (s, 1H)
105	[346]	1.5 (s, 6H) , 2,5 (s, 3H) ; 5.15 (s, 1H) , 7.3 (m, 1H) , 7.45 (m, 1H) , 7.5 (m, 2H) , 7.65 (m, 2H) , 7.8 (s, 1H) , 7.9 (d, 1H) , 8.25 (s, 1H) , 8.9 (s, 1H)
106	[382]	1.5 (s, 6H) , 3.85 (s, 3H) , 5.1 (s, 1H) , 6.5 (d, 1H) , 7.35 (d, 1H) , 7.45 (m, 1H) , 7.55 (m, 3H) , 7.65 (m, 2H) , 7.8 (m, 2H) , 8.2 (s, 1H) , 8.4 (s, 1H) , 8.9 (s, 1H)
107	[380]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (m, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,8 (m, 4H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,95 (m, 1H) ; 9,0 (m, 1H) ; 9,05 (s, 1H) ; 9,35 (d, 1H).
108	[380]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,6 (m, 3H) ; 7,85 (m, 4H) ; 8,2 (m, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,8 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; 9,4 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
109	[357]	1.5 (s, 6H) , 5.1 (s, 1H) , 7.45 (t, 1H) , 7.55 (d, 1H) , 7.6 (d, 1H) , 7.7 (s, 2H) , 7.75 (m, 1H) , 7.8 (m, 2H) , 8.75 (s, 1H) , 8.95 (s, 1H)
110	[366]	0.95 (d, 6H) , 1.5 (m, 7H) , 1.7 (m, 2H) , 4.2 (t, 2H) , 5.1 (s, 1H) , 7.45 (m, 1H) , 7.55 (m, 2H) , 7.65 (m, 2H) , 7.8 (s, 1H) , 7.9 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 8.25 (s, 1H) , 8.9 (s, 1H)
111	[380]	1.5 (s, 6H) , 5.15 (s, 1H) , 7.65 (m, 8H) , 8.05 (m, 1H) , 8.1 (m, 1H) , 8.7 (s, 1H) , 8.9 (m, 1H) , 8.95 (s, 1H) , 9.95 (s, 1H)
112	[358]	4,45 (d, 2H) ; 5,30 (t, 1H) ; 6,5 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H); 11,2 (s, 1H) ; ;
113	[350]	3,9 (s, 3H) ; 4,4 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 6,9 (d, 1H,) ;7,4 (m, 3H) 7,65 (d, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,45 (s 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ;
114	[338]	4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,25 (m, 1H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,7 (m, 1H) ; 8,75 (m, 1H).
115	[339]	2,25 (s, 3H) ; 4,44 (s, 2H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
116	[321]	4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H) ; 9,18 (s, 1H) ; 9,4 (s, 2H).
117	[358]	4,45 (m, 2H) ; 5,25 (m, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 4H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 11,0 (s, 1H).
118	[358]	4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (m, 4H) ; 7,6 (m, 2H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
119	[350]	4,1 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
120	[339]	3,15 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
121	[372]	3,8 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 6,55 (d, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
122	[370]	4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 8,95 (m, 1H) ; 9,35 (m, 1H).
123	[370]	4,45 (s, 2H) ;5,3 (m, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,9 (m, 3H) ; 8,25 (m, 2H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,85 (d, 1H) ; 9,45 (s, 1H).
124	[356]	4,45 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (m, 3H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
125	[379]	0,9 (d, 6H) ; 1,5 (m, 1H) ; 1,7 (m, 2H) ; 4,2 (t, 2H) ; 4,4 (s, 2H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,25 (m, 3H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
126	[376]	4.6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 6,5 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,65 (m, 3H) ; 8.2 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
127	[368]	3,9 (s, 3H) ; 4.6 (d,2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,2 (t, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (d, 2H).
128	[389]	2,25 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,6 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
129	[376]	4.6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,65 (m, 4H) ; 8.05 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).

Ex	PF ou[M+H]	RMN Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
130	[368]	4,1 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ;7,45 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
131	[357]	2,45 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
132	[390]	3,85 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 6,5 (d, 1H) ;7,25 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
133	[388]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 9,0 (m, 1H) ; 9,35 (d, 1H).
134	[388]	4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,7 (m, 4H) ; 8,2 (m, 2H) ; 8,55 (s, 1H) ;8,6 (d, 1H) ;8,8 (d 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 9,45 (s, 1H)
135	[374]	455 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,7 (s, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,80 (d, 1H) ; 8,85 (s, 1H)
136	[397]	0,9 (d, 6H) ; 1,5 (m, 1H) ; 1,7 (m, 2H) ; 4,15 (t, 2H) ; 4,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ;
137	[437]	1,4 (s, 9H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H) ; 7,75 (d, 1H); 8,15 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,55 (m, 1H) ; 8,65 (m, 1H) ; 8,8 (m, 1H) ; 8,9 (m, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H); 9,3 (s, 1H).

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

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

L'activité des composés selon l'invention a été évaluée sur une lignée cellulaire (N2A) exprimant de manière endogène le récepteur de souris Nurr1 et transfectée de manière stable avec l'élément de réponse liant NOT (NBRE) couplé au gène rapporteur luciférase. Les EC_{50} sont comprises entre 0,01 et 10 µM. Les essais ont été réalisés selon le mode opératoire décrit ci dessous.

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

Par exemple, les composés n° 6, 7, 24, 50, 68, 79 et 86 ont montré une CE_{50} de respectivement 0,9 ; 1,6 ; 52 ; 202 ; 20 ; 5 et 71 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.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, les tauopathies (ex. la paralysie progressive supranucléaire, la démence fronto temporale, la dégénérescence corticobasale, la maladie de Pick); les traumatismes cérébraux comme l'ischémie et les traumatismes crâniens et l'épilepsie ; les maladies psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la dépendance à une substance, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité ; les maladies inflammatoires du système nerveux central comme la sclérose en plaque, encéphalite, myélite et encéphalomyélite et autres maladies inflammatoires comme les pathologies vasculaires, l'athérosclérose, les inflammations des articulations, l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde ; l'ostéoarthrite, la maladie de Crohn, colite ulcereuse; 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 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 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 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, 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 l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

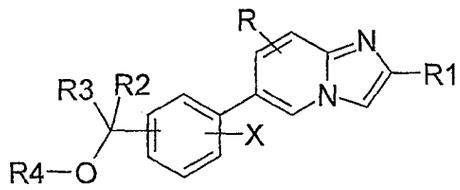
Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

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 habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

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

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1 représente :

un groupe hétéroaryle ou hétérocyclique ce groupe pouvant éventuellement être substitué 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, oxo, (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_2NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C_1-C_{10})alkyle, NRcC(O)ORe, NRcSO_2Re, 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 et R1 est lié à l'imidazo[1,2-*a*]pyridine par un carbone aromatique;

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

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine de 1 à 4 substituants identiques ou différents l'un de l'autre choisis parmi un hydrogène, un halogène, (C_1-C_{10})alkyle, halo(C_1-C_{10})alkyle, (C_1-C_{10})alcoxy ;

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

un atome d'hydrogène,

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

un groupe aryle, 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 porte 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 ;

un groupe aryle, 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, cyano, (C_1-C_{10})alkyl(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C_1-C_{10})alkyle, NRcC(O)ORe ou 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 ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_{10})alkyle, aryl(C_1-C_{10})alkylène ou aryle ;

ou Ra et Rb forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe (C_1-C_{10})alkyle, aryle ou aryl(C_1-C_{10})alkylène ;

Rc et Rd représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_{10})alkyle, aryl(C_1-C_{10})alkylène, aryle,

ou Rc et Rd forment ensemble un groupe (C_2-C_5)alkylène ;

Re représente un groupe (C_1-C_{10})alkyle, aryl(C_1-C_{10})alkylène, aryle,

ou Rc et Re forment ensemble un groupe (C_2-C_5)alkylène ;

Rf représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_{10})alcoxy, halo(C_1-C_{10})alcoxy, hydroxyle, cyano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO(C_1-C_{10})alkyle, NRcCOORe, SO_2NRaRb, NRcSO_2Re, aryl(C_1-C_{10})alkylène, aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi 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, cyano ou OCO(C_1-C_{10})alkyle,

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

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle, benzisoxazolyle, isoquinoléinyle, pyrazolyle ;

ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, oxo, NRaRb ; $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, aryle, CONRaRb ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle.

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

X représente 1 ou 2 atomes d'hydrogène ou d'halogène.

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

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle.

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

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

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

R_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;

Rf représente un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy.

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

le groupe est en position 2, 3 ou 4 du phényle qui le porte.

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle, benzisoxazolyle, isoquinoléinyle, pyrazolyle ;

ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, oxo, NRaRb ; $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, aryle, CONRaRb ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

X représente 1 ou 2 atomes d'hydrogène ou d'halogène ;

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

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

R_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;

Rf représente un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy ;

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

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrimidinyle, benzothiazolyle, benzothiophényle, benzimidazolyle, indazolyle,

benzisoxazolyle, isoquinoléinyle, pyrazolyle ;

ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, oxo, NRaRb ; $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy, aryle, CONRaRb ;

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

X représente 1 ou 2 atomes d'hydrogène ou d'halogène ;

R représente en position 3, 5, 7 ou 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine un atome d'hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

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

R_4 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, éventuellement substitué par un groupe Rf ;

Rf représente un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy ;

le groupe

étant en position 2, 3 ou 4 du phényle qui le porte ;

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

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

R_1 représente un groupe isoxazolyle, pyridinyle, thiazolyle, quinoléinyle, benzo[1,3]dioxolyle, indolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoléinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzoxazolyle, furyle, thiényle, pyrrolo[2,3-b]pyridinyle, ces groupes pouvant éventuellement être substitués par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi halogène, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle, oxo, NRaRb, aryle ;

X représente un hydrogène,

R représente un hydrogène, ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

R_2 et R_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;

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

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alkyle ;

Rf représente un groupe $(C_1\text{-}C_{10})$alcoxy ;

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

11. Composés :

- {3-[2-(5-Méthylisoxazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [3-[2-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- Chlorhydrate (2:1) de 6-(3-*tert*butoxyméthylphényl)-2-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- [3-[2-(Thiazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol
- [3-[2-(quinoléin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-]2-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-[(1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- 6-[6-(3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one et son chlorhydrate ;
- 2-(5-Bromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(3-*tert*-butoxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- 6-[6-(3-Hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]-3*H*-benzoxazol-2-one et son chlorhydrate ;
- Chlorhydrate (1:1) de [2-(2-furan-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(5-Bromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[2-(5-Chlorothién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl] phényl}méthanol et son chlorhydrate ;

- {3-[2-(6-Diméthylaminopyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(1*H*-indol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(6-Aminopyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(1*H*-indol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(2-Aminopyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl} méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(3Phénylisoxazol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [3-[2-(Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [3-[2-(Benzofuran-3-y)limidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol;
- [4-[2-(Benzofuran-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [3-[2-(Pyridin-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [4-[2-(Pyridin-2-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- [3-[2-(Thién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl]méthanol ;
- 2-(Benzofuran-2-yl)-6-[3-(2-méthoxyéthoxyméthyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- 6-[3-(2-Méthoxyéthoxyméthyl)phényl]-2-(thién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son oxalate ;
- [3-(2-Thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [3-(3-méthyl-2-thién-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ; ;
- {3-[2-(1*H*-indol-3-yl)-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;

- {3-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(2-Ethoxypyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [2-(2-Quinoléin-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(2-Chloro-pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-(2-Benzothiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-(2-Benzo[b]thiophèn-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-(2-Benzo[b]thiophèn-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- 3-(2-Benzo[b]thiophèn-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol et son chlorhydrate ;
- {2-[2-(1*H*-Indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {3-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- {2-[2-(1H-Indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [3-(2-Benzofuran-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(3-Chlorothién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(5-méthylisoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol;
- 2-{3-[2-(1H-Indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-[3-(3-Méthyl-2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;

- 2-[3-(2-Thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(5-Chlorothién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzothiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzo[*b*]thiényl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1-Méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Furan-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzo[*b*]thiényl-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Thiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol et son chlorhydrate ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol et son chlorhydrate ;
- [2-Fluoro-6-(2-thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-(2-Benzothiazol-2-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;

- [2-(2-Benzo[*b*]thiophén-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- {2-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- [2-(2-Benzofuran-5-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- [2-(2-Benzo[*b*]thiényl-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-thiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(3-méthyl-2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-thién-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-pyridin-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(5-Chlorothién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- [3-(2-Benzofuran-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-thién-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzofuran-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzothiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-thiazol-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- 6-(3-Méthoxyméthylphényl)-2-(1-méthyl-1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son chlorhydrate ;
- 2-(*1H*-Indol-6-yl)-6-(3-méthoxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine et son chlorhydrate ;
- 2-{3-[2-(5-Méthylisoxazol-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- [2-Fluoro-6-(3-méthyl-2-thiényl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {2-[2-(5-Chlorothiophén-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- [2-(2-Benzofuran-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;

- [2-(2-Benzofuran-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-furan-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzo[*b*]thiényl-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1-méthyl-*1H*-benzimidazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {3-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-furan-2-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzofuran-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- [3-(2-Benzo[*b*]thiényl-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2,6-difluorophényl]méthanol ;
- 2-(*1H*-Indol-6-yl)-6-[3-[2-(méthoxyéthyl)oxyméthyl]phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine ;
- 2-[3-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- [2-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-6-fluorophényl]méthanol ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2-Méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(4-Méthylthién-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1-Méthyl-1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Quinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Isoquinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2,6-Difluoropyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}-propan-2-ol ;

- 2-(3-{2-[1-(3-Méthylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phényl)propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Quinolin-3-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]propan-2-ol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(6-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol
- {2-Fluoro-6-[2-(3-fluoropyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-méthylthién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-pyrimidin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-méthylthién-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-quinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-isoquinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {2-[2-(2,6-Difluoropyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-6-fluorophényl}méthanol ;
- (2-Fluoro-6-{2-[1-(3-méthylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phenyl)méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(6-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthylthién-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-

yl]phényl}méthanol ;

- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indol-6-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-méthylthién-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]phényl}méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-quinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-isoquinolin-5-ylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)phényl]méthanol ;
- {3-[2-(2,6-Difluoropyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2,6-difluorophényl}méthanol ;
- (2,6-Difluoro-3-{2-[1-(3-méthylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}phényl)méthanol ;
- *N-tert*-Butyl-5-[6-(2,4-difluoro-3-hydroxyméthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]nicotinamide.

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

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

14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies neurodégénératives.

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des traumatismes cérébraux et de l'épilepsie.

16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies psychiatriques.

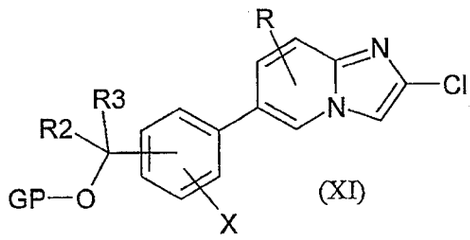
17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies inflammatoires.

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de l'ostéoporose et les cancers.

19. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, des tauopathies, de la sclérose en plaque.

20. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 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.

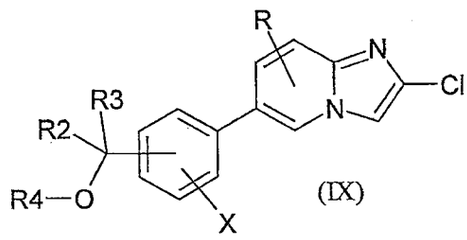
21. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1,par réaction de composés de formule (XI)



(XI)

dans laquelle R, X, R3 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1 et GP est un groupement protection de la fonction hydroxyle, avec R1-W avec R1 est tel que défini dans la revendication 1 et W est un dérivé de bore ou d'étain puis le produit obtenu est déprotégé.

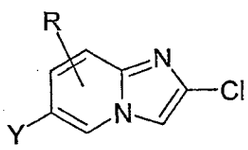
22. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, par réaction de composés de formule (IX)



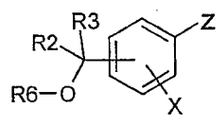
(IX)

dans laquelle R, X, R3, R4 et R2 sont tels que définis dans la revendication 1 avec R1-W avec R1 est tel que défini dans la revendication 1 et W est un dérivé de bore ou d'étain.

23. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, par réaction de composés de formule (VIII)



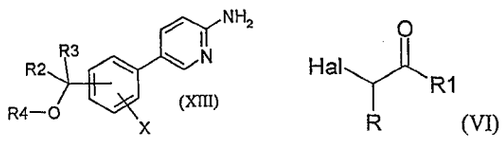
(VIII)



(VII)

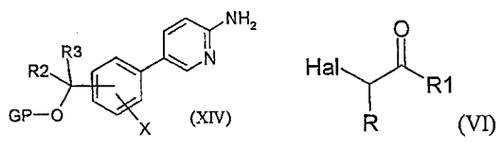
dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente un dérivé de bore avec un composé de formule (VII) dans laquelle R6 représente R4 et R2, R3, R4 et X sont tel que défini dans la revendication 1 et Z est un halogène

24. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, par réaction de composés de formule (XIII)



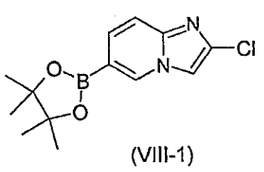
dans laquelle R2, R3, R4 et X sont tel que défini dans la revendication 1 avec un composé de formule (VI) R1, R sont tel que défini dans la revendication 1 et Hal est un halogène.

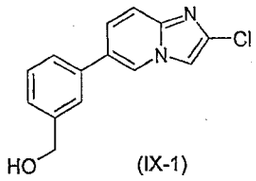
25. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, par réaction de composés de formule (XIV)

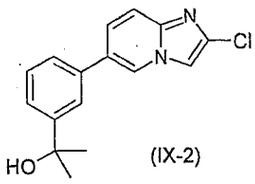


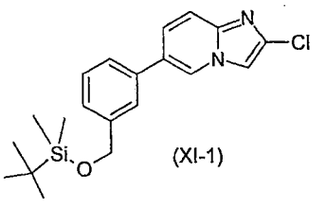
dans laquelle R2, R3, R4 et X sont tel que défini dans la revendication 1 et GP est un groupement protection de l'a fonction hydroxyle avec un composé de formule (VI) R1, R sont tel que défini dans la revendication 1 et Hal est un halogène puis le produit obtenu est déprotégé.

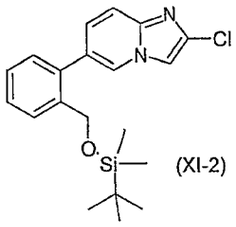
26. Composés intermédiaires

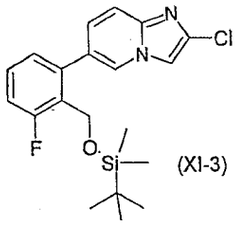

(VIII-1)

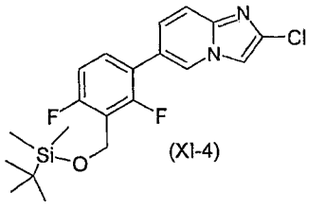

(IX-1)

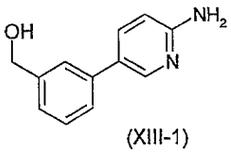

(IX-2)

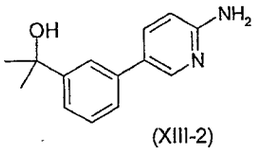

(XI-1)

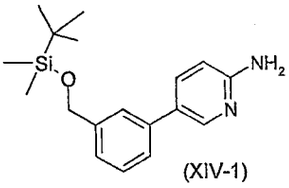

(XI-2)

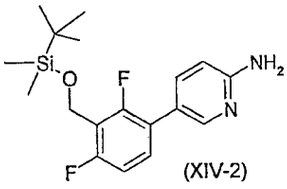

(XI-3)

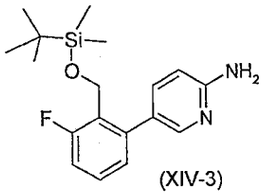

(XI-4)


(XIII-1)


(XIII-2)


(XIV-1)


(XIV-2)


(XIV-3)

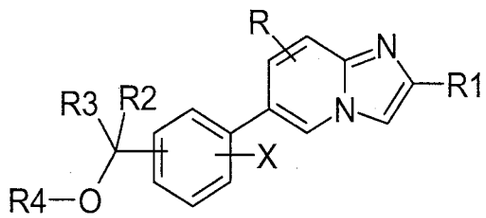
27. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 21 à 25 où les composés de formules générales (VIII), (IX), (XI), (XIII) et (XIV) sont les composés de formules générales (VIII-1), (IX-1), (IX-2), (XI-1), (XI-2), (XI-3), (XI-4), (XIII-1), (XIII-2), (XIV-1), (XIV-2) et (XIV-3).

12

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

La presente invención se refiere a derivados polisustituidos de 2-heteroaril-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) :



(I)

en la que:

R_1 representa :

un grupo heteroarilo o heterocíclico, pudiendo estar opcionalmente sustituido con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo (C_1-C_{10}), halo-alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), halo-alcoxi (C_1-C_{10}), tioalquilo (C_1-C_{10}), -S(O)-alquilo (C_1-C_{10}), -S(O)$_2$-alquilo (C_1-C_{10}), hidroxilo, oxo, ciano, nitro, hidroxi-alquileno (C_1-C_{10}), NRaRb-alquileno (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10})-alquileno (C_1-C_{10})-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO_2NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo (C_1-C_{10}), NRcC(O)ORe, NRcSO_2Re, aril-alquileno (C_1-C_{10}), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_{10}), halo-alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), halo-alcoxi (C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo (C_1-C_{10}) y R1 está unido a la imidazo[1,2-*a*]piridina por un carbono aromático ;

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

R representa en la posición 3, 5, 7 u 8 de la imidazo[1,2-*a*]piridina de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno de otro, elegidos entre un hidrógeno, un halógeno,

113

alquilo (C_1-C_{10}), halo-alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10});

R_2 y R_3 representan, independientemente uno de otro,

un átomo de hidrógeno,

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

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 ;

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

R_4 representa :

un átomo de hidrógeno,

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

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}), haloalcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

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

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

Re representa un grupo alquilo (C_1-C_{10}), aril-alquileno (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, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCOalquilo(C_1-C_{10}), NRcCOORe, SO_2NRaRb, NRcSO_2Re, arilalquileno(C_1-C_{10}), arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo

114

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 OCOalquilo(C_1-C_{10});
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 asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.
Estas sales se pueden preparar con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o 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 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 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 alquileno: un grupo alquilo divalente
- 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 CF_3, $CH2CF_3$, CHF2, CCl_3.
- un grupo haloalcoxi: un radical –O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y está sustituido con uno o varios átomos de halógeno idénticos o diferentes. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos OCF3, OCHF2, $OCCl_3$.

115

- 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 grupos 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, se pueden citar : pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina, tieno-tiofeno, furo-furano, tieno-furano, furo-pirrol, tieno-pirrol, pirrolo-pirrol, pirrolo-isoxazol, furo-isoxazol, tieno-isoxazol, isoxazolo-isoxazol, pirrolo-oxazol, furo-oxazol, tieno-oxazol, oxazolo-isoxazol, oxazolo-oxazol, pirrolo-isotiazol, furo-isotiazol, tieno-isotiazol, isotiazolo-isoxazol, isotiazolo-oxazol, isotiazolo-isotiazol, pirrolo-tiazol, furo-tiazol, tieno-tiazol, tiazolo-oxazol, tiazolo-isoxazol, tiazolo-isotiazol, tiazolo-tiazol, pirrolo-pirazol, furo-pirazol, tieno-pirazol, pirazolo-isoxazol, pirazolo-oxazol, pirazolo-isotiazol, pirazolo-tiazol, pirazolo-pirazol, pirrolo-imidazol, furo-imidazol, tieno-imidazol, imidazo-isoxazol, imidazo-oxazol, imidazo-isotiazol, imidazo-tiazol, imidazo-pirazol, imidazo-imidazol, pirrolo-oxadiazol, furo-oxadiazol, tieno-oxadiazol, pirazolo-oxadiazol, imidazo-oxadiazol, furo-tiadiazol, tieno-tiadiazol, pirrolo-tiadiazol, imidazo-tiadiazol, pirazolo-tiadiazol, tieno-triazol, pirrolo-triazol, furo-triazol, oxazolo-triazol, isoxazolo-triazol, tiazolo-triazol, isotiazolo-triazol, pirazolo-triazol, imidazo-triazol, indol, isoindol, bencimidazol, indazol, indolicina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, pirrolopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, triazolopiridina, tetrazolopiridina, pirrolopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, pirrolopiracina, imidazopiracina, pirazolopiracina, triazolopiracina, pirrolopiridacina, imidazopiridacina, pirazolopiridacina, triazolopiridacina, pirrolotriacina, imidazotriacina, pirazolotriacina, furopiridina, furopirimidina, furopiracina, furopiridacina, furotriacina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopiracina, oxazolopiridacina, isoxazolopiridina, isoxazolopirimidina, isoxazolopiracina, isoxazolopiridacina, oxadiazolopiridina, benzoxazol, benzoisoxazol, benzoxadiazol, tienopiridina, tienopirimidina, tienopiracina, tienopiridacina, tienotriacina, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopiracina, tiazolopiridacina, isotiazolopiridina, isotiazolopirimidina, isotiazolopiracina, isotiazolopiridacina, tiadiazolopiridina, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, quinoleína, isoquinoleína, cinolina, ftalacina, quinoxalina, quinazolina,

naftiridina, benzotriacina, piridopirimidina, piridopiracina, piridopiridacina, piridotriacina, pirimidopirimidina, pirimidopiracina, pirimidopiridacina, piracinopiracina, piracinopiridacina, piridacinopiridacina.

- un grupo heterocíclico : un grupo bicíclico de 9 a 10 átomos que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, en el que un ciclo es aromático y el otro ciclo está saturado o parcialmente saturado, conteniendo cada uno de los ciclos 2 heteroátomos como máximo. Como ejemplos de grupos bicíclicos, se pueden citar : benzodioxol, benzoxatiol, benzopirano, benzotiopirano, benzoxacina, benzotiacina, benzodioxina, benzotioxina, dioxolo-piridina, oxatiolo-piridina, pirano-piridina, tiopirano-piridina, oxacino-piridina, tiacino-piridina, dioxino-piridina, tioxino-piridina, dioxolo-pirimidina, oxatiolo-pirimidina, pirano-pirimidina, tiopirano-pirimidina, oxacino-pirimidina, tiacino-pirimidina, dioxino-pirimidina, tioxino-pirimidina, dioxolo-piracina, oxatiolo-piracina, pirano-piracina, tiopirano-piracina, oxacino-piracina, tiacino-piracina, dioxino-piracina, tioxino-piracina, dioxolo-piridacina, oxatiolo-piridacina, pirano-piridacina, tiopirano-piridacina, oxacino-piridacina, tiacino-piridacina, dioxino-piridacina, tioxino-piridacina, indol, isoindol, bencimidazol, indazol, indolicina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno pirrolopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, pirrolopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, pirrolopiracina, imidazopiracina, pirazolopiracina, pirrolopiridacina, imidazopiridacina, pirazolopiridacina, furopiridina, furopirimidina, furopiracina, furopiridacina, oxazolopiridina, oxazolopirimidina, oxazolopiracina, oxazolopiridacina, isoxazolopiridina, isoxazolopirimidina, isoxazolopiracina, isoxazolopiridacina, benzoxazol, benzoisoxazol, benzoxadiazol, tienopiridina, tienopirimidina, tienopiracina, tienopiridacina, tiazolopiridina, tiazolopirimidina, tiazolopiracina, tiazolopiridacina, isotiazolopiridina, isotiazolopirimidina, isotiazolopiracina, isotiazolopiridacina, benzotiazol, benzoisotiazol, quinoleína, isoquinoleína, cinolina, ftalacina, quinoxalina, quinazolina, naftiridina, piridopirimidina, piridopiracina, piridopiridacina, pirimidopirimidina, pirimidopiracina, pirimidopiridacina, piracinopiracina, piracinopiridacina, piridacinopiridacina, estando uno de los ciclos de estos grupos bicíclicos bajo forma saturada o parcialmente saturada, por ejemplo dihidrobenzofurano, tetrahidroquinoleína, dihidrobenzoxazol, benzodioxol.
- un carbono aromático : un carbono que está incluído en un ciclo aromático
- pudiendo estar los átomos de azufre y de nitrógeno en estado oxidado (N-óxido, sulfóxido, sulfona)

117

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

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ;

pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), oxo, NRaRb; alcoxi(C_1-C_{10}), arilo, CONRaRb ;

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

siendo los demás sustituyentes tal 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 :

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ;

pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, metilo, oxo, NRaRb ; metoxi, etoxi, fenilo, isopentilo, $CONHC(CH_3)_3$;

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

X representa 1 o 2 átomos de hidrógeno o de halógeno ;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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 o 2 átomos de hidrógeno o de flúor ;

118

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) ;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R2 y R3 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-$C1_0$);

siendo los demás sustituyentes tal 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_2 y R_3 representan, independiente uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}), opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

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

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

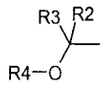
Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un décimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

119

R_4 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo elegido entre los grupos metilo, butilo, metoxi-etilo ;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

el grupo  está en posición 2, 3 o 4 del fenilo al que está unido ;

siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

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

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ;

pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), oxo, NRaRb ; alcoxi(C_1-C_{10}), arilo, CONRaRb ;

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

X representa 1 o 2 átomos de hidrógeno o de halógeno ;

R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) ;

R2 y R3 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-$C1_0$);

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}), opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

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

en forma 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 :

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo,

indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ; pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, metilo, oxo, NRaRb ; etoxi, fenilo, isopentilo, $CONHC(CH_3)_3$, metoxi ;

Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

X representa 1 o 2 átomos de hidrógeno o de flúor ;

R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo;

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

R_4 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo elegido entre los grupos metilo, butilo, metoxi-etilo ;

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

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

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ; pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), oxo, NRaRb; alcoxi(C_1-C_{10}), arilo, CONRaRb ;

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

X representa 1 o 2 átomos de hidrógeno o de halógeno ;

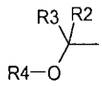
R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) ;

R2 y R3 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-$C1_0$);

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}), opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

1201

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

estando el grupo  en posicion 2, 3 o 4 del fenilo al que está unido ;

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

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

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofurilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ;

pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, metilo, oxo, NRaRb ; etoxi, fenilo, isopentilo, $CONHC(CH_3)_3$, metoxi ;

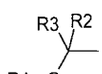
Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

X representa 1 o 2 átomos de hidrógeno o de flúor ;

R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo;

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

R_4 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo elegido entre los grupos metilo, butilo, metoxi-etilo ;

estando el grupo  en posicion 2, 3 o 4 del fenilo al que está unido ;

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

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

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), oxo, NRaRb, arilo ;

X representa un hidrógeno,

R representa un hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) ;

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

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_{10}), estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

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

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

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-(5-metilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [3-[2-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- Hidrocloruro (2:1) de 6-(3-*terc*-butoximetilfenil)-2-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- [3-[2-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol
- [3-[2-(quinolein-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- [3-]2-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-[(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- 6-[6-(3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolein-2-ona y su hidrocloruro ;
- 2-(5-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(3-*terc*-butoximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- 6-[6-(3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-3*H*-benzoxazol-2-ona y su hidrocloruro ;
- Hidrocloruro (1:1) de [2-(2-furan-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(5-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-

123

il]fenil}metanol ;

- {3-[2-(5-clorotien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il] fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(6-dimetilaminopiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1*H*-indol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(6-aminopiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1*H*-indol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(2-aminopiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(3-fenilisoxazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [3-[2-(Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [3-[2-(Benzofuran-3-il)limidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol;
- [4-[2-(Benzofuran-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [3-[2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [4-[2-(piridin-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [3-[2-(tien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- 2-(Benzofuran-2-il)-6-[3-(2-metoxietoximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- 6-[3-(2-metoxietoximetil)fenil]-2-(tien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina y su oxalato ;
- [3-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- Hidrocloruro (1:1) de [3-(3-metil-2-tien-2-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(1*H*-indol-3-il)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;

124

- {3-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(2-Etoxipirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- [2-(2-quinolein-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(2-Cloro-piridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- [3-(2-Benzotiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- [3-(2-Benzo[b]tiofen-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- [3-(2-Benzo[b]tiofen-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- 3-(2-Benzo[b]tiofen-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- {2-[2-(1*H*-Indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {2-[2-(1H-Indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- [3-(2-Benzofuran-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(3-Clorotien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(5-metilisoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol;
- 2-{3-[2-(1H-Indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-[3-(3-metil-2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-piridin-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(5-Clorotien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;

R5

- 2-[3-(2-Benzofuran-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzotiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzo[*b*]tienil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Furan-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzo[*b*]tienil-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-tiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol y su hidrocloruro ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- [2-Fluoro-6-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-piridin-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-(2-Benzotiazol-2-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- [2-(2-Benzo[*b*]tiofen-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- {2-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- [2-(2-Benzofuran-5-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- [2-(2-Benzo[*b*]tienil-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-tiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

- [2,6-Difluoro-3-(3-metil-2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-piridin-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(5-Clorotien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- [3-(2-Benzofuran-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [3-(2-Benzofuran-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- [3-(2-Benzotiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-tiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- 6-(3-metoximetilfenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridina y su hidrocloruro ;
- 2-(*1H*-Indol-6-il)-6-(3-metoximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridina y su hidrocloruro ;
- 2-{3-[2-(5-metilisoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- [2-Fluoro-6-(3-metil-2-tienil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {2-[2-(5-Clorotiofén-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- [2-(2-Benzofuran-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- [2-(2-Benzofuran-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-furan-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [3-(2-Benzo[*b*]tienil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1-metil-*1H*-bencimidazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {3-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-furan-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;

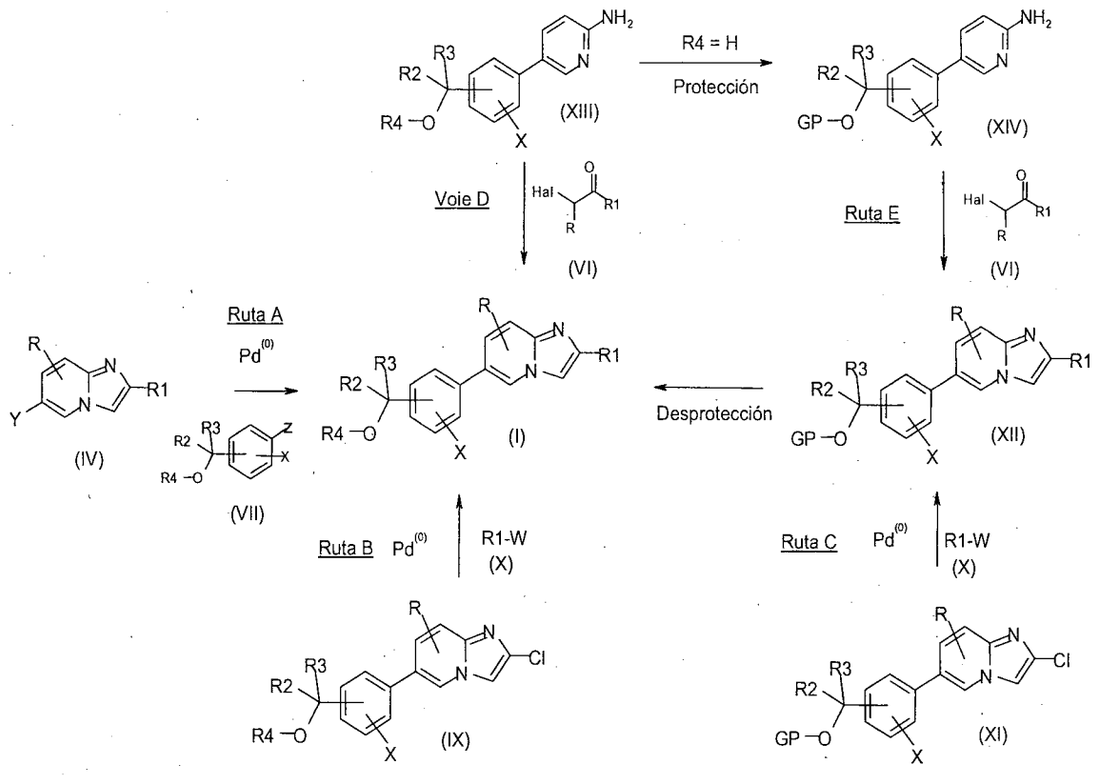
- [3-(2-Benzofuran-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- [3-(2-Benzo[*b*]tienyl-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- 2-(*1H*-Indol-6-il)-6-[3-[2-(metoxietil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- 2-[3-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- [2-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(4-metiltien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Quinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Isoquinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2,6-Difluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}-propan-2-ol ;
- 2-(3-{2-[1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Quinolin-3-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {2-Fluoro-6-[2-(3-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metiltien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-pirimidin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metiltien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;

128

- {2-Fluoro-6-[2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-quinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-isoquinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {2-[2-(2,6-Difluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- (2-Fluoro-6-{2-[1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}phenyl)metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metiltien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metiltien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-quinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-isoquinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(2,6-Difluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- (2,6-Difluoro-3-{2-[1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)metanol ;
- *N-terc*-butil-5-[6-(2,4-difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]nicotinamida ;

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

129



Esquema 1

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

Alternativamente, se pueden preparar los compuestos de la invención según el esquema 1 (ruta B) mediante una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una 2-cloroimidazopiridina de la fórmula general (IX), en la que R, R2, R3, R4 y X se definen como anteriormente y un derivado de la fórmula general (X), en la que R1 se define como anteriormente y W representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de la fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por S. Buchwald en J.A.C.S. 2005, 127, 4685.

Según el esquema 1 (ruta C), los derivados de fórmula genera (XI), en la que R, R2; R3 y X

V30

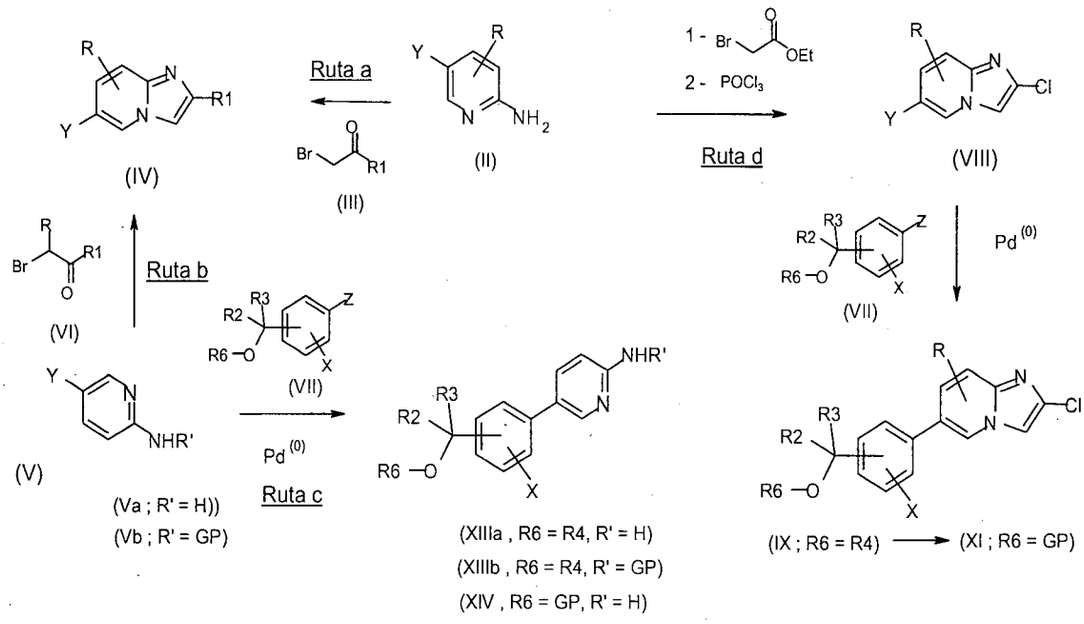
se definen como anteriormente y PG representa un grupo protector de función hidroxilo, tal como se describe por ejemplo en T. Greene en *« Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience)* pueden someterse a una reacción de acoplamiento, catalziada por un metal tal como paladio, con un derivado de fórmula general (X), en la que R1 se define como anteriormente y W representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (XII), por ejemplo según el método descrito por S. Buchwald en J.A.C.S. 2005, 127, 4685. Finalmente, los compuestos de fórmula general (XII) pueden someterse a una reacción de desprotección, tal como describe por ejemplo T. Greene en *« Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience)*, o mediante cualquier otro método conocido por el experto en la materia para obtener los compuestos de fórmula general (I).

Alternativamente, se pueden preparar los compuestos de la invención siguiendo el esquema 1 (ruta D) por una reacción de condensación entre una aminopiridina de fórmula general (XIII), en la que R2, R3, R4 y X se definen como anteriormente, no siendo R4 un átomo de hidrógeno y una halógenocetona de fórmula general (VI), en la que R y R1 se definen como anteriormente para obtener los copmuestos de fórmula general (I) para los que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina.

Cuando R4 representa un átomo de hidrógeno, los compuestos de fórmula general (XII) pueden transformarse según el esquema 1 (ruta E) en derivados de fórmula general (XIV), en la que R2, R3 y X se definen tal como anteriormente y PG representa un grupo protector de función hidroxilo, tal como describe por ejemplo T. Greene en *« Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience)*, por ejemplo un grupo terbutildimetilsilil, o por cualquier método conocido por el experto en la materia. Los compuestos de fórmula general (XIV) pueden condensarse con una halógenocetona de fórmua general (VI), en la que R y R1 se definen como anteriormente, para obtener los copmuestos de fórmula general (XII), para los que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina. Finalmente, los compuestos de fórmula general (XII) pueden someterse a una reacción de desprotección, tal como describe por ejemplo T. Greene en *« Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience)*, o mediante cualquier otro método conocido por el experto en la materia para obtener los compuestos de fórmula general (I).

Según la invención, se pueden preparar los intermedios del os compuestos de la fórmula general (I) según los procedimientos descritos en el esquema 2.

137



Esquema 2

Según el esquema 2, los compuestos de fórmula general (IV) pueden obtenerse por condensación entre una aminopiridina de fórmula general (II), en la que R se define como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y una halógenocetona de fórmula general (III), en la que R1 se define como anteriormente, por ejemplo según los métodos descritos por L. Cai en J. Med. Chem. *2007, 50, 4746*, para obtener los compuestos de fórmula general (IV), para los que R está en posición 5, 7 u 8 del núcleo imidazopiridina.

Alternativamente, según el esquema 2 (ruta b), se pueden preparar los compuestos de fórmula general (IV) por condensación entre una aminopiridina de fórmula general (V), en la que Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y una halógenocetona de fórmula general (VI), en la que R y R1 se definen como anteriormente para obtener los compuestos de fórmula general (IV) para los que R está en posición 3 del núcleo imidazopiridina.

Según el esquema 2 (ruta c), los compuestos de fórmula general (XIIIa), (XIIIb) o (XIV) puedne obtenerse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como paladio, entre une aminopiridina de fórmula general (Va) o (Vb) protegida por un grupo protector R' en la que Y representa un átomo de halógeno o un derivados de boro y un derivado de fórmula general (VII), en la que R2, R3 y X se definen como anteriormente, R6 representa R4 (compuestos XIIIa y XIIIb) o un grupo protector de la función hidroxilo PG (compuestos XIV) y Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un halógeno o un halógeno si Y representa un derivado de boro.

132

Según el esquema 2 (ruta d), los compuestos de fórmula general (VIII) pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula general (II), por ejemplo según el método descrito por C. Townsend en *Syn. Commun.* 1997, 27, 1763-1765. Los compuestos de fórmula general (IX) o (XI) en la que R, R2, R3 y X se definen como anteriormente y R6 representa un grupo R4 (compuestos IX) o un grupo protector PG (compuestos XI), pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento, catalziada por un metal tal como paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (VIII), en la que R se define como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y un derivado de fórmula general (VII), en la que R2, R3 y X se definen como anteriormente, R6 representa un grupo R4 o un grupo protector PG y Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno o un halogène si Y representa un derivado de boro, por ejemplo según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

De una forma general, los intermedios citados pueden ser sometidos, si se desea y si es necesario, a todas las reacciones de protección / desprotección conocidas por los expertos en la técnica antes y / o después de todas las reacciones descritas en los esquemas anteriores.

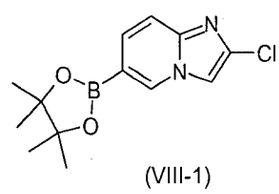
Los productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a cualquiera de las reacciones conocidas por el experto en la técnica, en cualquier orden, para ser transformados en otros productos de fórmula (I),

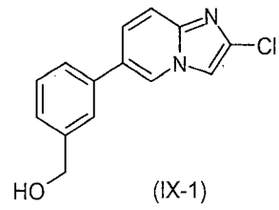
Como ejemplos de reacciones, se pueden citar : las reacciones de esterificación o de amidificación de la función ácido, reacciones de carbamoilación, reacciones de hidrólisis de la función éster, reacciones de transformación de la función hidroxilo en función alcoxi, reacciones de acoplamiento catalizadas 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.

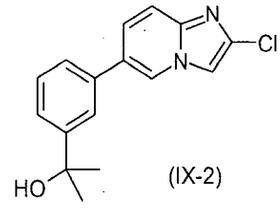
En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, se encuentran disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en la misma, o que son conocidos por el experto en la técnica.

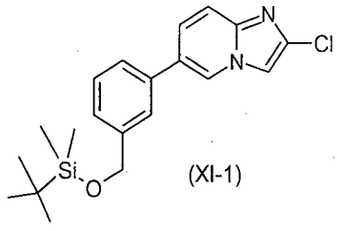
133

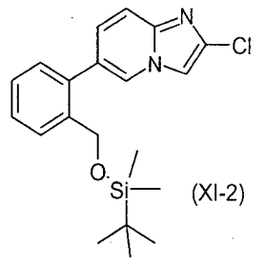
La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (VIII-1), (IX-1), (IX-2), (XI-1), (XI-2), (XI-3), (XI-4), (XIII-1), (XIII-2), (XIV-1), (XIV-2) y (XIV-3). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de la fórmula (I).

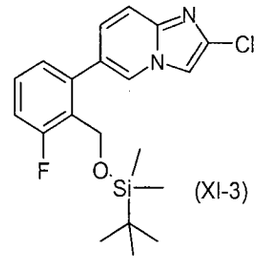

(VIII-1)

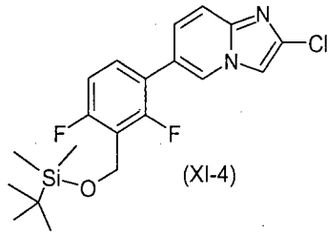

(IX-1)

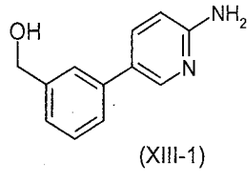

(IX-2)

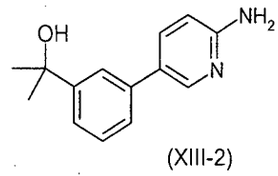

(XI-1)

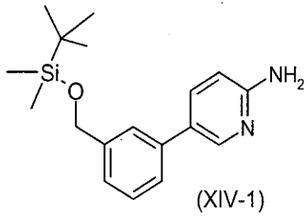

(XI-2)

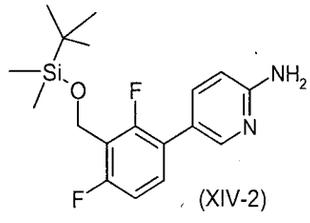

(XI-3)

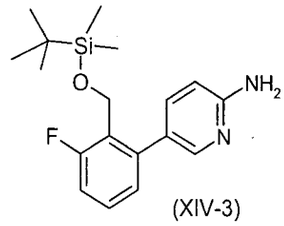

(XI-4)


(XIII-1)


(XIII-2)


(XIV-1)


(XIV-2)


(XIV-3)

El compuesto de la fórmula (VIII-1) se puede preparar, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el ejemplo N° 3. En una primera etapa, se puede efectuar una condensación entre una aminopiridina sustituida con un derivado de boro tal como, por ejemplo, la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina y el 2-bromoacetato de etilo. En una segunda etapa, se somete el compuesto a una reacción de ciclación y de cloración en presencia de un agente clorante tal como el oxicloruro de fósforo, que lleva al compuesto (VIII-1).

El compuesto de fórmula (IX-1) puede prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como paladio, entre la 6-bromo-2cloroimida[1,2-*a*]piridina y el ácido acide 3-(hidroximetil)fenilborónico, tal como se describe en el ejemplo N°2.

El compuesto de fórmula (IX-2) puede prepararse por una reacción de acoplamiento,

134

catalizada por un metal, tal como paladio, entre el compuesto de fórmula (VIII-1) y 2-(3-bromofenil)propan-2-ol, tal como se describe en el ejemplo N°7

El compuesto de fórmula (XI-1) puede prepararse por acción del terc-butilclorodimetilsilano sobre el compuesto de fórmula (IX-1) en presencia de una base tal como imidazol y en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tal como se describe en el ejemplo N°4.

El compuesto de fórmula (XI-2) puede prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como paladio, entre (2-bromobenciloxi)*terc*-butildimetilsilano y el compuesto de fórmula (VIII-1), tal como se describe en el ejemplo N° 3.

El compuesto de fórmula (XI-3) puede prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como paladio, entre (2-bromo-6-fluorobenciloxi)*terc*-butildimetilsilano y el compuesto de fórmula (VIII-1), tal como se describe en el ejemplo N° 13.

El compuesto de fórmula (XI-4) puede prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como paladio, entre (3-bromo-2,6-fluorobenciloxi)*terc*-butildimetilsilano y el compuesto de fórmula (VIII-1), tal como se describe en el ejemplo N° 14.

El compuesto de fórmula (XIII-1) puede prepararse por una reacción de acoplamiento catalizada por un metal, tal como paladio, entre la 5-bromo-2-aminopiridina y un derivado de ácido borónico, por ejemplo el ácido 3-(hidroximetill)fenilborónico, tal como se describe en el ejemplo N°6.

El compuesto de fórmula (XIII-2) puede prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como paladio, entre la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2,-dioxoborolan-2-il)piridin-2-ilamina y 2-(3-bromofenil)propan-2-ol, tal como se describe en el ejemplo N°8.

El compuesto de fórmula (XIV-1) puede prepararse por acción de (*terc*-1-butilclorodimetil)silano sobre el compuesto de fórmula (XIII-1) en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como imidazol, tal como se describe en el ejemplo N°6.

El compuesto de fórmula (XIII-2) puede prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como paladio, entre la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2,-dioxoborolan-2-il)piridin-2-ilamina y 3-(terc-butiksimetilsililoximetil)-2,4-difluorobromobenceno, tal como se describe en el ejemplo N°10.

El compuesto de fórmula (XIII-3) puede prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como paladio, entre la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2,-dioxoborolan-2-il)piridin-2-ilamina y 2-(terc-butilsimetilsililoximetil)-3-fluorobromobenceno, tal como se describe en el ejemplo N°9.

135

Los compuestos de fórmulas (VIII-1), (IX-1), (XI-1), (XI-2), (XIII-1) y (XIV-1) se han preparado en forma de polvo o de aceite, en forma de base o de sal. La tabla 1 reúne algunos datos fisicoquímicos de estos intermedios.

Tabla 1

N°	R.M.N. ^{1}H (DMSO-d6, δ ppm) ; M+H ; PF
(VIII-1)	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.
(IX-1)	4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,75 (m, 6H); 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; M+H = 259.
(IX-2)	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
(XI-1)	0,10 (s, 6H) ; 0,92 (s, 9H) ; 4,79 (s, 2H) ; 7,37 (d, 1H); de 7,55 a 7,67 (m, 5H); 8,05 (s, 1H) ; 8,84 (t, 1H); M+H = 373; PF = 120 - 123 °C.
(XI-2)	($CDCl_3$) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,15 a 7,55 (m, 7H); 8,15 (s, 1H); M+H = 373.
(XI-3)	(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.
(XI-4)	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.
(XIII-1)	4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); de 7,3 a 7,55 (m, 3H); 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H); M+H = 201
(XIII-2)	1,45 (s, 6H) ; 5,0 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H); 6,55 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,4 (m, 3H); 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H). M+H = 229
(XIV-1)	0,09 (s, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,02 (m, 2H); 6,52 (dd, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,66 (dd, 1H); 8,21 (d, 1H). M+H = 315; PF = 82 – 84 °C
(XIV-2)	0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (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
(XIV-3)	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

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 de los ejemplos se refieren a los que se dan en la tabla que sigue, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos

según la invención.

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

Ejemplo 1 : Hidrocloruro (2:1) de 6-(3-*terc*-butoximetilfenil)-2-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*] piridina (compuesto 3 de la tabla)

1.1 *N*-[5-(3-*terc*-butoximetilfenil)piridin-2-il]acetamida

Bajo una corriente de argón, 1,0 g de *N*-(5-bromopiridin-2-il)acetamida, 967 mg de ácido 3-(*terc*-butoximetil)fenilborónico y 269 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio se colocan en un matraz que contiene 30 ml de dimetoxieano y 15 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio previamente desgasificado. Se calienta a 90°C durante 15 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y diclorometano, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el filtrado se concentra a presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. El sólido obtenido se tritura con éter dietílico, se recoge por filtración, después se seca. Se obtienen 1,0 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 1,4 (s, 9H) ; 2,3 (s, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 3H); 7,6 (s, 1H) ; 8,05 (m, 1H) ; de 8,2 a 8,4 (m, 2H); 8,55 (m, 1H). M+H = 299.

1.2 5-(3-*terc*-butoximetilfenil)piridin-2-ilamina

559 mg de hidróxido de sodio en 2 ml de etanol y 2 ml de agua se colocan en un matraz que contiene 695 mg de *N*-[5-(3-*terc*-butoximetilfenil)piridin-2-il]acetamida. Se le añade 1 ml de agua y 1 ml de etanol y se calienta la mezcla a reflujo del disolvente durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y diclorometano, después la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 487 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 1,25 (s, 9H); 4,45 (s, 2H); 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H) ; 7,25 (d, 1H); 7,35 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,25 (s, 1H). M+H = 257.

1.3 6-(3-*terc*-butoximetilfenil)-2-piridin-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridina

Se colocan en un matraz 487 mg de 5-(3-*terc*-butoximetilfenil)piridin-2-ilamina (obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 1.2), 380 mg de 2-bromo-1-piridin-3-iletanona en 15 ml de n-propanol. Se añaden 223 g de hidrogenocarbonato de sodio. Se calienta a 80°C durante 24 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 128 mg de compuesto.

M+H = 358.

1.4 Hidrocloruro (2:1) de 6-(3-*terc*-butoximetilfenil)-2-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*] piridina

121 mg de 6-(3-*terc*-butoximetilfenil)-2-piridin-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridina se ponen en suspensión en 5 ml de diclorometano ; se añaden gota a gota y con agitación, 7,48 ml de una disolución 0,1N de ácido clorhídrico en 2-propanol y se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se concentra a presión reducida. Se tritura el sólido obtenido con éter dietílico y se recoge por filtración y se seca en estufa a presión reducida a 40 °C. El sólido se disuelve a continuación a temperatura ambiente en un mçinimo de isopropanol, después se vuelve a precipitar con ayuda de éter isopropílico. El precipitado formado (después de 3h en el frigorífico) se recoge por filtración, se lava con pentano, a continuación se seca en estufa a presión reducida a 50°C. Se obtienen 60 mg de compuesto.

PF = 220 - 222 °C. Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 1,3 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; de 7,85 a 8,0 (m, 2H); 8,05 (d, 1H) ; de 8,75 a 8,90 (m, 3H); 9,15 (s, 1H) ; 9,4 (s, 1H). M+H = 358.

Ejemplo 2: Hidrocloruro (2:1) de [3-(2-quinolein-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol (compuesto 5 de la tabla)

2.1 6-Bromo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ona

3,0 g de 5-bromopiridin-2-ilamina en 5,8 ml de 2-bromoacetato de etilo se colocan en un matraz y se agitan a temperatura ambiente durante 48 h. Se forma un precipitado que se recoge mediante filtración, se lava con éter dietílico y se seca en estufa a presión reducida. El sólido se recoge a continuación con 50 ml de etanol y se le añaden 2,18 g de hidrogénocarbonato de sodio. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo del disolvetne durante 5 h, se enfría a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. El resto obtenido se recoge entre diclorometano y agua y la fase orgánica se separa, se seca y se

concentra a presión reducida. Se obtienen 1,46 g de compuesto, que se utiliza tal cual en las etapas siguientes.

M+H = 214.

2.2 6-Bromo-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina

Una mezcla de 1,4 g de 6-bromo-3*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ona en 5 ml de $POCl_3$ se calienta a 105°C durante 2 horas, a continuación se enfrçia a temperatua ambiente y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo entre diclorometano y agua y se le añade una disolución acuosa al 30 % de NH_4OH hasta pH básico. A continuación se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. A continuación se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 760 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 7,35 (d, 1H); 7,55 (m, 2H); 8,3 (s, 1H). M+H = 232.

2.3 [3-(2-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol

En un matraz, se colocan 760 mg de 6-bromo-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina en 25 ml de tolueno y 8 ml de etanol y se desgasifica con argón durante 10 min. Después de añadir 230 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, se agita 5 min a temperatura ambiente, a continuación se añaden 650 mg de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico y 8 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. Se calienta la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 h, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 550 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,75 (m, 6H); 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H). M+H = 259.

2.4 [3-[2-(quinolein-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol

En un reactor helicoidal, se colocan 550 mg de [3-(2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol, 550 mg de ácido 3-quinoleineborónico, 20 mg de acetato de paladio, 70 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil y 900 mg de K_3PO_4 en 8 ml de tolueno anhidro. El reactor se cierra y se calienta a 115°C durante 16 h. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se filtra por celita y se lava con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se lava con una disolución saturada de NaCl, después se separa, se seca y se

139

concentra a presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 90 mg de compuesto.
M+H = 351.

2.5 Hidrocloruro (2:1) de [3-[2-(quinolein-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol

Una disolución de 90 mg de [3-[(2-quinolein-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol en diclorometano y metanol se pasa sobre vidrio fritado, a continuación se añaden al filtrado 5,2 ml de una disolución 0,1N de ácido clorhídrico en isopropanol. Se forma un precipitado que se recoge por filtración y se lava con éter dietílico. El sólido se disuelve a continuación a temperatura ambiente cn el mínimo de metanol y después se recoge con éter dietílico. El precipitado se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 66 mg de compuesto.
PF = 279 - 281 °C. Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H); 8,0 (m, 1H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,2 (m, 2H); 8,95 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 9,6 (s, 1H). M+H = 445.

Ejemplo 3: Hidrocloruro (1:1) de [2-[2-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol (compuesto 12 de la tabla)

3.1 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.
Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 1,3 (m, 15H) ; 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.

3.2 2-Cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina

En un matraz se colocan 8,78 g del compuesto obtenido según le protocolo descrito en 3.1 en 20 ml de $POCl_3$. 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 NH_4OH 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.
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.

140

3.3 (2-Bromobenciloxi)*terc*-butildimetilsilano

Se ponen en un matraz 2,0 mg de (2-bromofenil)metanol y se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 1,1 g de 1*H*-imidazol y después 2,1 g de clloruro de *terc*-butildimetilsilano y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se hidroliza con agua y la fase orgánica, extraída con acetato de etilo, se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. Se obtienen 2,66 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (CDCl3, δ en ppm): 0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,6 (s, 2H); 6,95 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H). M+H = 302.

3.4 6-[2-[(*terc*-butildimetilsilanil)oximetil]fenil-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina

450 mg de (2-bromobenciloxi)*terc*-butildimetilsilano, 500 mg de 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina y 1,46 g de carbonato de cesio se disuelven en 8 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua. Se desgasifica con argón durante 10 min, se añaden 110 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y se calienta a reflujo del disolvente durante 16 horas. Después de enfriarse, se hidroliza la mezcla de reacción con agua y la fase orgánica, extraída con diclorormetano, se separa, se seca y se concentra a presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 260 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (CDCl3, δ en ppm): 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,15 a 7,55 (m, 7H); 8,15 (s, 1H). M+H = 373.

3.5 6-[2-[(*terc*-butildimetilsilanil)oximetil]fenil]-2-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina

3 mg de acetato de paladio, 11 mg de 2-(diciclohexil)fosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil, 270 mg de K_3PO_4, 110 mg de ácido 3-furaneborónico y algunas gotas de etanol se colocan en un reactor que contiene una mezcla de 240 mg de 6-[2-[(*terc*-butildimetilsilanil)oximetil]fenil]-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina en 2 ml de tolueno previamente esgasificado con corriente de argón. El reactor se cierra y se calienta a 115°C durante 16 h. Después de enfriarse, se filtra la mezcla sobre celita, se lava con diclorometano y después se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 258 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (CDCl3, δ en ppm): 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,55 (s, 2H) ; 6,75 (m, 1H); de 7,1 a 7,6 (m, 8H); 7,95 (s, 1H); 8,15 (s, 1H).M+H = 405.

3.6 [2-[2-(Furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol

Se colocan en un matraz 250 mg de 6-[2-[(*terc*-butildimetilsilaniloxi)metil]fenil]-2-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina en 6 ml de tetrahidrofurano y se le añaden 320 mg de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h y se concentra a presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 156 mg de compuesto.

M+H = 291.

3.7 Hidrolcoruro (1:1) de [2-(2-(furan-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol

156 mg de [2-(2-furan-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol se ponen en suspensión en diclorometano ; se le añaden, gota a gota, 5,4 ml de una disolución de ácido clorhídrico 0,1 N en isopropanol y se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El sólido residual se recoge con éter dietílico, el precipitado se recoge por filtración, se lava con éter dietílico y se seca en estufa a presión reducida.

PF = 205 - 208 °C. Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 4,45 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,45 (t, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; de 7,9 a 8,0 (m, 3H); 8,45 (s, 1H); 8,55 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H). M+H = 327.

Ejemplo 4 : Hidrocloruro (1:1) de {3-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol (compuesto N°33 de la tabla)

4.1 Hidrobromuro de (5-bromo-2-imino-1*H*-piridin-1-il)acetato de etilo

Procediendo como en el ejemplo 3.1 y a partir de 5,0 g de 5-bromopiridin-2-ilamina y de 9,6 ml de 2-bromoacetato de etilo, se obtienen 9,56 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 1,3 (t, 3H); 4,25 (q, 2H); 5,15 (s, 2H) ; 7,15 (d, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,95 (s, 1H) ; M+H = 341.

4.2 6-Bromo-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina

Procediendo como en el ejemplo 3.2, partiendo de 9,5 g de hidrobromuro de (5-bromo-2-imino-1*H*-piridin-1-il)acetato de etilo y de 30 ml de $POCl_3$, se obtienen 6,7 g de 6-bromo-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina. El compuesto se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 5,97 g de

142

compuesto. PF = 155 - -159 °C. Espectro RMN 1H (CDCl3, δ en ppm): 7,35 (d, 1H); de 7,45 a 7,6 (m, 2H); 8,3 (s, 1H) ; M+H = 232.

4.3 6-[3-[(*terc*-butildimetilsilaniloxi)metil]fenil]-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina

Se colocan en un matraz 5,7 g de [3-(2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 2.3 en 220 ml de tetrahidrofurano, a continuación se añaden 1,95 g de 1*H*-imidazol y 3,65 g de cloruro de *terc*-butildimetilsilano y se deja agitando a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación se hidroliza la mezcla de reacción con 150 ml de agua y la fase orgánica, extraída con acetato de etilo, se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El sólido residual se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 6,1 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (CDCl3, δ en ppm): 0,10 (s, 6H) ; 0,92 (s, 9H) ; 4,79 (s, 2H) ; 7,37 (d, 1H); de 7,55 a 7,67 (m, 5H); 8,05 (s, 1H) ; 8,84 (t, 1H). PF=120-123°C. M+H = 373.

4.4 6-[3-[(*terc*-butildimetilsilaniloxi)metil]fenil]-2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridina

Se colocan en un reactor 200 mg de 6-[3-[(*terc*-butildimetilsilaniloxi)metil]fenil]-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina en 2 ml de tolueno y se desgasifica con corriente de argón durante 10 min, a continuación se añaden 3 mg de acetato de paladio, 11 mg de 2-(diciclohexil)fosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 110 mg de ácido 6-indolborónico, 230 mg de K_3PO_4 y algunas gotas de etanol. El reactor se cierra y se calienta a 115°C durante 16 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el resto obtenido se purifica a continuación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 180 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (CDCl3, δ en ppm): 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; 6,4 (m, 1H); 7,1 (m, 1H) ; de 7,2 a 7,35 (m, 4H); 7,4 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H) 8,35 (m, 1H) 11,5 (s, 1H) ; M+H = 454.

4.5 {3-[2-(1*H*-Indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

210 mg de fluoruro de tetrabutilamonio se introducen en un matraz que contiene 180 mg de 6-[3-[(*terc*-butildimetilsilaniloxi)metil]fenil]-2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridina en 4 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h y se concentra a presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 117 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 4,65 (d, 2H); 5,3 (t, 1H) ; 6,5 (m, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,5 (t, 1H); de 7,6 a 7,75 (m, 6H); 8,1 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H). M+H = 340.

4.6 CHidrocloruro (1:1) de {3-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol

110 mg de {3-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol se ponen en suspensión en diclorometano y metanol; se le añaden, gota a gota, 3,2 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en isopropanol. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El sólido residual se recoge con éter dietílico, el precipitado se recoge por filtración y se seca en estufa a presión reducida.

PF = 251 - 254 °C. . Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,65 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H); 8,1 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 11,6 (s, 1H). M+H = 376.

Ejemplo 5 : [3-[2-(Benzofuran-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol (compuesto 23 de la tabla)

5.1 2-(Benzofuran-3-il)-6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridina

En un tubo de vidrio se disuelven 250 mg de 1-(benzofuran-3-il)-2-bromoetanona, 181 mg de 5-bromopiridin-2-ilamina y 105 mg de hidrógenocarbonato de sodio en 15 ml de n-propanol. El tubo se cierra y se calienta a 80°C durante 20 h. Después de enfriaese, se añaden 20 ml de agua y la mezcla de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se forma un precipitado que se recoge mediante filtración, se lava con agua y después con éter diisopropílico y se seca en desecador a presión reducida. Se obtienen 250 mg de compuesto.

PF=151-153°C. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): de 7,31 a 7,43 (m, 3H); de 7,53 a 7,68 (m, 2H); 8,15 (m, 1H); 8,42 (s, 1H) ; 8,50 (s, 1H); 8,87 (m, 1H). M+H = 314.

5.2 [3- (2-(Benzofuran-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol

100 mg de 2-(benzofuran-3-il)-6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridina, 73 mg de ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico y 11 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio se colocan en un tubo de microondas. Se le añaden 2 mL de acetonitrilo, 2 ml de tolueno y 1,5 mL de una disolución 2N de carbonato de sodio. Se pone el tubo en un aparato de microondas y se irradia a 150 °C durante 15 min. La fase orgánica se separa, se seca y después se concentra bajo presión reducida. El resto aceitodo se recoge con 3 ml de diclorometano y se tritura

durante 1 hora. El precipitado se recoge por filtración, se lava con éter diisopropílico y se seca en desecador bajo presión reducida. Se obtienen 44 mg de compuesto.

PF=150-152°C. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); de 7,25 a 7,75 (m, 9H); 8,2 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (t, 1H). M+H = 341.

Ejemplo 6 : Hidrocloruro (1:1) de [3-(3-metil-2-tien-2-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol (compuesto 31 de la tabla)

6.1 [3-(6-Aminopiridin-3-il)fenil]metanol

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

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,55 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); de 7,3 a 7,55 (m, 3H); 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; M+H = 201.

6.2 5-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]piridin-2-ilamina

Se ponen en un matraz 4,99 mg de 3(6-amonipiridin-3-il)fenil]metanol y se disuelven en 240 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 2,2 g de 1*H*-imidazol y después 4,51 g de clloruro de *terc*-butildimetilsilano y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se hidroliza con agua y la fase orgánica, extraída con acetato de etilo, se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. Se obtienen 7,0 g de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 0,09 (s, 6H) ; 0,91 (s, 9H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,02 (m, 2H); 6,52 (dd, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,66 (dd, 1H); 8,21 (d, 1H). M+H = 315; PF = 82 - 84 °C.

6.3 6-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-3-metil-2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridina

En un tubo de vidrio se disuelven 280 mg de 5-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]piridin-2-ilamina, 390 mg de 2-bromo-1-tiofen-2-ilpropan-

1-ona y 190 mg de hidrógenocarbonato de sodio en 5 ml de etanol. El tubo se cierra y se calienta a 100°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 260 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (CDCl3, δ en ppm): 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 2,6 (s, 3H); 4,7 (s, 2H) ; 7 (m, 1H); de 7,2 a 7,6 (m, 8H); 7,45 (s, 1H) ; 7.9 (s, 1H) ; M+H = 435.

6.4 [3-(3-metil-2-tien-2-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol

310 mg de fluoruro de tetrabutilamonio se introducen en un matraz que contiene 260 mg de 6-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-3-metil-2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridina en 6 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h y se concentra a presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 140 mg de compuesto. M+H = 321

6.5 Hidrocloruro (1:1) de [3-(3-metil-2-tien-2-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol

140 mg de [3-(3-metil-2-tien-2-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol se ponen en suspensión en diclorometano y metanol; se le añaden, gota a gota, 3,2 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en isopropanol. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El sólido residual se recoge con éter dietílico, el precipitado se recoge por filtración y se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 150 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): δ 2,85 (s, 3H) ; 4,75 (s, 2H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,75 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; M+H = 321; PF = 279 - 283 °C.

Ejemplo 7 : 2-{3-[2-(1H-Indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol (compuesto 47 de la tabla)

7.1 2-(3-bromofenil)propan-2-ol

Bajo corriente de argón, se colocan en un matraz 6,5 g de 3-bromoacetofenona y se disuelven en 544 ml de éter dietílico y 272 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C en un baño de hielo y se le añaden gota a gota 100 ml de una disolución 1M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico. Se agita la mezcla a 0°C durante 1h y se añaden 400 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se obtienen 10.0 g de compuesto. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H).

146

7.2 2-[3-(2-Cloro-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-fenil]propan-2-ol

Se colocan en un matraz 85,5 ml de tetrahidrofurano y 9,5 ml de agura, se desgasifica con argón durante 10 min y se añaden sucesivamente 5,8 g del compuesto obtenido en 7.1, 4,48 g de 2-cloro-6-(4,4,5,5,-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina obtenido en 3.2, 20,35 g de carbonato de cesio y 0,85 g de de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dihloropaladio. Se agita la mezcka 2 horas a reflujo de tetrahidrofurano. Después de enfirarse a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan a presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava 2 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo. Se tritura el sólido obtenido con éter diidopropílico, se recoge por filtración, después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 2,31 g de compuesto. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).

7.3 2-{3-[2-(1H-Indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol

4 mg de acetato de paladio, 14 mg de 2-(diciclohexil)fosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 175 mg de ácido indol-6-borónico, 355 mg de K3PO4 y algunas gotas de etanol se colocan en un reactor que contiene una mezcla de 250 mg del compuesto obtenido en la etapa 7.2 en 3,1 ml de tolueno anhidro previamente desgasificado en corriente de argón. El reactor se cierra y se calienta a 115°C durante 16 horas. Después de enfriarse, se filtra la mezcla de reacción sobre celita y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 210 mg de compuesto. PF=203-204°C.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 1,55 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; de 7,4 a 7,75 (m, 8H).; 7,85 (s, 1H); 8,05 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).

Ejemplo 8 2-[3-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol (compuesto 49 de la tabla)

8.1 2-[3-(6-Aminopiridin-3-il)fenil]propan-2-ol

Bajo corriente de argón, se colocan en un matraz 9,0 g del compuesto obtenido en la etapa 7.1, 11,05 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina, 83,7 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio y 1,70 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio que se disuelven en 523 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se calienta 1h30 a 80°C. Después

de enfriamiento a temperatura ambiente, se añade al medio de reacción 1 l de acetato de etilo, que se filtra sobre celita. La fase orgánica se separa, se lava 3 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. El sólido obtenido se tritura en éter diidopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 2,35 g de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,45 (s, 6H) ; 5,0 (s, 1H) ; 6,0 (s, 2H); 6,55 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,4 (m, 3H); 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H).

8.2 2-[3-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol (compuesto 49 de la tabla)

58 mg (0,7 mmol) de bicarbonato de sodio se pesan en un tubo de microondas. Se le añaden 57 mg (0,25 mmol) del compuesto obtenido en 8.1 en disolución en 2 ml de propan-1-ol, a continuación 92 mg (0,375 mmol) de 2-bromo-1-(tienil-3-il)etanona en disolución en 1 ml de propan-1-ol. El tubo se sella, después 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 residuo se lava 2 veces con 2 ml de propan-1-ol, a continuación el filtrado se evapora y se purifica por cromatografía. Se obtienen 34,2 mg de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H); de 7,5 a 7,55 (m, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 4H); 7,8 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).M+H = 335.

Ejemplo 9: [2-(2-Benzotiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol (compuesto 69 de la tabla)

9.1 (2-Bromo-6-fluorofenil)metanol

20,0 g (0098 mol) de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído se disuelven en 500 ml de metanol y se enfrían en un baño de hielo; a continuación se le añade en porciones 3,72 g (0,098 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se agita en frío 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 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).

9.2 (2-Bromo-6-fluorobenciloxi)*terc*-butildimetilsilane

En un matraz de 500 ml, se disuelven 15,7g (0,076 mol) del compuesto obtenido anteriormente en 230 ml de THF y se añaden 7,8 g (0.115 mol) dr imidazol, a continuación

13,8g (0,092 mol) de cloruro de *terc*-butildimetilsilano y se agita la mezcla de reacción durante 16 horas. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo entre agua y éter dietílico, se decanta, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporación del 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).

9.3 5-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]piridin-2-ilamina

6,4 g del compuesto obtenido en 9.2, 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 se disuelven en 80 ml de *N,N*-dimetilformamida y se colocan en una matraz bajo corriente de argón. La mezcla se calienta 2h a 80°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes a presión reducida y se recoge en resto entre agua y acetato de etilo y se elimina un insoluble por filtración sobre celita. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El compuesto se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se obtienen 4,58 g de aceite.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 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

9.4 2-{6-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}benzotiazol

58 mg (0,7 mmol) de bicarbonato de sodio se pesan en un tubo de microondas. Se le añaden 83 mg (0,25 mmol) del compuesto obtenido en 9.3 en disolución en 2 ml de propan-1-ol, a continuación 0,375 mmol de 1-(benztiazol-2-il)-2-bromoetanona en disolución en 1 ml de propan-1-ol. El tubo se sella, después 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 y el filtrado se evapora a presión reducida.. El compuesto se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

9.5 [2-(2-Benzotiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol

El compuesto bruto obtenido en 9.4 se disuelve en 5 ml de THF que contiene 0,5 mmol 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 37,5 mg de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 2H); de 7,45 a 7,5 (m, 2H); de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 376.

Ejemplo 10: [2,6-Difluoro-3-(3-metil-2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol (compuesto 75 de la tabla)

10.1 (3-bromo-2,6-difluorofenil)metanol

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

Espectro Rmin 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).

10.2 (3-Bromo-2,6-difluorobenciloxi)*terc*-butildimetilsilane

11,15 g del compuesto obtenido en 10.1 se disuelven en 150 ml de THF, se añaden 5,1 g de imidazol, a continuación 9,04 g de cloruro de *terc*-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).

10.3 5-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]piridin-2-ilamina

6,7 g del compuesto obtenido en 10.2, 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 se disuelven en 80 ml de *N,N*-dimetilformamida y se colocan en una matraz bajo corriente de argón. La mezcla se calienta 2h a 80°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes a presión reducida y se recoge en resto entre agua y acetato de etilo y se elimina un insoluble por filtración sobre celita. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El compuesto se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se obtienen 4,25 g de

150

sólido blanco.

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 a 7,45 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H). M+H = 351.

10.4 6-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]-3-metil-2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridina

Se pesan 58,8 mg (0,7 mmoles) de bicarbonato de sodio en un tubo de microondas. Se le añaden 83 mg (0,25 mmol) del compuesto obtenido en 10.3 en disolución en 2 ml de propan-1-ol, a continuación 0,375 mmol de 2-bromo-1-(tien-2-il)propan-1-ona en disolución en 1 ml de propan-1-ol. El tubo se sella, después se irradia durante 10 min a 180°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se le añaden 200 mg de propanotiol sobre sílice (Biotage Si-Tiol) y la mezcla se agita 6h a temperatura ambiente, después se filtra. El residuo se lava 2 veces con 2 ml de propan-1-ol, a continuación el filtrado se evapora. El compuesto se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

10.5 [2,6-Difluoro-3-[3-metil-2-(tien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol

El compuesto bruto obtenido en 10.4 se disuelve en 5 ml de THF que contiene 0,5 mmol 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 21,2 mg de compuesto.

Rmin 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 2,75 (s, 3H); 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,2 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H). M+H = 357.

Ejemplo 11 : 2-[3-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol (compuesto 100 de la tabla)

11.1 [1-(3-Bromofenil)-1-(metil)etil]oxitrimetilsilano

Se colocan en un matraz 3,4 g del compuesto preparado según 7.1 en 80 ml de diclorometano a 0°C. Se añaden 5,6 mL de trietilamina y 4,5 mL de cloruro de trimetilsilanilo. La mezcla se agita 1 hora a 0°C y 20 h a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae con 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con 20 ml de una disolución 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 silice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. Se obtienen 2,5 g de compuesto.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 0 (s, 9H) ; 1,45 (s, 6H) ; 7,15 a 7,25 (m, 3H); 7,45 (m, 1H).

11.2 5-[3-[1-metil-1-(trimetilsilaniloxi)etil]fenil]piridin-2-ilamina

0,74 g de compuesto obtenido en 11.1 se colocan en 10 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de

agua se desgasifican en corriente de argón durante 10 min. Se añaden 0,6 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridim-2-ilamina, 180 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y 1,8 g de carbonato de cesio y se calienta a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. Se obtienen 560 mg de compuesto.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 0 (s, 9H) ; 1,5 (s, 6H) ; 4,35 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,25 (m, 3H); 7,5 (m, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; 8,2 (s, 1H). M+H = 302.

11.3 *N*-metoxi-*N*-metilbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamida

Se colocan en un matraz 1,0 g de ácido benzo[*d*]isoxazol-3-carboxílico, 0,7 g de hidrocloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina , 2,3 g de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida) y 1 ml de piridina en 40 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. El resto se concentra y se recoge en 40 mL de acetato de etilo y 20 mL de agua. La fase orgánica se lava con 20 ml de una solución de hidróxido de sodio, 20 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se obtienen 1,1 g de compuesto.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 3,4 (s, 3H) ; 3,8 (s, 3H) ; de 7,25 a 7,55 (m, 3H); 7,95 (d, 1H). M+H = 207.

11.4 1-(Benzo[*d*]isoxazol-3-il)etanona

Se colocan en un matraz 1,1 g del compuesto obtenido en 11.3 en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C y bajo argón. Se añaden gota a gota 5 ml de bromuro de metilmagesio (3M en éter etílico) . La mezcla se agita dos horas a 0°C y 20 h a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se añaden 25 ml de agua y 10 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 40 ml de una disolución 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 silice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,6 g de compuesto.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 2,8 (s, 3H); 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H). M+H = 162.

11.5 1-(Benzo[d]isoxazol-3-il)-2-bromoetanona

Se colocan en un matraz 1,7 g de bromuro de cobre en 75 ml de acetato de etilo y se calienta a reflujo. Se añaden 0,6 g del compuesto obtenido en 11.4. Se agita la mezcla 4 horas a reflujo. Se filtra sobre papel, a continuación se vierte sobre 100 ml de una disolución al 20%

de tiosulfato de sodio. La mezcla se extrae con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 40 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,7 g de compuesto.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 4,75 (s, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H).

11.6 2-[3-(2-Benzo[d]isoxazol-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol

Se colocan en un matraz 0,22 g del compuesto obtenido en 11.2 y 0,17 g del compuesto obtenido en 11.5 en 7 ml de etanol. Se añaden 61 mg de hidrógenocarbonato de sodio y se calienta a reflujo durante 20h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. Se obtienen 210 mg de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm) : 1,55 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,75 (m, 2H) ; 7,85 (m, 3H) ; 8,55 (d, 1H); 8,75 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 12 : Procedimiento de preparación de los compuestos 102 a 111

12,1

0,495 mmol de acetato de paladio y 0,99 mmol de S-Fos se pean en un matraz de 100 ml purgado con argón. Se le añaden 55 ml de tolueno desgasificado y se agita la mezvla en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución.

12.2.

0,3 mmol de ácido heteroarilborónico se pesan en un tubo de reacción, se le añaden sucesivamente 0,36 mmol de fosfato de potasio finamente pulvericado y secado, 0,5 ml de etanolanhidro desgasificado, 0,18 mmol del compuesto obtenido en 7.2 en disolución en 2 ml de tolueno, a continuación el tubo se purga con argón. Se añaden a cnotinuación 1 ml de la disolución preparada en 12.1. El tubo se cierra y se agita 16h a 75°C. Se añaden 0,5 ml de disolución preparada en 12.2.1 y se prolonga en calentamiento durante 10h. La disolución enfriada se diluye con 5 ml de acetato de etilo y se le añaden 100 mg de sílice-propanotiol (Biotage Si-tiol) 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 compuesto se somete a purificación por cormatografía.

Ejemplo 13 : Preparación de los compuestos 112 a 125

13.1 6-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina

Se desgasifian en corriente de argón 100 ml de una mezcla 85/15 de THF y de agua, a continuación 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 obtenido tal como en 4.2,

153

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 termostatizado a 80°C. Después de enfirarse a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan a presión reducida. Se recoge el residuo entre agua y éter dietílico. Se elimina un sólido por filtración. La fase orgánica se lava 2 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se tritura el sólido obtenido con pentano, se recoge por filtración, después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 4,74 g de compuesto. 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.

13.2 Procedimiento de preparación de los compuestos 112 a 125

13.2.1

0,3 mmol de ácido heteroarilborónico se pesan en un tubo de reacción, se le añaden sucesivamente 0,36 mmol de fosfato de potasio finamente pulverizado y secado, 0,5 ml de etanolanhidro desgasificado, 0,18 mmol del compuesto obtenido en 13.1 en disolución en 2 ml de tolueno, a continuación el tubo se purga con argón. Se añaden a cnotinuación 1 ml de la disolución preparada en 12.1. El tubo se cierra y se agita 16h a 75°C. Se añaden 0,5 ml de disolución preparada en 12.2.1 y se prolonga en calentamiento durante 10h. La disolución enfriada se diluye con 5 ml de acetato de etilo y se le añaden 100 mg de sílice-propanotiol (Biotage Si-tiol) 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 residuo se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

13.2.2

En un tubo de reacción, se mezcla el compuesto obtenido en 13.2.1, 0,36 mmol 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, los disolvente se evaporan a continuación. El residuo se purifica por HPLC eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 14 : Preparación de los compuestos 126 a 137

14.1 6-[3-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]-2-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina

Se desgasifian en corriente de argón 100 ml de una mezcla 85/15 de THF y de agua, a continuación se añaden 5,3 g del compuesto preparado en 10.2, 6,07 g de 2-cloro-6-(4,4,5,5,-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina obtenido tal como en 4.2,

154

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 termostatizado a 80°C. Después de enfirarse a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan a presión reducida. Se recoge el residuo entre agua y éter dietílico. Se elimina un sólido por filtración. La fase orgánica se lava 2 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en gel de silice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se tritura el sólido obtenido con pentano, se recoge por filtración, después se seca en estufa a 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.

14.2 Preparación de los compuestos 126 a 137

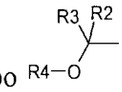
14.2.1

Procediendo como se describe en 13.2.1, y partiendo de partant de 0,3 mmol de ácido heteroarilborónico y de 0,18 mmol del compuesto preparado en 14.1 se obtiene el compuesto bruto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

14.2.2

Procediendo como se describe en 13.2.2, y partiendo del compuesto obtenido en 14.2.1, se obtiene el compuesto esperado que se purifica por HPLC eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/agua.

La tabla 2 a continuación ilustra las estructuras químicas de fórmula general (I) ; la tabla 3 a continuación ilustra las características fisicoquímicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En estas tablas:

- la columna « Pos. » informa sobre la posición de sustitución del grupo 

sobre el núcleo fenilo ;

- en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » u « oxalato » representa respectivamente un compuesto en forma de hidrocloruro o de oxalato y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base).

- En la tabla 3, la columna « PF » informa sobre los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C) o, cuando los productos se han aislado en forma de sólido amorfo o aceite, están caracterizados por su masa [M+H];

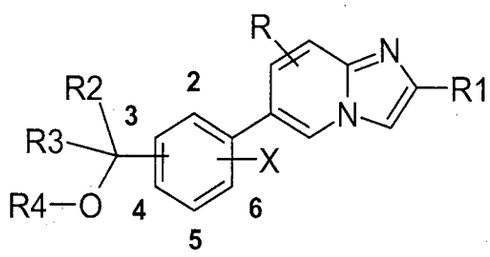
- « Ph » significa fenilo ; « Cl » significa cloro ; « F » significa flúor ; « Me » significa

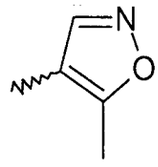
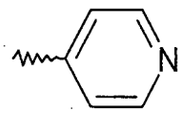
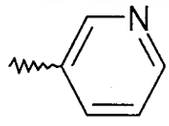
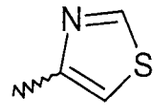
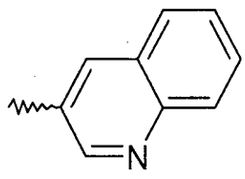
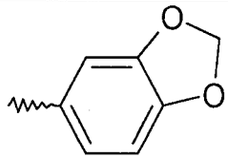
155

metilo ; « MeO » significa metoxi ; « $(F_2CH)O$ » significa difluorometoxi ; « *t*-Bu » signifie *terc*-butilo ;

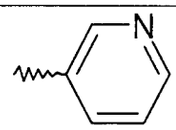
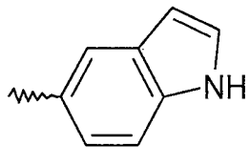
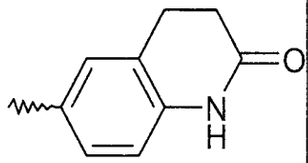
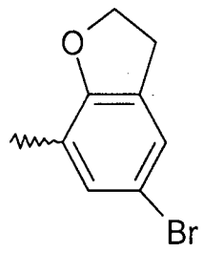
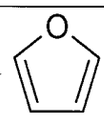
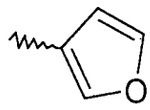
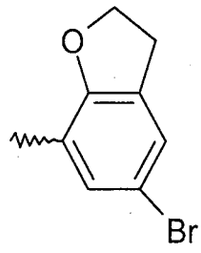
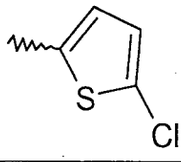
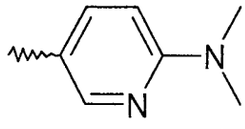
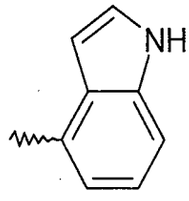
- en la columina R, la cifra delante del sustituyente muestra la posición de sustitución del grupo R sobre el núcleo fenilo ;
- en la columina X, la cifra delante del sustituyente muestra la posición de sustitución del grupo X sobre el núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- n.d. significa no determinado .

Tabla 2

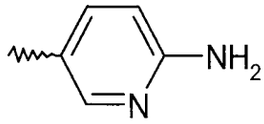
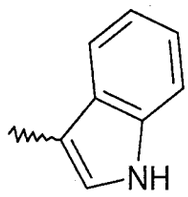
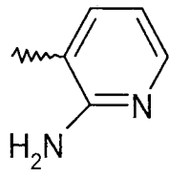
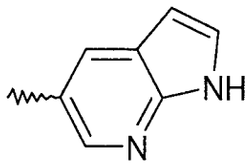
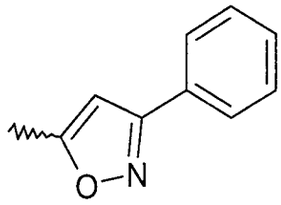
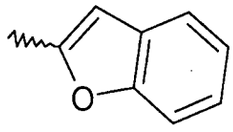
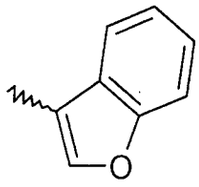
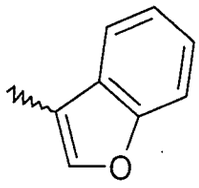
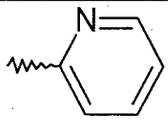
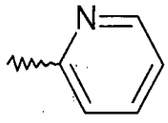


Ej	R_1	Pos.	R_2	R_3	R_4	X	R	sal
1		3	H	H	H	H	H	-
2		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
3		3	H	H	t-Bu	H	H	HCl (1:1)
4		3	H	H	H	H	H	-
5		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
6		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)

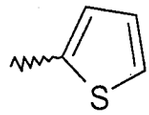
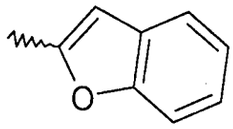
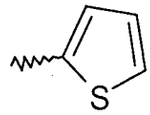
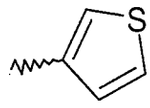
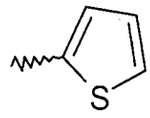
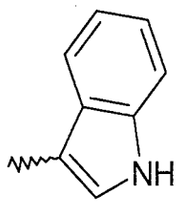
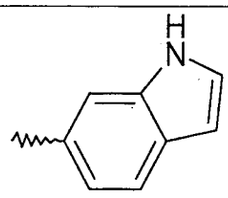
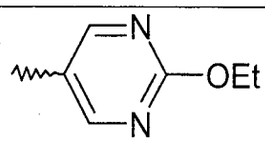
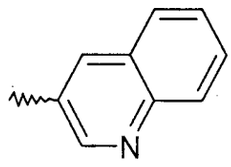
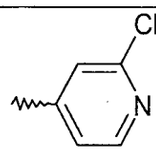
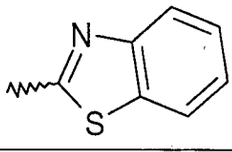
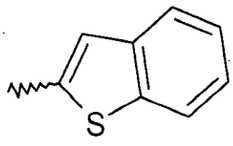
156

7		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
8		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
9		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
10		3	H	H	t-Bu	H	H	-
11		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
12		2	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
13		3	H	H	H	H	H	-
14		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
15		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
16		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)

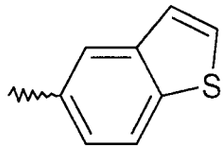
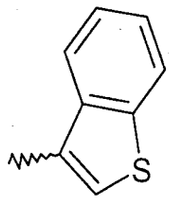
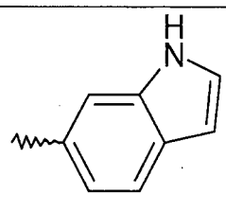
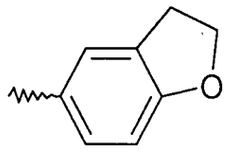
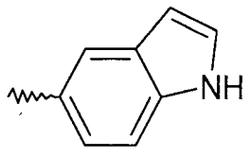
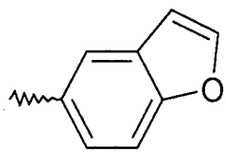
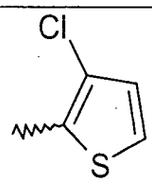
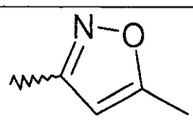
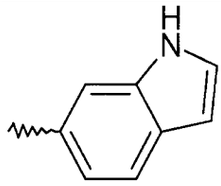
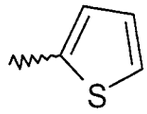
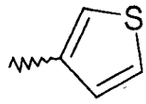
157

17		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
18		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
19		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
20		3	H	H	H	H	H	HCl (2:1)
21		3	H	H	H	H	H	-
22		3	H	H	H	H	H	-
23		3	H	H	H	H	H	-
24		4	H	H	H	H	H	-
25		3	H	H	H	H	H	-
26		4	H	H	H	H	H	-

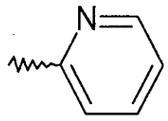
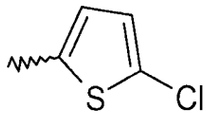
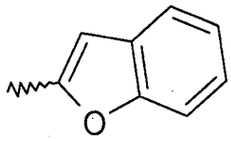
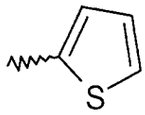
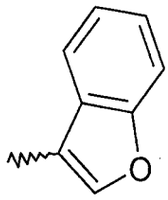
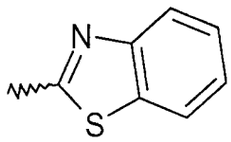
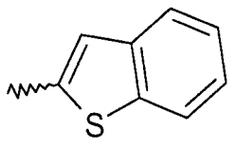
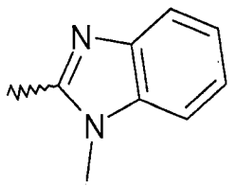
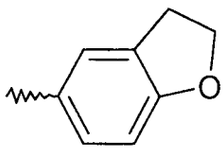
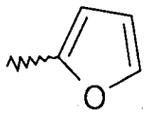
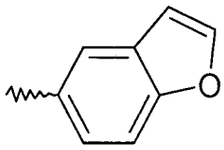
158

27		3	H	H	H	H	H	-
28		3	H	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	H	-
29		3	H	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	H	Oxalate (1:1)
30		3	H	H	H	H	H	-
31		3	H	H	H	H	3-Me	HCl (1:1)
32		3	H	H	H	H	3-Me	HCl (1:1)
33		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
34		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
35		2	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
36		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
37		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
38		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)

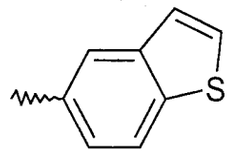
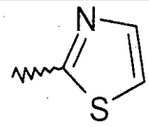
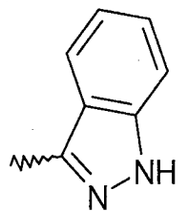
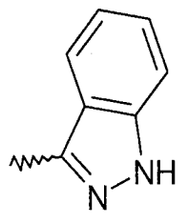
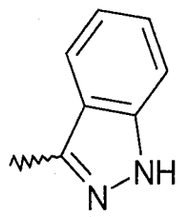
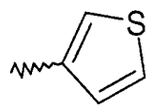
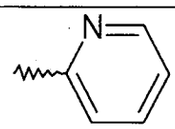
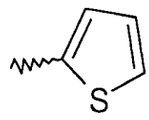
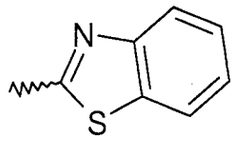
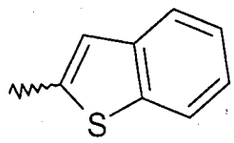
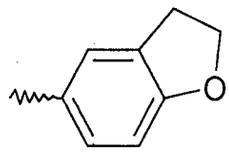
159

39		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
40		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
41		2	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
42		3	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
43		2	H	H	H	H	H	HCl (1:1)
44		3	H	H	H	H	H	-
45		3	H	H	H	H	H	-
46		2	H	H	H	3-F	H	-
47		3	Me	Me	H	H	H	-
48		3	Me	Me	H	H	3-Me	-
49		3	Me	Me	H	H	H	-

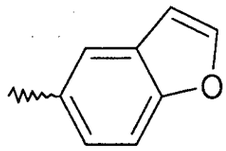
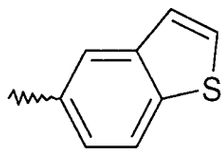
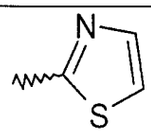
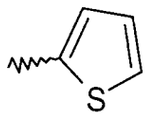
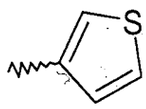
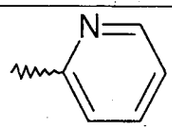
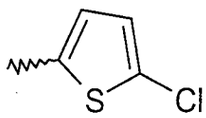
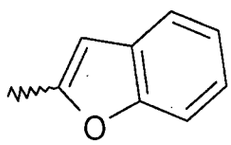
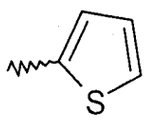
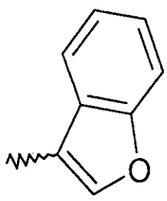
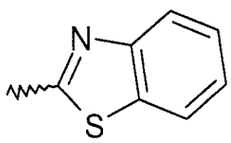
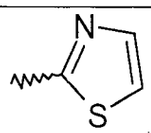
161

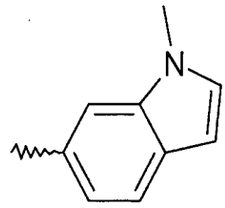
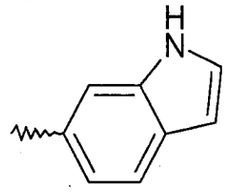
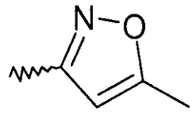
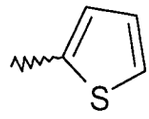
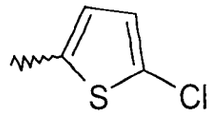
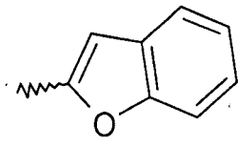
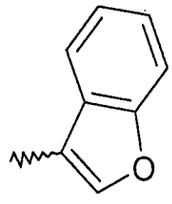
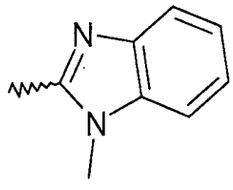
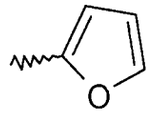
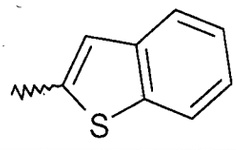
50		3	Me	Me	H	H	H	-
51		3	Me	Me	H	H	H	-
52		3	Me	Me	H	H	H	-
53		3	Me	Me	H	H	H	-
54		3	Me	Me	H	H	H	-
55		3	Me	Me	H	H	H	-
56		3	Me	Me	H	H	H	-
57		3	Me	Me	H	H	H	-
58		3	Me	Me	H	H	H	-
59		3	Me	Me	H	H	H	-
60		3	Me	Me	H	H	H	-

162

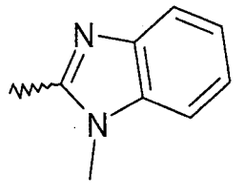
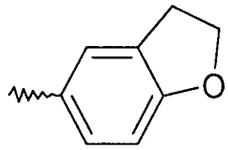
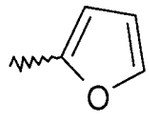
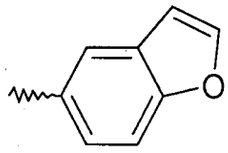
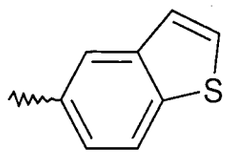
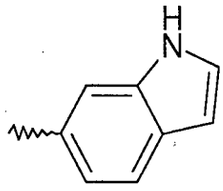
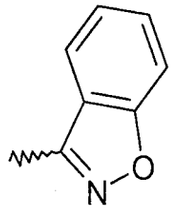
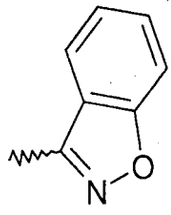
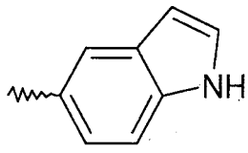
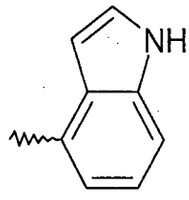
61		3	Me	Me	H	H	H	-
62		3	Me	Me	H	H	H	-
63		2	H	H	H	3-F	H	HCl (1:1)
64		3	Me	Me	H	H	H	HCl (1:1)
65		2	H	H	H	2,4-diF	H	HCl (1:1)
66		2	H	H	H	3-F	H	-
67		2	H	H	H	3-F	H	-
68		2	H	H	H	3-F	H	-
69		2	H	H	H	3-F	H	-
70		2	H	H	H	3-F	H	-
71		2	H	H	H	3-F	H	-

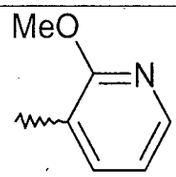
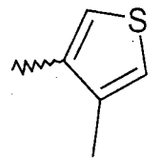
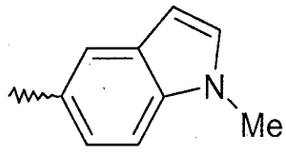
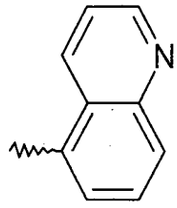
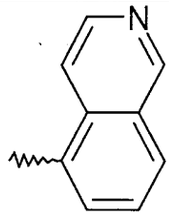
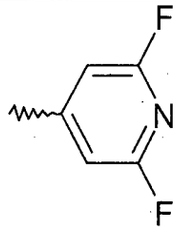
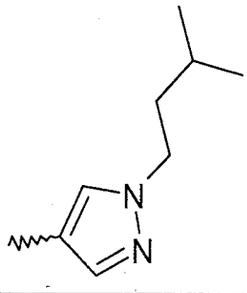
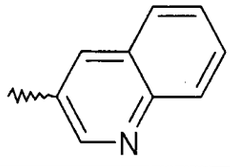
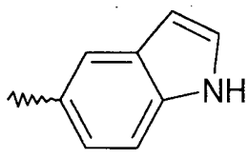
163

72		2	H	H	H	3-F	H	-
73		2	H	H	H	3-F	H	-
74		2	H	H	H	3-F	H	-
75		3	H	H	H	2,4-diF	3-Me	-
76		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
77		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
78		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
79		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
80		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
81		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
82		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
83		3	H	H	H	2,4-diF	H	-

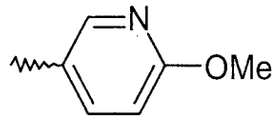
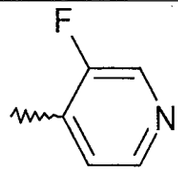
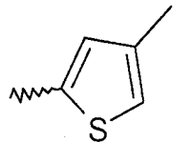
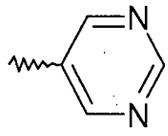
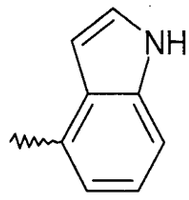
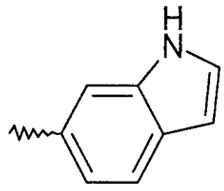
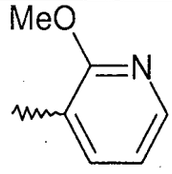
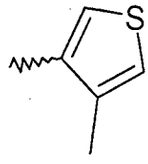
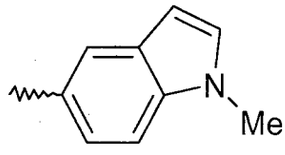
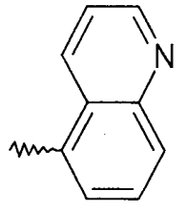
84		3	H	H	Me	H	H	HCl (1:1)
85		3	H	H	Me	H	H	HCl (1:1)
86		3	Me	Me	H	H	H	-
87		2	H	H	H	3-F	3-Me	-
88		2	H	H	H	3-F	H	-
89		2	H	H	H	3-F	H	-
90		2	H	H	H	3-F	H	-
91		2	H	H	H	3-F	H	-
92		2	H	H	H	3-F	H	-
93		3	H	H	H	2,4-diF	H	-

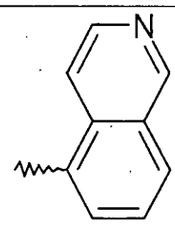
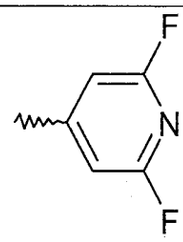
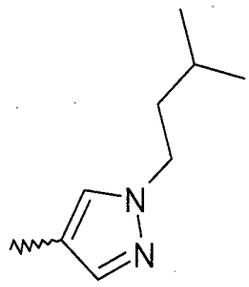
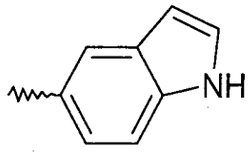
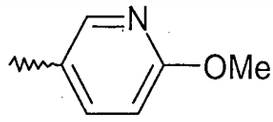
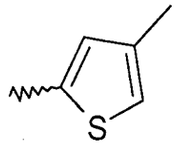
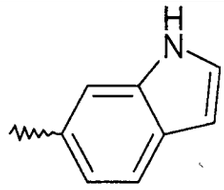
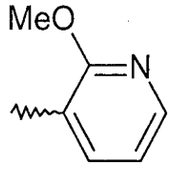
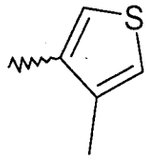
165

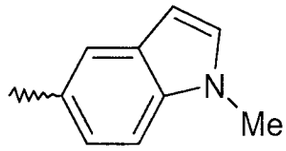
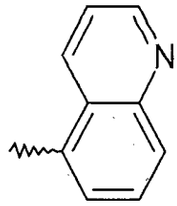
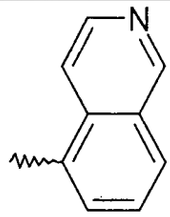
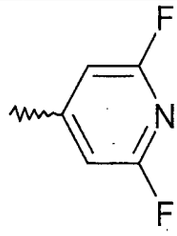
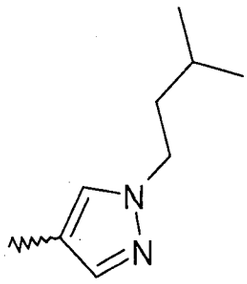
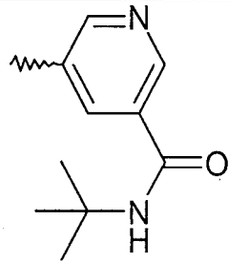
94		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
95		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
96		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
97		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
98		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
99		3	H	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	H	-
100		3	Me	Me	H	H	H	-
101		2	H	H	H	3-F	H	-
102		3	Me	Me	H	H	H	-
103		3	Me	Me	H	H	H	-

104		3	Me	Me	H	H	H	-
105		3	Me	Me	H	H	H	-
106		3	Me	Me	H	H	H	-
107		3	Me	Me	H	H	H	-
108		3	Me	Me	H	H	H	-
109		3	Me	Me	H	H	H	-
110		3	Me	Me	H	H	H	-
111		3	Me	Me	H	H	H	-
112		2	H	H	H	3-F	H	-

167

113		2	H	H	H	3-F	H	-
114		2	H	H	H	3-F	H	-
115		2	H	H	H	3-F	H	-
116		2	H	H	H	3-F	H	-
117		2	H	H	H	3-F	H	-
118		2	H	H	H	3-F	H	-
119		2	H	H	H	3-F	H	-
120		2	H	H	H	3-F	H	-
121		2	H	H	H	3-F	H	-
122		2	H	H	H	3-F	H	-

123		2	H	H	H	3-F	H	-
124		2	H	H	H	3-F	H	-
125		2	H	H	H	3-F	H	-
126		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
127		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
128		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
129		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
130		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
131		3	H	H	H	2,4-diF	H	-

132		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
133		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
134		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
135		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
136		3	H	H	H	2,4-diF	H	-
137		3	H	H	H	2,4-diF	H	-

170

Tabla 3

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
1	176-178	2,8 (s, 3H); 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H); de 7,6 a 7,75 (m, 4H); 8,3 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
2	325-330	4,6 (s, 2H); 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,55 (d, 2H); 8,85 (d, 2H); 9,05 (m, 2H).
3	220-222	1,3 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; de 7,85 a 8,0 (m, 2H); 8,05 (d, 1H) ; de 8,75 a 8,90 (m, 3H); 9,15 (s, 1H) ; 9,4 (s, 1H).
4	201-203	4,6 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H); de 7,55 a 7,75 (m, 4H); 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H).
5	279-281	4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H); 8,0 (m, 1H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,2 (m, 2H); 8,95 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 9,6 (s, 1H).
6	264-266	4,65 (s, 2H) ; 6,15 (s, 2H); 7,15 (d, 1H); 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,75 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,2 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H).
7	260-265	4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; de 7,85 a 8,0 (m, 2H); 8,05 (m, 1H) ; de 8,75 a 8,9 (m, 3H); 9,2 (s, 1H) ; 9,4 (s, 1H).
8	270-272	4,65 (s, 2H) ; 6,6 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; de 7,75 a 7,85 (m, 2H); 8,05 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 11,5 (s, 1H).
9	340-345	2,55 (m, 2H); 3,0 (t, 2H); 4,65 (s, 2H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H); de 7,8 a 7,9 (m, 2H); 8,0 (d, 1H); 8,2 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H).
10	277-279	1,3 (s, 9H) ; de 3,25 a 3,35 (m, 2H); 4,5 (s, 2H) ; 4,9 (t, 2H); de 7,3 a 7,4 (m, 2H) ; 7,5 (t, 1H); de 7,55 a 7,70 (m, 4H); 8,1 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H); 9,0 (s, 1H).

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
11	340-345	4,65 (s, 2H) ; 7,35 (d, 1H); 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; de 7,9 a 8,0 (m, 2H); 8,15 (d, 1H); 8,65 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 12,0 (s, 1H).
12	205-208	4,45 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,45 (t, 1H); 7,5 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; de 7,9 a 8,0 (m, 3H); 8,45 (s, 1H); 8,55 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
13	239-240	3,3 (m, 2H); 4,6 (d, 2H) ; 4,8 (t, 2H); 5,25 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,5 (t, 1H); de 7,55 a 7,7 (m, 4H); 8,1 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H); 9,0 (s, 1H).
14	232-236	4,65 (s, 2H) ; 7,25 (d, 1H); 7,4 (m, 1H) ; 7,5 (t, 1H); 7,65 (m, 2H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
15	280-285	3,2 (s, 6H) ; 4,6 (s, 2H); 7,15 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,35 (m, 1H); 8,7 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 9,20 (s, 1H).
16	285-290	4,65 (s, 2H) ; 6,9 (m, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); de 7,65 a 7,75 (m, 4H); 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 11,65 (s, 1H).
17	375-380	4,65 (s, 2H) ; 7,15 (d, 1H); 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,35 (m, 2H); 8,5 (m, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H).
18	250-254	4,65 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,6 (m, 3H); 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 9,35 (s, 1H) ; 12,15 (s, 1H).
19	340-345	4,6 (s, 2H); 7,05 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H); 7,8 (m, 2H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,55 (d, 1H); 8,7 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
20	380-385	4,65 (s, 2H) ; 6,65 (d, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H); 8,7 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; 9,3 (s, 1H) ; 12,05 (s, 1H).

Ej	PF o [M+H]	RMN Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
21	285-287	4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); de 7,3 a 7,75 (m, 10H); 7,95 (m, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,95 (t, 1H).
22	144-146	4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); de 7,15 a 7,75 (m, 11H); 8,40 (s, 1H) ; 8,9 (t, 1H).
23	150-152	4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); de 7,25 a 7,75 (m, 9H); 8,2 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (t, 1H).
24	178-180	4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; de 7,3 a 7,5 (m, 4H); de 7,55 a 7,75 (m, 5H); 8,2 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) , 8,9 (m, 1H).
25	208-210	4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); de 7,25 a 7,4 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); de 7,5 a 7,7 (m, 4H); 7,85 (t, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,5 (s, 1H) ; 8,6 (m, 1H); 8,9 (m, 1H).
26	226-228	4,55 (d, 2H) ; 5,2 (t, 1H) ; 7,3 (m, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,7 (m, 4H); 7,85 (t, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,6 (m, 1H); 8,95 (s, 1H).
27	162-164	4,6 (d, 2H); 5,25 (t, 1H); 7,1 (m, 1H) ; de 7,25 a 7,65 (m, 8H); 8,25 (s, 1H); 8,85 (t, 1H).
28	81-83	3,25 (s, 3H); 3,55 (m, 4H); 4,55 (s, 2H) ; de 7,2 a 7,4 (m, 4H); 7,5 (t, 1H); de 7,68 a 7,75 (m, 6H); 8,4 (s, 1H) ; 8,95 (t, 1H).
29	126-128	3,25 (s, 3H); 3,55 (m, 4H); 4,55 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; de 7,3 a 7,7 (m, 8H); 8,3 (s, 1H) ; 8,85 (t, 1H).
30	173-175	4,6 (d, 2H); 5,2 (t, 1H) ; 7,3 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); de 7,5 a 7,65 (m, 6H); 7,9 (m, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,85 (t, 1H).
31	279-283	2,85 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,75 (d, 1H) ; 8,8 (m, 2H); 8,9 (m, 1H); 8,95 (d, 1H); 8,15 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
32	255-258	3,75 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,2 (t, 1H) ; 7,3 (t, 1H); 7,45 (d, 1H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 2H) ; de 7,75 a 7,9 (m, 3H); 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; 11,95 (s, 1H) ; 14,55 (m, 1H).

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
33	251-254	4,65 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H); 8,1 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 11,6 (s, 1H).
34	204-208	1,4 (t, 3H); 4,45 (q, 2H) , 4,65 (s, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,65 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 9,25 (s, 2H).
35	290-294	4,5 (s, 2H) ; 7,4 a 7,55 (m, 3H); 7,65 (d, 1H) ; 7,8 (t, 1H); 7,95 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H); 8,2 (m, 2H); 9,0 (m, 2H); 9,2 (s, 1H) ; 9,65 (s, 1H).
36	244-248	4,6 (s, 2H); 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (m, 1H) ; 8,15 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,85 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
37	220-224	4,6 (s, 2H); 7,4 (d, 1H) ; 7,45 a 7,65 (m, 4H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,1 (d, 1H); 8,2 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
38	261-263	4,65 (s, 2H) ; 7,4 a 7,5 (m, 3H); 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 a 8,15 (m, 3H); 8,65 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H).
39	277-279	4,6 (s, 2H); 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (t, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H).
40	285-288	4,55 (s, 2H) ; 7,35 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,55 (m, 1H) ;7,6 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,95 (d, 1H) ; 8,15 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H); 8,8 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H).
41	310-315	4,5 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,65 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
42	270-271	3,35 (t, 2H); de4,6 a 4,7 (m, 4H) ; 7,0 (d, 1H); 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,2 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H).

174

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
43	310-315	4,5 (s, 2H) ; 6,6 (s, 1H) ; 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,65 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,0 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
44	181-183	4,65 (d, 2H); 5,3 (t, 1H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,75 (m, 4H); 8,0 (d, 1H); 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
45	178-180	4,65 (d, 2H); 5,3 (t, 1H) ; 7,2 (s, 1H); 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (m, 4H); 8,65 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
46	277-279	2,5 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,75 (s, 1H); 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
47	203-204	1,55 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; de 7,4 a 7,75 (m, 8H).; 7,85 (s, 1H); 8,05 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
48	[349]	1,5 (s, 6H) ; 2,8 (s, 3H); 5,1 (s, 1H) ; 7,2 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 4H); 7,85 (s, 1H); 8,55 (s, 1H).
49	[335]	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H); de 7,5 a 7,55 (m, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 4H); 7,8 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
50	[330]	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,3 a 7,35 (m, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,9 (t, 1H); 8,15 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,65 (d, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
51	[369]	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; 7,15 (d, 1H); de 7,4 a 7,45 (m, 2H) ; de 7,5 a 7,55 (m, 2H); de 7,6 a 7,65 (m, 2H); 7,8 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
52	[369]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; de 7,25 a 7,4 (m, 3H); 7,45 (t, 1H); 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 4H); 7,85 (s, 1H); 8,45 (s, 1H) 8,95 (s, 1H).
53	[335]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,15 (d, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 4H); de 7,6 a 7,65 (m, 2H); 7,8 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).

175

Ej	PF o [M+H]	RMN Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
54	[369]	1,5 (s, 6H) ; 5,1 (s, 1H) ; de 7,4 a 7,45 (m, 3H); 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 3H); 7,85 (s, 1H); 8,2 (m, 1H); 8,55 (s, 2H) ; 8,98 (s, 1H).
55	[386]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,45 (t, 2H); de 7,5 a 7,6 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H); 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
56	[385]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 3H); 7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; de 7,85 a 7,9 (m, 2H); 8,0 (d, 1H); 8,55 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
57	[383]	1,5 (s, 6H) ; 4,35 (s, 3H) ; 5,15 (s, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,45 (t, 1H); 7,5 (d, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 3H); 7,8 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H); 8,7 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).
58	[371]	1,5 (s, 6H) ; de 3,2 a 3,3 (m, 2H); de 4,55 a 4,6 (m, 2H); 5,1 (s, 1H) ; 6,85 (d, 1H); de 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,85 (s, 1H); 8,3 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
59	[319]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,6 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,4 (t, 1H) ; de 7,45 a 7,55 (m, 2H); 7,65 (m, 2H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
60	[369]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ;.7,5 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; de7,6 a 7,7 (d, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).
61	[385]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; de 7,45 a 7,5 (m, 2H); de 7,55 a 7,6 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; de 7,8 a 7,85 (m, 2H); 8,0 (d, 1H); 8,05 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
62	[336]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H); de 7,45 a 7,55 (m, 2H); de 7,65 a 7,7 (m, 2H); 7,75 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,9 (sd, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
63	330-335	4,5 (s, 2H) ; 7,4 (m, 3H) ; 7,55 (m, 2H); 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H); 8,3 (d, 1H); 9,0 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H) ; 14,0 (s, 1H).

176

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
64	190-195	1,55 (s, 6H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,6 (m, 4H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,25 (m, 2H) ; 9,05 (s, 1H) ; 9,2 (s, 1H) ; 14,0 (s, 1H)
65	350-355	4,65 (s, 2H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,55 (t, 1H); 7,75 (m, 2H) ; 8,05 (m, 2H); 8,25 (d, 1H) ; 9,05 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H) ; 13,9 (s, 1H).
66	[325]	4,45 (d, 2H); 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,3 (m, 2H); de 7,4 a 7,5 (m, 2H); de 7,5 a 7,55 (m, 3H); 7,95 (s, 1H); 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
67	[320]	4,45 (s, 2H) ; 5,25 (s, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 3H); 7,45 (m, 2H) ;7,7 (d, 1H); 7,9 (t, 1H); 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
68	[325]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; de 7,2 a 7,3 (m, 2H); de 7,4 a 7,5 (m, 2H); de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
69	[376]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 2H); de 7,45 a 7,5 (m, 2H); de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
70	[375]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,4 (m, 4H); de 7,45 a 7,5 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
71	[361]	3,25 (t, 2H) ; 4,45 (d, 2H) ; 4,55 (t, 2H); 5,3 (t, 1H) ; 6,85 (d, 1H); 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H); 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
72	[359]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).
73	[375]	4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 2H); 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,05 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
74	[326]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 2H); de 7,45 a 7,55 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,95 (s, 1H); 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

177

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
75	[357]	2,75 (s, 3H); 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,2 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 8,45 (s, 1H).
76	[343]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 4H); 7,95 (s, 1H); 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
77	[338]	4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,9 (t, 1H); 8,15 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,65 (d, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
78	[377]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,15 (s, 1H); 7,25 (t, 1H); de 7,4 a 7,45 (m, 2H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
79	[377]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,3 (m, 2H); 7,35 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,75 (m, 4H); 8,5 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
80	[343]	4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,15 (d, 1H); 7,35 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
81	[377]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); de 7,4 a 7,5 (m, 3H); de 7,6 a 7,75 (m, 3H); 8,25 (m, 1H); 8,55 (d, 2H); 8,8 (s, 1H).
82	[394]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).
83	[344]	4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; de 7,25 a 7,3 (m, 2H); de 7,4 a 7,5 (m, 2H); de 7,5 a 7,55 (m, 3H); 7,95 (s, 1H); 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
84	247-252	3,4 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; de 7,45 a 7,8 (m, 7H); 8,0 (d, 1H); 8,25 (m, 2H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H).
85	88-92	3,35 (s, 3H); 4,55 (s, 2H) ; 6,55 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 3H); 7,75 (m, 3H) ; 8,0 (d, 1H); 8,1 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 11,6 (s, 1H).
86	205-208	1,5 (s, 6H) ; 2,5 (s, 3H) ; 5,1 (s, 1H) ; 6,7 (s, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H); 7,7 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).

178

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
87	[339]	2,70 (s, 3H); 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,20 (m, 1H) ; 7,32 (m, 2H); 7,47 (m, 3H); 7,58 (m, 1H); 7,64 (d, 1H); 8,50 (s, 1H).
88	[359]	4,43 (d, 2H); 5,30 (t, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,30 (m, 2H) ; 7,46 (m, 3H); 7,65 (d, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,68 (s, 1H).
89	[359]	4,45 (d, 2H) ; 5,30 (t, 1H); 7,32 (m, 5H); 7,48 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,47 (s, 1H) ; 8,72 (s, 1H).
90	[359]	4,45 (d, 2H) ; 5,32 (t, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,41 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,54 (m, 2H); 8,72 (s, 1H).
91	[373]	4,35 (s, 3H) ; 4,47 (d, 2H); 5,31 (t, 1H) ; 7,28 (m, 4H); 7,49 (m, 1H); 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (dd 2H) ; 7,78 (d, 1H) ; 8,66 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H).
92	[309]	4,45 (d, 2H) ; 5,30 (t, 1H); 6,63 (s, 1H) ; 6,88 (s, 1H) ; 7,29 (m, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,62 (d, 1H) ; 7,78 (s, 1H); 8,23 (s, 1H) ; 8,69 (s, 1H).
93	[393]	4,61 (d, 2H); 5,34 (t, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,40 (m, 2H) ; 7,48 (d, 1H) ; 7,65 (m, 1H); 7,72 (d, 1H) ; 7,88 (d, 1H); 7,91 (s, 1H) ; 8,00 (d, 1H); 8,52 (s, 1H) ; 8,81 (s, 1H).
94	[391]	4,35 (s, 3H) ; 4,62 (d, 2H); 5,32 (t, 1H) ; 7,29 (m, 3H); 7,53 (d, 1H) ; 7,67 (m, 3H) ; 7,82 (d, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 8,94 (s, 1H).
95	[379]	3,25 (t, 2H) ; 4,58 (m, 4H); 5,34 (t, 1H); 6,83 (d, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,74 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,74 (s, 1H).
96	[327]	4,60 (d, 2H); 5,33 (t, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,88 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,42 (d, 1H) ; 7,63 (m, 2H) ; 7,79 (s, 1H); 8,24 (s, 1H) ; 8,80 (s, 1H).
97	[377]	4,62 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,68 (m, 3H); 7,97 (d, 1H); 8,05 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H); 8,47 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H).
98	[393]	4,61 (d, 2H); 5,34 (t, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,57 (d, 1H) ; 7,64 (m, 1H); 7,72 (d, 1H) ; 7,81 (d, 1H) ; 7,99 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,52 (d, 2H); 8,79 (s, 1H).

179

Ej	PF o [M+H]	RMN Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
99	67-70	3,3 (s, 3H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,65 (m, 2H); 4,6 (s, 2H); 6,45 (m, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,5 (t, 1H); de 7,55 a 7,7 (m, 6H); 8,05 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 11,15 (s, 1H).
100	206-210	1,55 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,45 (t, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,75 (m, 2H) ; 7,85 (m, 3H) ; 8,55 (d, 1H); 8,75 (s, 1H) ; 9,05 (s, 1H).
101	275-277	4.45 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,45 a 7,6 (m, 3H); 7,75 a 7,9 (m, 3H); 8,55 (d, 1H); 8,8 (m, 2H).
102	[368]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,5 (m, 1H) ; 7,5 (m, 7H); 7,72 (d, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,19 (s, 1H); 8,32 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
103	[368]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,4 (m, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,05 (m, 2H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,75 (m, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,6 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; 11,0 (s, 1H).
104	[360]	1,5 (s, 6H) , 4,1 (s, 3H) , 5,1 (s, 1H) , 7,15 (m, 1 H) , 7,45 (m, 1H) , 7,55 (m, 2H) , 7,7 (s, 2H) , 7,8 (s, 1H) , 8,2 (d, 1H), 8,55 (s, 1H) , 8,6 (d, 1H) , 9,0 (s, 1H)
105	[346]	1,5 (s, 6H), 2,5 (s, 3H) ; 5,15 (s, 1H) , 7,3 (m, 1H) , 7,45 (m, 1H) , 7,5 (m, 2H) , 7,65 (m, 2H) , 7,8 (s, 1H) , 7,9 (d, 1H) , 8,25 (s, 1H) , 8,9 (s, 1H)
106	[382]	1,5 (s, 6H) , 3,85 (s, 3H) , 5,1 (s, 1H) , 6,5 (d, 1H) , 7,35 (d, 1H) , 7,45 (m, 1H) , 7,55 (m, 3H) , 7,65 (m, 2H) , 7,8 (m, 2H) , 8,2 (s, 1H) , 8,4 (s, 1H) , 8,9 (s, 1H)
107	[380]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (m, 1H); 7,45 (m, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,8 (m, 4H); 8,0 (d, 1H); 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,95 (m, 1H) ; 9,0 (m, 1H); 9,05 (s, 1H) ; 9,35 (d, 1H).
108	[380]	1,5 (s, 6H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,6 (m, 3H); 7,85 (m, 4H); 8,2 (m, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,8 (d, 1H); 9,0 (s, 1H) ; 9,4 (s, 1H).
109	[357]	1,5 (s, 6H) , 5,1 (s, 1H) , 7,45 (t, 1H) , 7,55 (d, 1H) , 7,6 (d, 1H) , 7,7 (s, 2H) , 7,75 (m, 1H) , 7,8 (m, 2H) , 8,75 (s, 1H) , 8,95 (s, 1H)

180

Ej	PF o [M+H]	RMN Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
110	[366]	0,95 (d, 6H) , 1,5 (m, 7H) , 1,7 (m, 2H) , 4,2 (t, 2H) , 5,1 (s, 1H) , 7,45 (m, 1H) , 7,55 (m, 2H) , 7,65 (m, 2H) , 7,8 (s, 1H) , 7,9 (s, 1H) , 8,15 (s, 1H) , 8,25 (s, 1H) , 8,9 (s, 1H)
111	[380]	1,5 (s, 6H) , 5,15 (s, 1H) , 7,65 (m, 8H) , 8,05 (m, 1H) , 8,1 (m, 1H) , 8,7 (s, 1H) , 8,9 (m, 1H) , 8,95 (s, 1H) , 9,95 (s, 1H)
112	[358]	4,45 (d, 2H) ; 5,30 (t, 1H); 6,5 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H); ;
113	[350]	3,9 (s, 3H) ; 4,4 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 6,9 (d, 1H,) ;7,4 (m, 3H) 7,65 (d, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,45 (s 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ;
114	[338]	4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,25 (m, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,6 (d, 1H) ; 8,7 (m, 1H) ; 8,75 (m, 1H).
115	[339]	2,25 (s, 3H) ; 4,44 (s, 2H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
116	[321]	4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H) ; 9,18 (s, 1H) ; 9,4 (s, 2H).
117	[358]	4,45 (m, 2H) ; 5,25 (m, 1H) ; 7,05 (s, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 4H); 7,75 (m, 2H) ; 8,6 (s, 1H); 8,75 (s, 1H) ; 11,0 (s, 1H).
118	[358]	4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (m, 4H); 7,6 (m, 2H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
119	[350]	4,1 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,2 (m, 1H); 8,5 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
120	[339]	3,15 (s, 3H); 4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,45 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
121	[372]	3,8 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H); 6,55 (d, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

181

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
122	[370]	4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (m, 1H); 7,75 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,1 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H); 8,8 (s, 1H) ; 8,95 (m, 1H) ; 9,35 (m, 1H).
123	[370]	4,45 (s, 2H) ;5,3 (m, 1H); 7,3 (m, 2H) ; 7,55 (m, 2H); 7,9 (m, 3H) ; 8,25 (m, 2H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,85 (d, 1H); 9,45 (s, 1H).
124	[356]	4,45 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H); 7,3 (d, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,7 (m, 3H); 8,75 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
125	[379]	0,9 (d, 6H); 1,5 (m, 1H); 1,7 (m, 2H); 4,2 (t, 2H); 4,4 (s, 2H) ; 5,25 (s, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
126	[376]	4.6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 6,5 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,65 (m, 3H) ; 8.2 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
127	[368]	3,9 (s, 3H) ; 4.6 (d, 2H); 5,3 (t, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,2 (t, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (d, 2H).
128	[389]	2,25 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H); 5,3 (s, 1H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (m, 2H) ; 7,6 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
129	[376]	4.6 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,45 (m, 2H); 7,65 (m, 4H) ; 8.05 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H); 8,75 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).
130	[368]	4,1 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (t,1H);7,45 (m,1H); 7,65 (m, 2H) ; 8,15 (m, 1H); 8,55 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
131	[357]	2,45 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
132	[390]	3,85 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 6,5 (d, 1H) ;7,25 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H); 8,8 (s, 1H).
133	[388]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,5 (d, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H); 8,1 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 9,0 (m, 1H); 9,35 (d, 1H).

182

Ej	PF o [M+H]	**RMN** Espectro RMN ^{1}H (DMSO-d6, δ en ppm)
134	[388]	4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,7 (m, 4H) ; 8,2 (m, 2H); 8,55 (s, 1H) ;8,6 (d, 1H) ;8,8 (d 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 9,45 (s, 1H)
135	[374]	455 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,7 (s, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,80 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)
136	[397]	0,9 (d, 6H); 1,5 (m, 1H); 1,7 (m, 2H); 4,15 (t, 2H); 4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H); 7,9 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H); 8,25 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ;
137	[437]	1,4 (s, 9H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,2 (s, 1H) ; 8,55 (m, 1H); 8,65 (m, 1H) ; 8,8 (m, 1H); 8,9 (m, 1H); 9,0 (s, 1H) ; 9,15 (s, 1H); 9,3 (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

La actividad de los compuestos según la invención ha sido evaluada sobre una línea celular (N2A) que expresa de manera endógena el receptor de ratón Nurr1 y que ha sido transfectada de manera estable con el elemento de respuesta que une al NOT (NBRE) acoplado con el gen informador luciferasa. Las EC_{50} 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 cm^2 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 disolución madre a 10^{-2} M y se diluyen en 100% de DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en medio de cultivo antes de la incubación con las células, conteniendo así 0,625% final de DMSO.

Por ejemplo, los compuestos n° 6, 7, 24, 50, 68, 79 y 86 han mostrado una EC_{50} de respectivement 0,9 ; 1,6; 52 ; 202 20 5 y 71 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.

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 encefalomielitis 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; los 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 oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o

185

suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

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

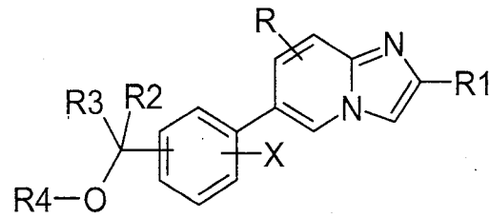
Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas ; no estando dichas dosificaciones fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso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

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.

186

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

R_1 representa :

un grupo heteroarilo o heterocíclico, pudiendo estar opcionalmente sustituido con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes : halógeno, alquilo (C_1-C_{10}), halo-alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), halo-alcoxi (C_1-C_{10}), tioalquilo (C_1-C_{10}), -S(O)-alquilo (C_1-C_{10}), -S(O)$_2$-alquilo (C_1-C_{10}), hidroxilo, oxo, ciano, nitro, hidroxi-alquileno (C_1-C_{10}), NRaRb-alquileno (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10})-alquileno (C_1-C_{10})-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO_2NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo (C_1-C_{10}), NRcC(O)ORe, NRcSO_2Re, aril-alquileno (C_1-C_{10}), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_{10}), halo-alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), halo-alcoxi (C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo (C_1-C_{10}) y R1 está unido a la imidazo[1,2-*a*]piridina por un carbono aromático ;

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

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

R_2 y R_3 representan, independientemente uno de otro,

un átomo de hidrógeno,

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

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 ;

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

R_4 representa :

un átomo de hidrógeno,

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

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}), haloalcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

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

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

Re representa un grupo alquilo (C_1-C_{10}), aril-alquileno (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}), halo-alcoxi (C_1-C_{10}), hidroxilo, ciano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo (C_1-C_{10}), NRcCOORe, SO_2NRaRb, NRcSO_2Re, aril-alquileno (C_1-C_{10}), arilo, estando el arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_{10}), halo-alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), halo-alcoxi (C_1-C_{10}), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano o OCO-alquilo (C_1-C_{10});

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

188

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados por que R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ; pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), oxo, NRaRb ; alcoxi(C_1-C_{10}), arilo, CONRaRb ;
Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_{10}) ;

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

X representa 1 o 2 átomos de hidrógeno o de halógeno.

4. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque :
R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) ;

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque :
R_2 y R_3 representan, independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_{10})alkyle.

6. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque :
R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}), opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;
Rf representa un grupo alcoxi(C_1-C_{10}).

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

el grupo está en posición 2, 3 o 4 del fenilo al que está unido.

189

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

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ;

pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), oxo, NRaRb ; alcoxi(C_1-C_{10}), arilo, CONRaRb ;

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

X representa 1 o 2 átomos de hidrógeno o de halógeno ;

R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) ;

R2 y R3 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-$C1_0$);

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}), opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

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

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

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

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, isoquinoleinilo, pirazolilo ;

pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente entre sí entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), oxo, NRaRb ; alcoxi(C_1-C_{10}), arilo, CONRaRb ;

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

X representa 1 o 2 átomos de hidrógeno o de halógeno ;

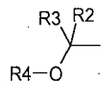
R representa en posición 3, 5, 7 u 8 del imidazo[1,2-*a*]piridina un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) ;

190

R2 y R3 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-$C1_0$);

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}), opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

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

estando el grupo  en posicion 2, 3 o 4 del fenilo al que está unido ;

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

10. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados por que

R_1 representa un grupo isoxazolilo, piridinilo, tiazolilo, quinoleinilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, furilo, tienilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pudiendo estar estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios átomos o grupos elegudos independientemente entre sí entre halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), oxo, NRaRb, arilo ;

X representa un hidrógeno,

R representa un hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) ;

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

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_{10}), estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

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

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

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

11. Compuestos :

- {3-[2-(5-metilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [3-[2-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- Hidrocloruro (2:1) de 6-(3-*terc*-butoximetilfenil)-2-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- [3-[2-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol
- [3-[2-(quinolein-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su

191

hidrocloruro ;

- [3-]2-(piridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-[(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- 6-[6-(3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinolein-2-ona y su hidrocloruro ;
- 2-(5-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(3-*terc*-butoximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- 6-[6-(3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-3*H*-benzoxazol-2-ona y su hidrocloruro ;
- Hidrocloruro (1:1) de [2-(2-furan-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(5-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {3-[2-(5-clorotien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il] fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(6-dimetilaminopiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1*H*-indol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(6-aminopiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1*H*-indol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(2-aminopiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil} metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(3-fenilisoxazol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [3-[2-(Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [3-[2-(Benzofuran-3-il)limidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol;
- [4-[2-(Benzofuran-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;

- [3-[2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [4-[2-(piridin-2-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [3-[2-(tien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- 2-(Benzofuran-2-il)-6-[3-(2-metoxietoximetil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- 6-[3-(2-metoxietoximetil)fenil]-2-(tien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina y su oxalato ;
- [3-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [3-(3-metil-2-tien-2-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ; ;
- {3-[2-(1*H*-indol-3-il)-3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(2-Etoxipirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- [2-(2-quinolein-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(2-Cloro-piridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- [3-(2-Benzotiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- [3-(2-Benzo[b]tiofen-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- [3-(2-Benzo[b]tiofen-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- 3-(2-Benzo[b]tiofen-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloruro ;
- {2-[2-(1*H*-Indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {3-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- {2-[2-(1H-Indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;

193

- [3-(2-Benzofuran-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(3-Clorotien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(5-metilisoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol;
- 2-{3-[2-(1H-Indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-[3-(3-metil-2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-piridin-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(5-Clorotien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzotiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzo[*b*]tienil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Furan-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzofuran-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Benzo[*b*]tienil-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-tiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol y su hidrocloruro ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloruro ;

194

- [2-Fluoro-6-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-piridin-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-(2-Benzotiazol-2-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- [2-(2-Benzo[*b*]tiofen-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- {2-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- [2-(2-Benzofuran-5-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- [2-(2-Benzo[*b*]tienil-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-tiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(3-metil-2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-tien-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-piridin-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(5-Clorotien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- [3-(2-Benzofuran-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-tien-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [3-(2-Benzofuran-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- [3-(2-Benzotiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-tiazol-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- 6-(3-metoximetilfenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridina y su hidrocloruro ;
- 2-(*1H*-Indol-6-il)-6-(3-metoximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridina y su hidrocloruro ;
- 2-{3-[2-(5-metilisoxazol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- [2-Fluoro-6-(3-metil-2-tienil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {2-[2-(5-Clorotiofén-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- [2-(2-Benzofuran-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;

- [2-(2-Benzofuran-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-furan-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [3-(2-Benzo[*b*]tienil-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1-metil-*1H*-bencimidazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {3-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-furan-2-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [3-(2-Benzofuran-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- [3-(2-Benzo[*b*]tienyl-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2,6-difluorofenil]metanol ;
- 2-(*1H*-Indol-6-il)-6-[3-[2-(metoxietil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-*a*]piridina ;
- 2-[3-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- [2-(2-Benzo[*d*]isoxazol-3-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-fluorofenil]metanol ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1*H*-Indol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(4-metiltien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Quinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Isoquinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 2-{3-[2-(2,6-Difluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}-propan-2-ol ;
- 2-(3-{2-[1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)propan-2-ol ;
- 2-[3-(2-Quinolin-3-il-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;

196

- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol
- {2-Fluoro-6-[2-(3-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metiltien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-pirimidin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metiltien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-quinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-isoquinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {2-[2-(2,6-Difluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- (2-Fluoro-6-{2-[1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}phenyl)metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(6-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metiltien-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1*H*-indol-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metiltien-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-quinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2,6-Difluoro-3-(2-isoquinolin-5-ilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- {3-[2-(2,6-Difluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-2,6-

difluorofenil}metanol ;

• (2,6-Difluoro-3-{2-[1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)metanol ;

• *N-terct*-butil-5-[6-(2,4-difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]nicotinamida.

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

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

14. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades neurodegenerativas.

15. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de traumatismos cerebrales y de la epilepsia.

16. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades psiquiátricas.

17. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades inflamatorias.

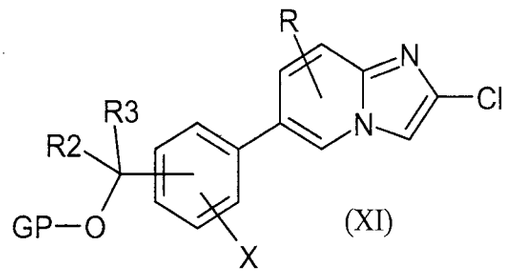
18. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la osteoporosis y los cánceres.

19. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, las tauopatías, la esclerosis en placa.

198

20. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 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.

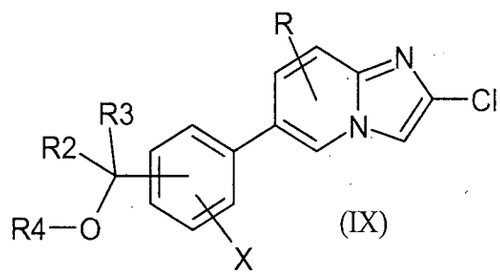
21. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, por reacción de compuestos de fórmula (XI)



(XI)

en la que R, X, R3 y R2 son tal como se definen en la reivindicación 1 y GP es un grupo de protección de la función hidroxilo, con R1-W con R1 siendo tal como se define en la reivindicación 1 y W es un dericado de boro o de estaño, a continuación el producto obtenido se desprotege.

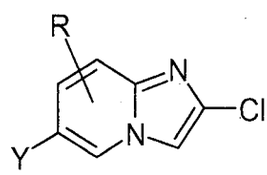
22. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, por reacción de compuestos de fórmula (IX).



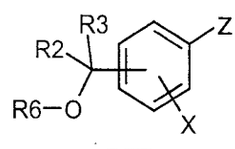
(IX)

en la que R, X, R3, R4 y R2 son tal como se definen en la reivindicación 1 con R1-W con R1 siendo tal como se define en la reivindicación 1 y W es un dericado de boro o de estaño.

23. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, por reacción de compuestos de fórmula (VIII).



(VIII)

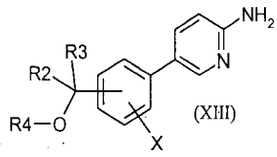


(VII)

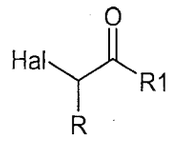
199

en la que R es tal como se definen en la reivindicación 1 e Y es un derivado de boro, con un compuesto de la fórmula (VII) en la que R6 representa R4 y R2, R3, R4 y X son tal como se definen en la reivindicación 1 y Z es un halógeno.

24. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, por reacción de compuestos de fórmula (XIII).



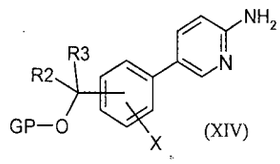
(XIII)



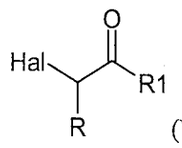
(VI)

en la que R2 R3, R4 y X son tal como se definen en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (VI), R1, R son tal como se definen en la reivindicación 1 y Hal es un halógeno.

25. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, por reacción de compuestos de fórmula (XIV).



(XIV)

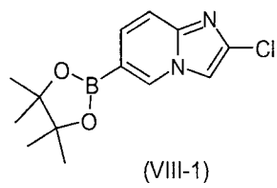


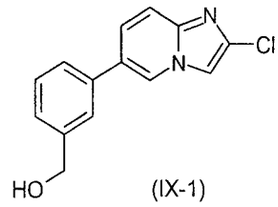
(VI)

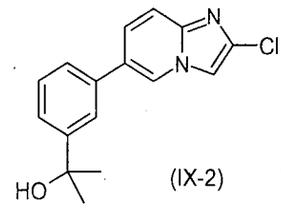
en la que R2, R3, R4 y X son tal como se definen en la reivindicación 1 y GP es un grupo de protección de la función hidroxilo, con un copmuesto de fórmula (VI), R1, R son tal como se definen en la reivindicación 1 y Hal es un halógeno, a continuación el producto obtenido se desprotege.

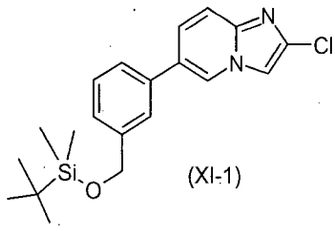
200

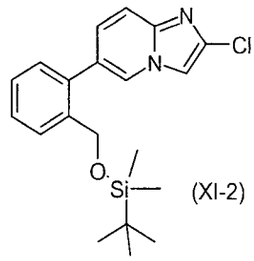
26. Compuestos intermedios

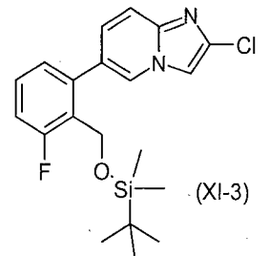

(VIII-1)

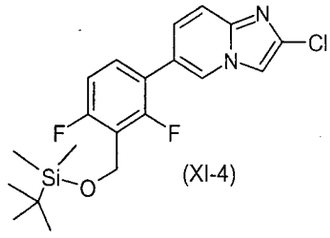

(IX-1)

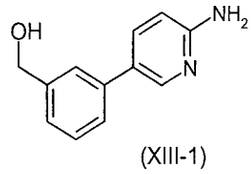

(IX-2)

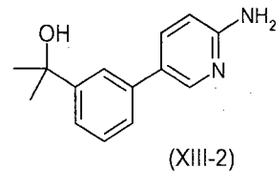

(XI-1)

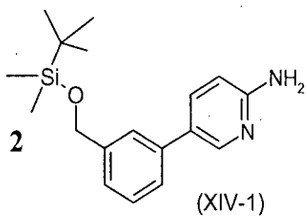

(XI-2)

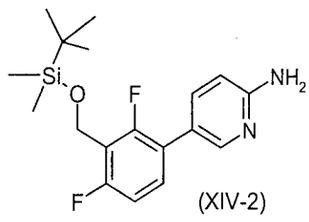

(XI-3)

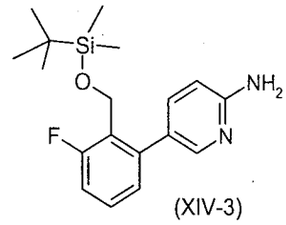

(XI-4)


(XIII-1)


(XIII-2)


(XIV-1)


(XIV-2)


(XIV-3)

27. Procedimiento de síntesis según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25 en el que los compuestos de fórmulas generales (VIII), (IX), (XI), (XIII) y (XIV) son los compuestos de fórmulas generales (VIII-1), (IX-1), (IX-2), (XI-1), (XI-2), (XI-3), (XI-4), (XIII-1), (XIII-2), (XIV-1), (XIV-2) y (XIV-3).

201

Resumen

Compuestos de la fórmula (I) en la que: R_1 representa: un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos opcionalmente sustituidos; X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro elegido entre hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_{10}), halo-alquilo(C_1-C_{10}), alcoxi(C_1-C_{10}), NRaRb, ciano, nitro ; R representa en posición 3, 5, 7, 8 de la imidazo[1,2-*a*]piridina de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes uno del otro ; R_2 y R_3 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente susituido; un grupo arilo opcionalmente sustituido ; R_2 y X pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono; R_4 representa: un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes. Utilización en terapéutica y procedimiento de síntesis.

2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/000303

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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 septembre 2009	23/09/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bareyt, Sébastian

203

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2009/000303

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

2DY

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000303

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'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
7 septembre 2009	23/09/2009
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 Tél. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Bareyt, Sébastian

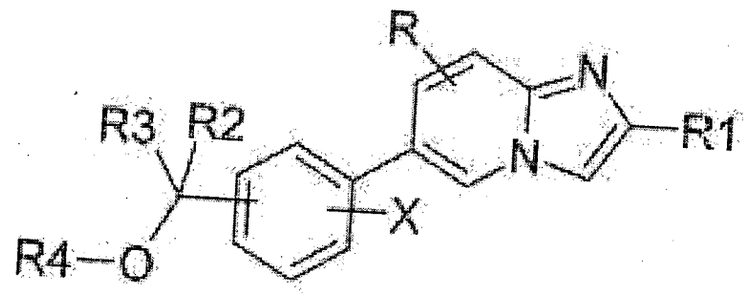
205

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

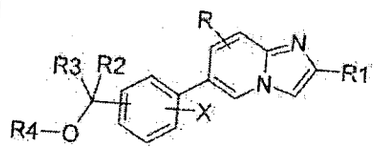
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000303

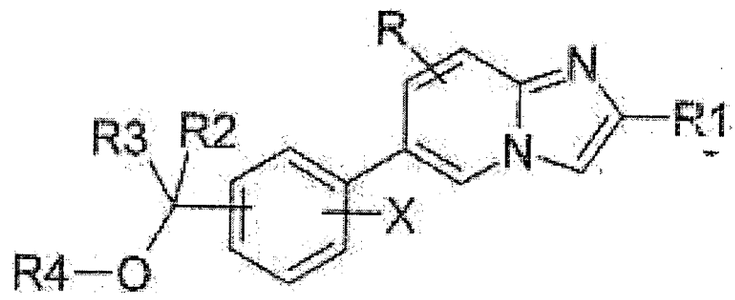
Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 2008034974	A	27-03-2008	AR	062897	A1	10-12-2008
			AU	2007298856	A1	27-03-2008
			CA	2662848	A1	27-03-2008
			CL	27332007	A1	11-04-2008
			EP	2069342	A1	17-06-2009
			FR	2906250	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



(I)



(I)



(I)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RESOLUCION No. 4457

POR LA CUAL SE ACEPTA UN DESISTIMIENTO

EXPEDIENTE : 94 040.230
MARCA : RICH'S (MIXTA)
CLASE : 30
FOLIO : 32

LA JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
en ejercicio de sus facultades legales y,

CONSIDERANDO

Que el solicitante a través de su apoderado debidamente facultado para el efecto, desistió de la solicitud contenida en el expediente indicado en la referencia, según obra en el folio anotado en el rubro.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Aceptar el DESISTIMIENTO que se da cuenta en la parte considerativa.

ARTICULO SEGUNDO: Hacer las anotaciones correspondientes y archivar el expediente.

ARTICULO TERCERO: Notifíquese personalmente a el (la) Dr (a).JAMES W.F. RAISBECK apoderado (a) del solicitante, o a quien haga sus veces, del contenido de está resolución, advirtiéndole que contra ella proceden los recursos de reposición ante el Jefe de División de Signos Distintivos, y de apelación, para ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuesto dentro de los cinco (5) días siguientes a su notificación.

Dada en Santafé de Bogotá D.C., a los 28 FEB 1996

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
LUZ HELENA LONDOÑO JARAMILLO.

APODERADO: JAMES W.F. RAISBECK
DIRECCION : CALLE 35 No. 7-25 PISO 4
CIUDAD : SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MPSR.

208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 67,851
FECHA : AGOSTO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-116608- -00000-0000
Fecha: 2010-09-21 12:45:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 210

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354662860	17/08/2010	60,033,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	32 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	155,000.00
		TOTAL : $	155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CODO: 14775 - 841 - 148 - 1

209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,689
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-116608- -00000-0000
Fecha: 2010-09-21 12:45:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act. 411 PRESENTACION Folios: 210

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

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

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._____

CODO: 14775 - 841 - 148 - 1

210

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,766
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-116608- -00000-0000
Fecha: 2010-09-21 12:45:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 210

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819,000.00
		TOTAL :	$ 819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14775 - 841 - 148 - 1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 116608
	Solicitud internacional	PCT/FR2009/000303
	Fecha inicio fase nacional	21/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 14348

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 Unica No. 10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 NOV. 2010
adpa11