



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 114**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01922930 .1**  
86 Fecha de presentación : **29.03.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1268478**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2003**

54 Título: **Imidazopiridina fenil-substituidos.**

30 Prioridad: **31.03.2000 US 194071 P**  
**28.02.2001 US 272121 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2007**

73 Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**  
**920 U.S. Route 202, P.O. Box 300**  
**Raritan, New Jersey 08869-0602, US**

72 Inventor/es: **Breitenbucher, J., Guy;**  
**Carruthers, Nicholas, I.;**  
**Li, Xiaobing;**  
**McAtee, Laura, C.;**  
**Shah, Chandravadan, R. y**  
**Wolin, Ronald, L.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 286 114 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Imidazopiridina fenil-substituidos.

5 La invención se relaciona con compuestos heterobocíclicos fusionados farmacéuticamente activos y con métodos de utilización de los mismos para tratar o prevenir trastornos y condiciones, tales como las mediadas por el receptor de histamina H<sub>3</sub>.

## Antecedentes

10 El receptor de histamina H<sub>3</sub> se localiza como un autorreceptor presináptico en el sistema nervioso central y como un heterorreceptor presináptico en neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas y colinérgicas. El receptor de histamina H<sub>3</sub> se localiza también periféricamente en tejidos tales como las células musculares lisas vasculares.

15 Los usos propuestos de los antagonistas de histamina H<sub>3</sub> incluyen el tratamiento o la prevención de la demencia, de la enfermedad de Alzheimer (Panula y col., *Abstr. Society Neuroscience*, 1995, 21: 1977), la epilepsia (Yokoyama y col., *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 234: 129), los trastornos del sueño/vigilia (Lin y col., *Br. Res.*, 1990, 523, 325; Monti y col., *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 205, 283), incluyendo la narcolepsia, el insomnio y el "jet lag", los trastornos de la ingestión de alimentos (Machidori y col., *Brain Research*, 1992, 590: 180), la enfermedad del movimiento, el vértigo, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos del aprendizaje y la memoria (Barnes y col., *Abstr. Society Neuroscience*, 1993, 19: 1813), la esquizofrenia (Schlicker y col., *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1996, 353: 325) y las secuelas asociadas a la reperfusión post-isquémica y a la hipertensión (Imamura y col., *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, 1994, 271, 1259). Los antagonistas H<sub>3</sub> son también útiles para tratar o prevenir la inflamación neurogénica, tal como la migraña (McLeod y col., *Abstr. Society Neuroscience*, 1996, 22, 2010), el asma (Ichinose y col., *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 174, 49), la obesidad, la rinitis alérgica, el abuso de sustancias, los trastornos bipolares, los trastornos maniácos y la depresión. Se cree que los antagonistas de histamina H<sub>3</sub> solos o en combinación con antagonista de histamina H<sub>1</sub> son útiles en el tratamiento de la respuesta alérgica de vías respiratorias superiores o de la rinitis alérgica (véanse, v.g., las Patentes EE.UU. N° 5.217.986, 5.352.707 y 5.869.479).

30 Como se ha indicado, la técnica anterior relacionada con los ligandos de histamina H<sub>3</sub> fue extensamente revisada recientemente ("*The Histamine H<sub>3</sub> Receptor-A Target for New Drugs*", Leurs, R. y Timmerman, H. (Editores), Elsevier, 1998). En esta referencia, se revisó la química medicinal de los agonistas y antagonistas de histamina H<sub>3</sub> (véanse Krause y col. y Phillips y col., respectivamente). Así, se observó la importancia de un resto de imidazol que contenía solo una única sustitución en la posición 4 junto con los efectos deletéreos de una sustitución adicional sobre la actividad. En particular, se dijo que la metilación del anillo de imidazol en cualquiera de las posiciones no sustituidas restantes disminuía fuertemente la actividad.

Más recientemente, varias publicaciones han descrito ligandos de histamina H<sub>3</sub> que no contienen un resto de imidazol. Como ejemplos, se incluyen Ganellin y col., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 1998, 331, 395; Walczynski y col., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 1999, 332, 389; Walczynski y col., *Farmaco*, 1999, 684; Linney y col., *J. Med. Chem.*, 2000, 2362; Patente EE.UU. 5.352.707; Solicitud PCT WO99/42458, publicada el 26 de Agosto de 1999, y Solicitud de Patente Europea 0978512, publicada el 9 de Febrero de 2000.

45 WO9818797 se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos fusionados con un átomo de nitrógeno de unión de anillo, así como sales de los mismos terapéuticamente útiles. La descripción se relaciona además con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, así como con un procedimiento para la preparación de los compuestos y de las composiciones. Se dice que los nuevos compuestos exhiben efectos principalmente antipsicóticos, de tal forma que la descripción se relaciona también con un método de tratamiento de la esquizofrenia, de trastornos mentales orgánicos, de trastornos afectivos, de la ansiedad y de trastornos de la personalidad. Sanfilippo y col., *J. Med. Chem.*, 1988, 31:2221, describen una serie de heterociclos imidazo-fusionados substituidos con una cadena lateral de (ariloxi) alquilamina que poseen actividad bloqueante de los canales del calcio y anestésica.

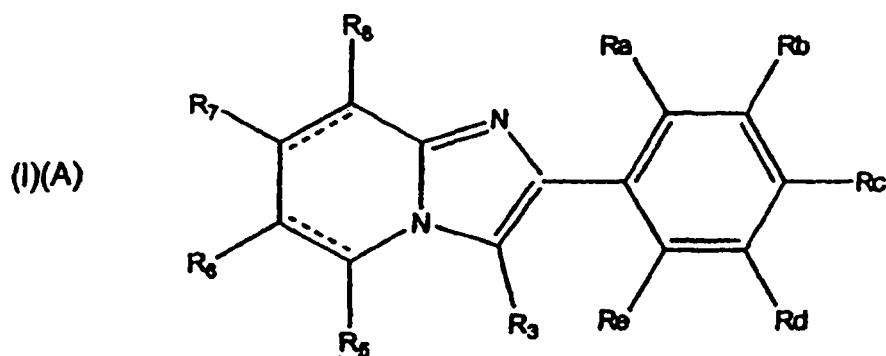
50 Srivastava y col., *Biorg. Med. Chem.*, 1998, 6: 181, describen imidazo[1,2-a]piridinas y prolinas substituidas como inhibidores selectivos de la hem oxigenasa de parásitos de malaria libres de células.

55 JP 52113992 describe derivados aralquilamina y sus sales de adición de ácido que se dice exhiben efectos farmacológicos tales como acciones antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas, inhibidoras de la aglomeración tromboplástica y antialérgicas.

## 60 Resúmen de la invención

La invención se relaciona con compuestos de imidazopiridina fenil-substituidos, con métodos de preparación de los mismos y con métodos de utilización de los mismos. Un aspecto de la invención proporciona compuestos de la siguiente fórmula (I)(A):

65



donde ambas líneas discontinuas están presentes para formar dobles enlaces carbono-carbono, o ambas líneas discontinuas están ausentes;

$R_3$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o bencilo;

cada uno de  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_8$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo o amino;  $R_7$  es metilo;

uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  y  $R_e$  es -WYZ y los otros son independientemente seleccionados entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo y amino;

W es  $R_9$ , O- $R_9$ ,  $NR_{10}$ , -(CO)(O) $R_9$ , -N( $R_{10}$ )SO<sub>2</sub>- $R_9$ , -O(CO) $R_9$ , -(CO)NR<sub>10</sub> o -N( $R_{10}$ )-CO- $R_9$ , donde  $R_9$  es alquilenilo  $C_{1-6}$ , alquinileno  $C_{2-6}$ , alquenileno  $C_{2-6}$ , fenileno o un radical bivalente heterocíclico  $C_{2-5}$ , y  $R_{10}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , fenilo o un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ ;

Y está ausente o es alquilenilo  $C_{1-6}$ , alquinileno  $C_{2-6}$ , alquenileno  $C_{2-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  bivalente;

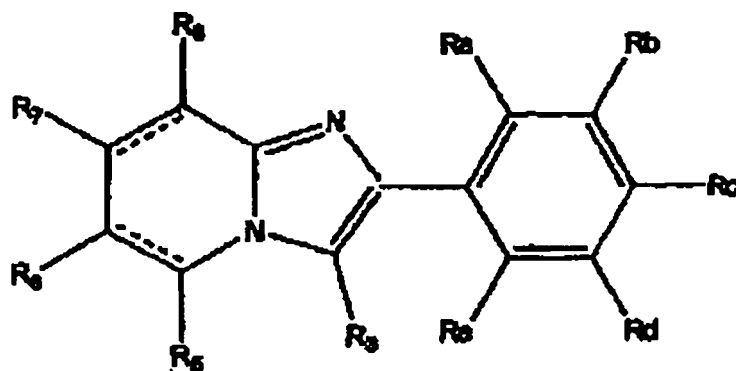
Z es un radical heterocíclico  $C_{2-6}$  con al menos un átomo de nitrógeno básico en el anillo, que eventualmente incluye en el anillo hasta 3 heteroátomos o restos adicionales independientemente seleccionados entre O, C=O, N, NH, NG, S, SO y SO<sub>2</sub>, donde G es  $R_{15}$ , COR<sub>15</sub>, COOR<sub>15</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, SO<sub>2</sub>N o CSR<sub>15</sub>; o Z es NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ , y  $R_{15}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o cicloalquenilo  $C_{4-7}$ ;

siempre que, cuando  $R_c$  sea WNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, siendo cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  independientemente seleccionado entre alquilo  $C_{1-6}$ , entonces sea cierto al menos uno de los siguientes:  $R_b$  o  $R_d$  es alquilo, alcoxi, amino o halo; las líneas discontinuas representan un doble enlace carbono-carbono o están ausentes;  $R_a$  o  $R_e$  es alquilo, alcoxi, amino o halo; o W es - $R_9$ -, -NR<sub>10</sub>-, -(CO)(O) $R_9$ -, -O(CO) $R_9$ -, -(CO)NHR<sub>9</sub>- o -N( $R_{10}$ )(CO) $R_9$ -;

estando cada uno los anteriores grupos hidrocarbilo o heterocíclicos eventualmente substituidos con entre 1 y 3 substituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ , halo, hidroxilo, un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ , fenilo y fenil(alquilo  $C_{1-3}$ ), y donde cada uno de los anteriores grupos heterocíclicos puede estar unido al resto de la molécula por un átomo de carbono o un heteroátomo;

o una sal, amida, éster o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I)(A) siguiente para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso central:



Fórmula (I) (A)

donde ambas líneas discontinuas completan un doble enlace carbono-carbono, o ambas están ausentes;

## ES 2 286 114 T3

R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-5</sub>, fenilo o bencilo;

cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo o amino;

5 uno de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> es -WYZ y los otros son independientemente seleccionados entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo y amino;

10 W es R<sub>9</sub>, O-R<sub>9</sub>, NR<sub>10</sub>, -(CO)(O)R<sub>9</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>, -O(CO)R<sub>9</sub>, -(CO)NR<sub>10</sub> o -N(R<sub>10</sub>)-CO-R<sub>9</sub>, donde R<sub>9</sub> es alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquinileno C<sub>2-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub>, fenileno o un radical bivalente heterocíclico C<sub>2-5</sub>, y R<sub>10</sub> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, fenilo o un radical heterocíclico C<sub>2-5</sub>;

Y está ausente o es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

15 Z es un radical heterocíclico C<sub>2-8</sub> con al menos un átomo de nitrógeno básico en el anillo, que eventualmente incluye en el anillo hasta 3 heteroátomos o restos adicionales independientemente seleccionados entre O, C=O, N, NH, NG, S, SO y SO<sub>2</sub>, donde G es R<sub>15</sub>, COR<sub>15</sub>, COOR<sub>15</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, SO<sub>2</sub>N o CSR<sub>15</sub>; o Z es NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> es independientemente seleccionado entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, bencilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un radical heterocíclico C<sub>2-5</sub>, y R<sub>15</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>;

20 siempre que, cuando R<sub>c</sub> sea WNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, siendo cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> independientemente seleccionado entre alquilo C<sub>1-6</sub>, entonces sea cierto al menos uno de los siguientes: R<sub>b</sub> o R<sub>d</sub> es alquilo, alcoxi, amino o halo; o ambas líneas discontinuas están ausentes; o R<sub>a</sub> o R<sub>e</sub> es alquilo, alcoxi, amino o halo; o W es -R<sub>9</sub>-, -NR<sub>10</sub>-, -(CO)(O)R<sub>9</sub>-, -O(CO)R<sub>9</sub>-, -(CO)NHR<sub>9</sub>- o -N(R<sub>10</sub>)(CO)R<sub>9</sub>-;

25 con la condición además de que, cuando cada uno de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> es H y W es un alcoxi no sustituido de cadena lineal, entonces sean ciertos al menos dos de los siguientes: Z es cíclico; o ambas líneas discontinuas están ausentes; o R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es metilo;

30 y estando cada uno los anteriores grupos hidrocarbilo o heterocíclicos eventualmente sustituidos con entre 1 y 3 substituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, halo, hidroxilo, un radical heterocíclico C<sub>2-5</sub>, fenilo y fenil(alquilo C<sub>1-3</sub>), y donde cada uno de los anteriores grupos heterocíclicos puede estar unido al resto de la molécula por un átomo de carbono o un heteroátomo;

35 o una sal, amida, éster o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un tercer aspecto de la invención se relaciona con métodos de preparación de los compuestos descritos.

40 Se describen características adicionales de la invención en la descripción y los ejemplos siguientes y en las reivindicaciones adjuntas.

### Descripción detallada

45 La invención se relaciona con imidazopiridinas fenil-sustituidas farmacéuticamente activas y con métodos para su preparación y utilización. La descripción se organiza como sigue:

A. Términos.

B. Compuestos.

50 C. Métodos sintéticos.

D. Usos.

55 E. Ejemplos químicos sintéticos.

F. Ejemplos biológicos.

G. Otras realizaciones.

60 H. Reivindicaciones

#### A. Términos

65 A continuación se definen los siguientes términos y por su uso a través de esta descripción.

“Alquilo” incluye hidrocarburos de cadena lineal y ramificados con eliminación de al menos un hidrógeno para formar un grupo radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc. Alquilo no incluye cicloalquilo.

## ES 2 286 114 T3

“Alquenilo” incluye radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificados como antes con al menos un doble enlace carbono-carbono ( $sp^2$ ). Los alquenilos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo, etc. Los radicales hidrocarbonados que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, son agrupados aquí como alquinilos. Alquenilo no incluye cicloalquenilo.

“Alquinilo” incluye radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificados como antes con al menos un triple enlace carbono-carbono ( $sp$ ). Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos y pentinilos. Los radicales hidrocarbonados que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, son agrupados aquí como alquinilos. Alquinilo no incluye cicloalquinilo.

“Alcoxi” incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc. “Aminoalquilo”, “tioalquilo” y “sulfonilalquilo” son análogos de alcoxi, substituyendo el átomo de oxígeno terminal del alcoxi, respectivamente, con NH (o NR), S y  $SO_2$ .

“Ariilo” incluye fenilo, naftilo, bifenililo, etc.

“Cicloalquilo” incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

“Cicloalquenilo” incluye ciclobutenilo, ciclobutadienilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohexatrienilo (fenilo), cicloheptenilo, etc. “Cicloalquinilo” incluye los anillos análogos con uno o más triples enlaces.

Los “radicales heterocíclicos” incluyen anillos aromáticos y no aromáticos que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o resto heteroatómico ( $SO_2$ , CO, CONH, COO) en el anillo. A menos que se indique de otro modo, un radical heterocíclico puede tener una valencia que lo conecte con el resto de la molécula a través de un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Como ejemplos de radicales heterocíclicos, se incluyen tiazolilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo y morfolinilo. Por ejemplo, como radicales heterocíclicos preferidos para Z se incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclohexilimino, cicloheptilimino y, más preferiblemente, piperidilo.

“Halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y preferiblemente fluoro o cloro.

“Paciente” o “sujeto” incluye mamíferos tales como humanos y animales (perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos) que necesiten observación, experimento, tratamiento o prevención en relación con la enfermedad o condición relevante. Preferiblemente, el paciente es un humano.

“Composición” incluye un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

En relación a los diversos radicales en esta descripción y en las reivindicaciones, se hacen dos observaciones generales. La primera observación concierne a la valencia. Como con todos los radicales hidrocarbonados, ya sean saturados, insaturados o aromáticos, y ya sean cíclicos o no, de cadena lineal o ramificados, y también de forma similar con todos los radicales heterocíclicos, cada radical incluye radicales substituidos de ese tipo y radicales monovalentes, bivalentes y multivalentes como se indica en el contexto de las reivindicaciones. El contexto indicará que el substituyente es un radical alquileo o hidrocarbonado con eliminación de al menos dos átomos de hidrógeno (bivalente) o con eliminación de más átomos de hidrógeno (multivalente). Un ejemplo de un radical bivalente que une dos partes de la molécula es  $-CH_2-CH_2-$ , o W en la fórmula (I)(A), que une Z con el grupo fenilo Ar y, por lo tanto, según las reivindicaciones, W puede ser un grupo alquilo (estrictamente, alquileo) ( $Ar-CH_2CH_2CH_2-Z$ ), un grupo aminoalquilo ( $-Ar-NH-CH_2CH_2CH_2-Z$ ), un grupo alcoxi ( $-Ar-O-CH_2CH_2CH_2-Z$ ), un “oxa” ( $-Ar-O-Z$ ), un enlace covalente ( $-Ar-Z$ ), etc.

En segundo lugar, se entiende que los radicales o fragmentos de estructura según se definen aquí incluyen radicales o fragmentos de estructura substituidos. Usando “alquilo” como ejemplo, habría que entender que “alquilo” incluye alquilo substituido con una o más substituciones, tal como entre 1 y 5, 1 y 3 ó 2 y 4 substituyentes. Los substituyentes pueden ser idénticas (dihidroxi, dimetilo), similares (cloro, fluoro) o diferentes (clorobencil- o aminometil-substituido). Como ejemplos de alquilo substituido, se incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo, aminoalquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, etc.

Como substituciones preferidas para Ar se incluyen metilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, fluorometilo, difluorometilo, perfluorometilo (trifluorometilo), 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, etoxi, fluoroetoxi, fluoro, cloro y bromo, y particularmente metilo, fluorometilo, perfluoro, trifluorometoxi, difluorometoxi, metoxi y fluoro.

## ES 2 286 114 T3

Como ejemplos de otros radicales o fragmentos substituidos, se incluyen 1-metil-2-pirrolidino, 4-(piperidil)piperidilo, [4-(N-bencil)piperidil]amino, 4-fluoro-bencilamino, beta-hidroxi-etoxi, beta-hidroxi-propoxi, 2-oxopirrolidino, 4-(1-metil-4-piperidinilo), 4-(5-metil-tiazolo), 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo y 4-metilbencilo.

### 5 B. Compuestos

Un aspecto de la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como se ha descrito en la sección de Resumen anterior.

10 Como compuestos preferidos de fórmula (I), se incluyen aquellos compuestos en los que: (a) Z consiste en piperidilo, morfolinilo, bencilamino, fenilamino, bencilamino substituido, piperazinilo, pirrolidilo o un radical cicloalquilimino C<sub>6-8</sub>; (b) Z es NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> es independientemente seleccionado entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo y bencilo; (c) W es alcoxi C<sub>2-4</sub> bivalente hidroxi-substituido, alcoxi C<sub>2-4</sub> bivalente, alquilamino C<sub>2-4</sub> bivalente, butenileno o butinileno; (d) W consiste en propoxi, etoxi, propilamino o etilamino; (e) al menos uno de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> es metilo; (f) cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>8</sub> es independientemente H, metilo, etilo, metoxi, etoxi, halometilo, fluoro o cloro (y preferiblemente halometilo, metilo o fluoro); o donde uno de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> es WZ y los otros son independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, metoxi, etoxi, halometilo, fluoro o cloro (y preferiblemente halometilo, metilo o fluoro); o ambos; (g) las líneas discontinuas son dos dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, entre C-5 y C-6 y entre C-7 y C-8, para formar un esqueleto de imidazopiridina); (h) las líneas discontinuas están ausentes, formando así un esqueleto de tetrahidroimidazopiridina; (i) R<sub>a</sub> o R<sub>e</sub> es metilo, fluoro o metoxi; (j) siempre que, cuando R<sub>c</sub> es WNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, siendo cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> independientemente seleccionado entre alquilo C<sub>1-6</sub>, entonces sean ciertos al menos dos de los siguientes: R<sub>b</sub> o R<sub>d</sub> es metilo, metoxi, etilo, etoxi o halo; al menos una de las líneas discontinuas esté ausente; R<sub>a</sub> o R<sub>e</sub> es metilo, metoxi, etilo, etoxi, fluoro o cloro; o W es R<sub>9</sub>, -(CO)(O)R<sub>9</sub>, -O(CO)R<sub>9</sub>, -(CO)NHR<sub>9</sub>, -N(R<sub>10</sub>)-CO-R<sub>9</sub> o NR<sub>10</sub>; o sus combinaciones.

25 Como compuestos preferidos adicionales, se incluyen aquellos en los cuales: (k) R<sub>3</sub> es H o metilo; cada uno de R<sub>b</sub> y R<sub>d</sub> es independientemente H, metilo o metoxi; R<sub>8</sub> es H, metilo, fluoro o cloro; cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es H; cada uno de R<sub>a</sub> o R<sub>e</sub> es independientemente H, metilo, fluoro o cloro; W es alcoxi C<sub>2-4</sub>, alquilenilo C<sub>4</sub>, alquilenilo C<sub>4</sub>, alquilenilo C<sub>4</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-5</sub>), -(CO)-O-(alquilo C<sub>2-3</sub>), -(CO)NH-(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NH(CO)(alquilo C<sub>1-3</sub>) o NH(alquilo C<sub>1-6</sub>); (l) Y es pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, (piperidil)piperidilo o NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> es independientemente seleccionado entre H, alquilo C<sub>1-5</sub>, fenilo, bencilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y un radical heterocíclico C<sub>2-5</sub>, pero al menos uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> no es H; o, tomados juntos, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, con el N al que están unidos, forman un radical cicloalquilimino C<sub>6-8</sub>.

35 La invención contempla también la condición de que “cuando YZ es N-piperidilo o N-morfolinilo y W es un propoxi no substituido de cadena lineal, entonces sea cierto al menos uno de los siguientes: al menos uno de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> es alcoxi, alquilo o halo; o las líneas discontinuas representan un doble enlace o están ausentes”.

40 Como ejemplos de compuestos más preferidos, se incluyen los siguientes: 2-[4-[3-(piperidino)propilamino]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina y (E/Z)-2-[4-[4-piperidinobut-1-enil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina.

45 Como ejemplos adicionales de compuestos preferidos, se incluyen: 2-(4-piperidinopropoxi-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-cicloheptilaminopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-[4-piperidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-pirrolidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-piperidinopropoxifenil)-7-metilimidazo-[1,2-a]piridina y 2-[4-[4-pirrolidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina.

50 Como compuestos preferidos, se incluyen: N,N-dietil-N'-[4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]-propano-1,3-diamina y 7-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina. Como ejemplos de compuestos que son preferidos en los usos descritos para la fabricación de medicamentos para tratar trastornos del sistema nervioso central, se incluyen los compuestos anteriores y compuestos tales como [4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]-(2-pirrolidin-1-ilet)amina, [4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]-(2-piperidin-1-ilet)amina, 2-[4-[2-(1-metil)-2-pirrolidino]etoxi-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridina, N,N-dietil-N'-[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]propano-1,3-diamina, 2-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-fenil]imidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-piperidinopropoxifenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina, N,N-dietil-N'-[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]etano-1,2-diamina y 2-(4-morfolinopropoxifenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina.

Se facilitan en la siguiente sección otros ejemplos de compuestos y de métodos para su preparación.

### 60 C. Métodos sintéticos

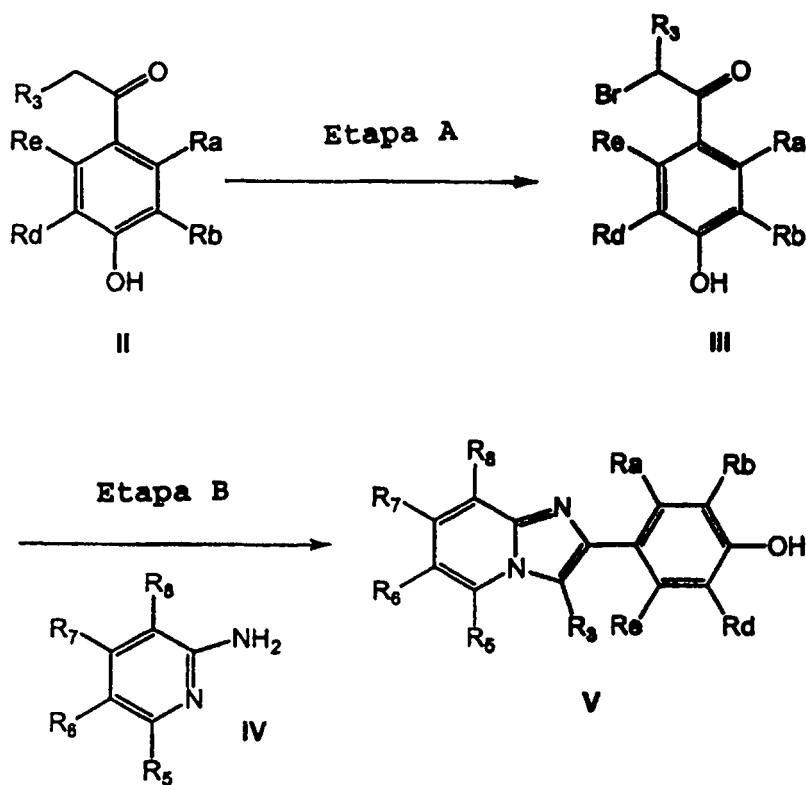
La invención proporciona métodos de preparación de los compuestos descritos según métodos tradicionales de síntesis orgánica, así como métodos sintéticos de matriz o combinatorios. Los Esquemas 1 a 10 describen rutas sintéticas sugeridas. Usando estos Esquemas, las directrices que se dan a continuación, incluyendo la Patente EE.UU. N° 4.727.145 y Sanfilippo y col., *J. Med. Chem.*, 188, 31, 2221 (1988), ambas incorporadas como referencia, y los ejemplos de la sección E, un experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado.

## ES 2 286 114 T3

Como ejemplos de las rutas sintéticas descritas, se incluyen los Ejemplos Sintéticos 1 a 55. Se pueden preparar, y en muchos casos se han preparado, compuestos análogos a los compuestos objeto de estos ejemplos según rutas análogas. Los compuestos descritos son útiles en investigación básica, en ensayos de diagnóstico y como agentes farmacéuticos según se describe en la siguiente sección.

Habría que hacer notar que, en los Esquemas, se indica la posición de la sustitución definiendo el sustituyente Rc en la fórmula I. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá que el sustituyente puede localizarse en Ra, Rb, Rd o Re y que se elige la posición Rc sólo con fines ilustrativos.

Esquema 1



Se pueden preparar compuestos de fórmula V, donde los sustituyentes son como se define en la fórmula I, según el procedimiento señalado en el Esquema I. Específicamente, se trata un compuesto de fórmula II en la Etapa A con bromo en un solvente tal como éter, cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono o similar, para obtener un compuesto de fórmula III. El compuesto de fórmula III en la Etapa B reacciona con una 2-aminopiridina de fórmula IV en un solvente tal como etanol, metanol, butanol, isopropanol, tolueno o similar a elevadas temperaturas, por ejemplo de 50°C al punto de ebullición del solvente seleccionado, preferiblemente a una temperatura de 50°C a 74°C, para obtener un compuesto de fórmula V.

Esquema 2

5

10

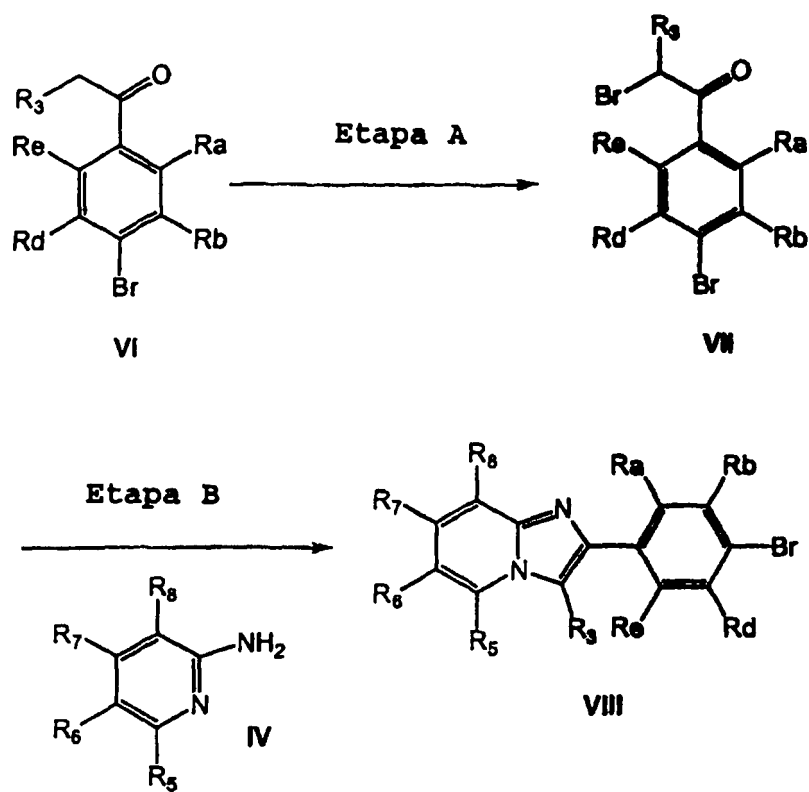
15

20

25

30

35



Se puede preparar un compuesto de fórmula VIII a partir de un compuesto de fórmula VI como se indica en el Esquema 2 usando las condiciones descritas para las Etapas A y B del Esquema 1.

45

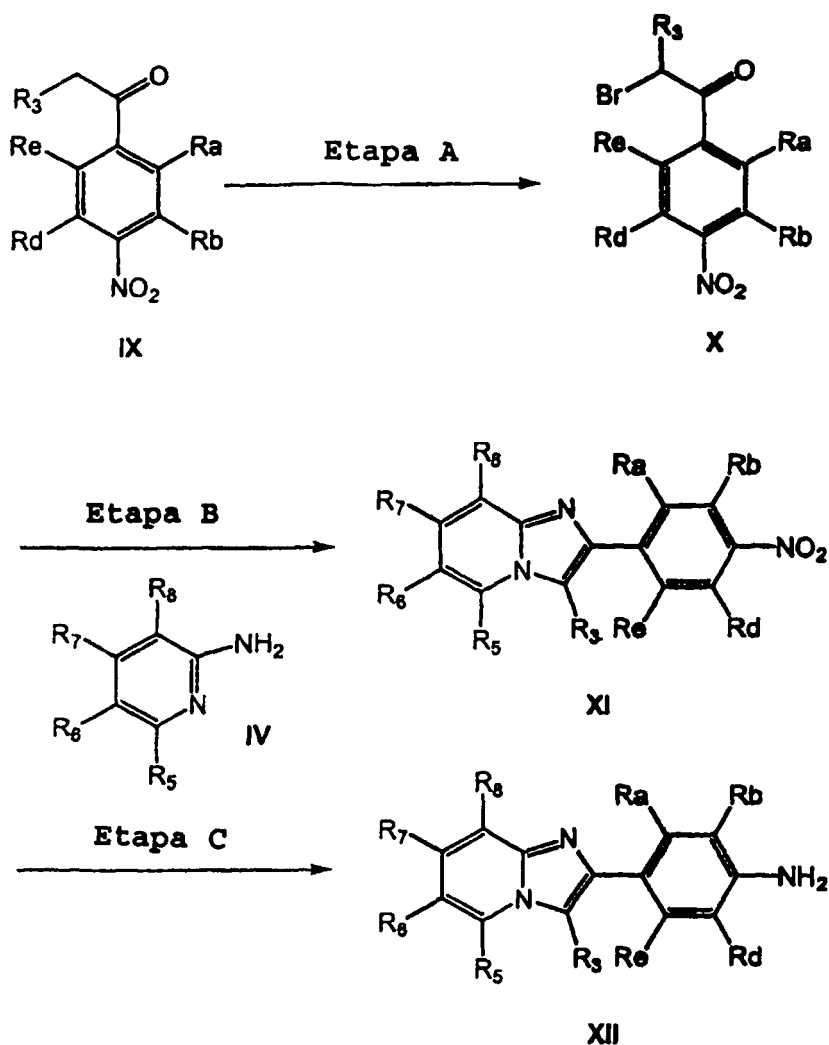
50

55

60

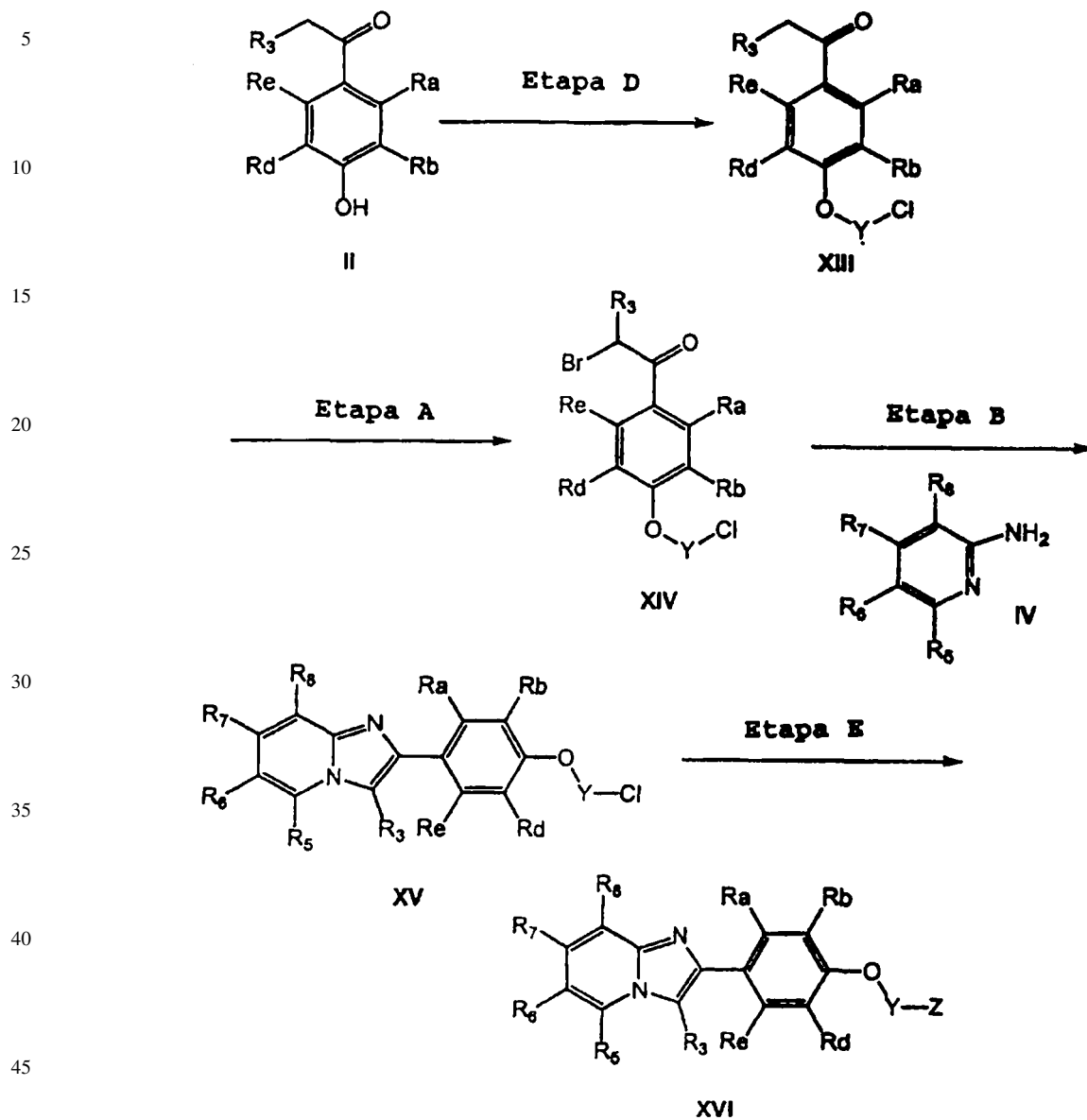
65

Esquema 3



Se puede preparar un compuesto de fórmula XII a partir de un compuesto de fórmula IX como se muestra en el Esquema 3 usando las Etapas A y B descritas en el Esquema 1. En la Etapa C, se puede reducir la funcionalidad nitro a la correspondiente amina para obtener compuestos de fórmula XII. Se puede efectuar la reducción mediante hidrógeno gaseoso sobre un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbono, óxido de platino, níquel Raney y similar, en un solvente, por ejemplo metanol, etanol o similar. También se puede efectuar la reducción mediante técnicas de hidrogenación por transferencia, por ejemplo usando ciclohexadieno como fuente de hidrógeno. También se puede efectuar la reducción usando zinc o hierro en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico. Un método de reducción preferido es la hidrogenación por transferencia usando ciclohexadieno en presencia de paladio.

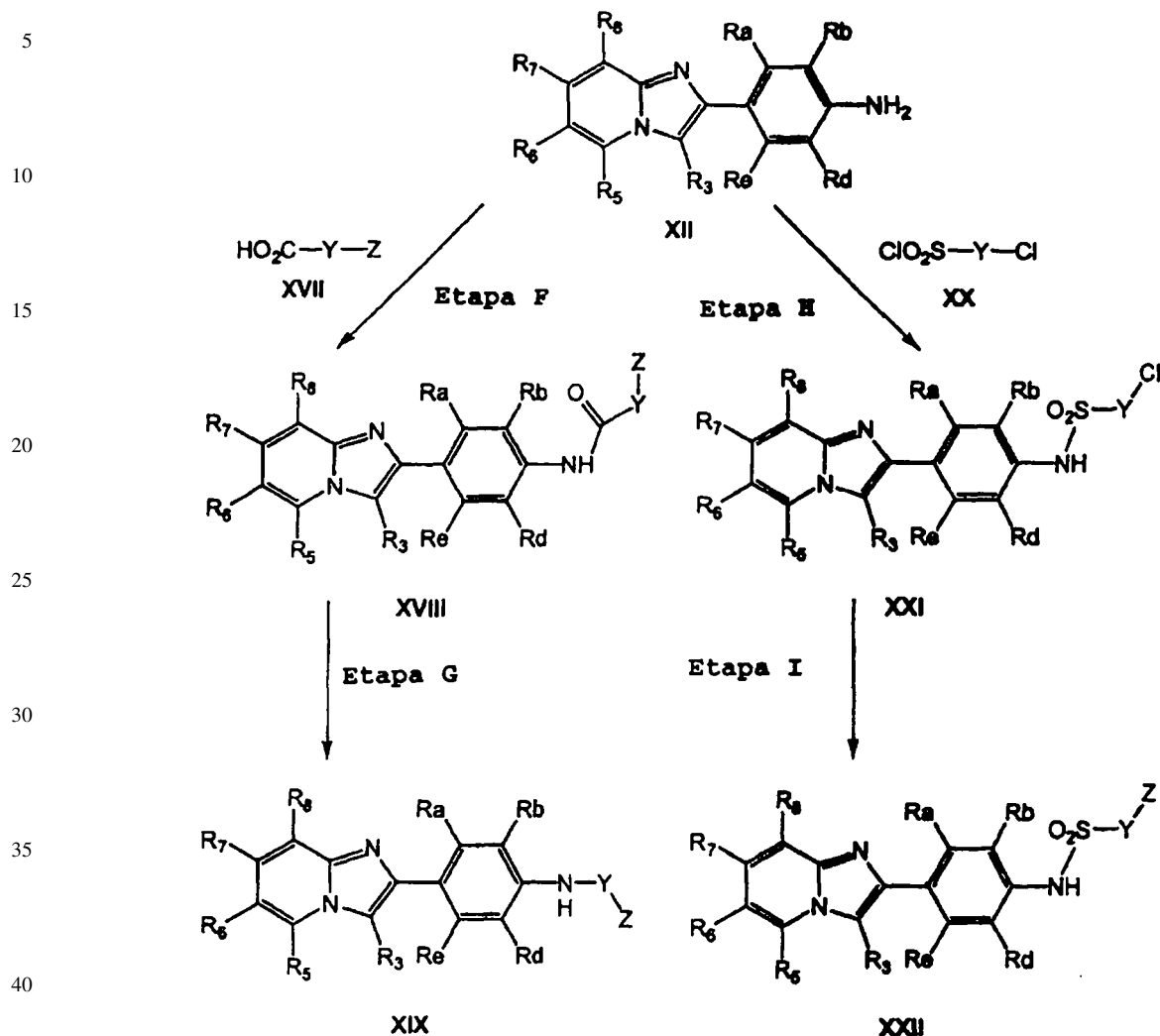
Esquema 4



50 Se puede preparar un compuesto de fórmula XVI como se muestra en el Esquema 4. En la Etapa D, un compuesto de fórmula II reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula  $X-Y-Cl$ , donde Y está definido y X es seleccionado entre el grupo consistente en Br, I, mesilato y tosilato, de tal forma que se obtiene, en las condiciones de reacción, un compuesto de fórmula XIII. Esta transformación es efectuada en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, hidróxido de sodio, trietilamina y similares, en un solvente, por ejemplo etanol, metanol, acetona, diclorometano, DMF, THF y similar. Las condiciones preferidas emplean carbonato de potasio en acetona. Se puede obtener el compuesto de fórmula XIV según el procedimiento de la Etapa A descrito para el Esquema 1. Se obtiene el compuesto de fórmula XV por reacción de un compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula IV según la Etapa B del Esquema 1. Se obtiene un compuesto de fórmula XVI en la Etapa E por reacción de un compuesto de fórmula XV con una amina a elevada temperatura, preferiblemente amina neta a una temperatura de desde 50°C hasta el punto de ebullición de la amina, más preferiblemente de aproximadamente 80°C a 100°C. Alternativamente, se puede tratar el compuesto de fórmula XV con una amina en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio o similar, en un solvente, por ejemplo acetona, a elevada temperatura, por ejemplo a aproximadamente 55°C.

65

Esquema 5



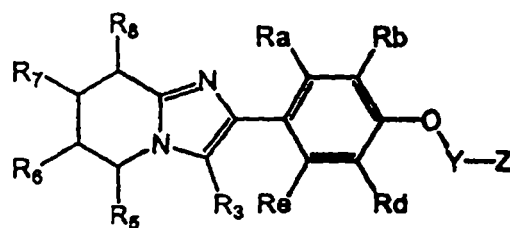
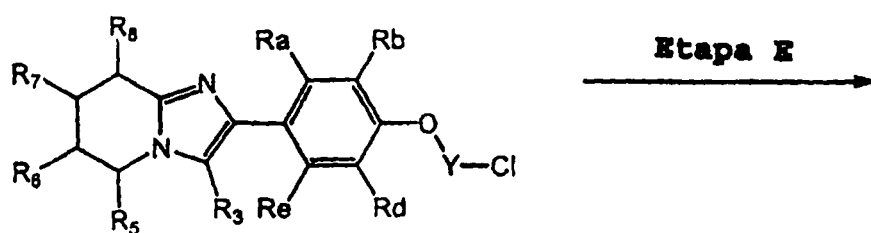
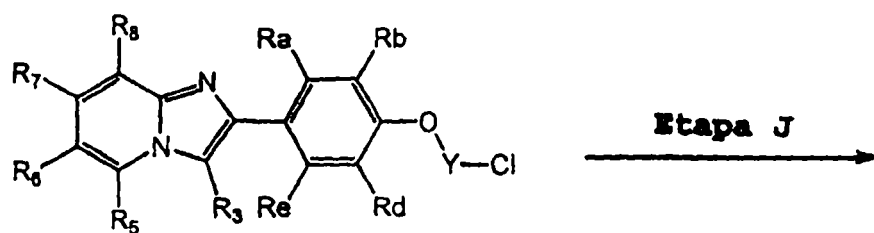
45 Se pueden preparar compuestos de fórmula XIX y XXII según los procedimientos mostrados en el Esquema 5. Así, en la Etapa F se puede preparar un compuesto de fórmula XVIII por reacción de un compuesto de fórmula XII con un ácido carboxílico de fórmula XVII. Se puede convertir inicialmente el compuesto de fórmula XVII en el correspondiente cloruro de ácido o éster activo por métodos conocidos y hacerlo reaccionar después con el compuesto de fórmula XII en un solvente tal como diclorometano, THF y similar. Un método preferido incluye la conversión de un compuesto de fórmula XVII en el correspondiente éster activo por tratamiento con 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una carbodiimida, por ejemplo dicitohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, para obtener un compuesto de fórmula XVIII. En la Etapa G, el compuesto de fórmula XVIII puede ser reducido para obtener un compuesto de fórmula XIX. Como agentes reductores adecuados se incluyen hidruro de litio y aluminio, alano, borohidruro de sodio en presencia de ácido y borano. Un método preferido para la reducción de XVII a XIX es el complejo borano-sulfuro de metilo en tolueno. Se puede preparar un compuesto de fórmula XXII a partir de un compuesto de fórmula XII como se muestra en el Esquema 5. Así, en la Etapa H un compuesto de fórmula XII reacciona con un cloruro de sulfonilo de fórmula XX en un solvente, por ejemplo THF, DMF y similares. Se obtiene un compuesto de fórmula XXII por reacción de un compuesto de fórmula XXI en la Etapa I con una amina según los procedimientos descritos para la Etapa E en el Esquema 4.

50

55

60

Esquema 6



35

40

45

50

55

60

65

55

60

65

60

65

65

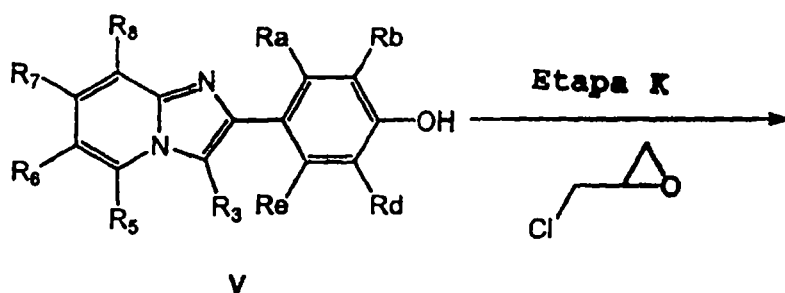
Se puede preparar un compuesto de fórmula XXIV según el procedimiento señalado en el Esquema 6. Se puede reducir un compuesto de fórmula XV en la Etapa J para obtener un compuesto de fórmula XXIII. Se puede efectuar esta transformación usando hidrogenación sobre un catalizador, por ejemplo hidrógeno sobre óxido de platino, en un solvente, por ejemplo etanol, metanol o similar, a una presión de 30 a 80 psi. Un método preferido usa catalizador óxido de platino en etanol a 40 a 50 psi. Se puede obtener un compuesto de fórmula XXIV por reacción de un compuesto de fórmula XXIII con una amina según los procedimientos descritos para la Etapa E en el Esquema 4.

Esquema 7

5

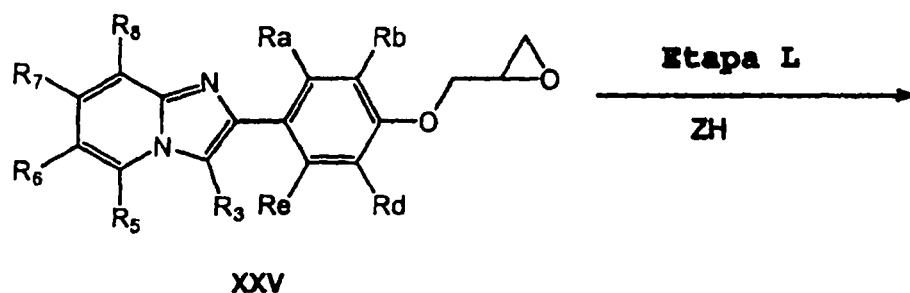
10

15



20

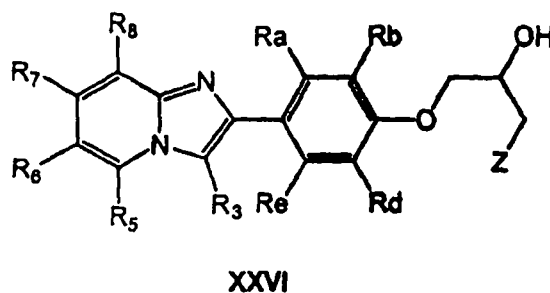
25



30

35

40



45

50

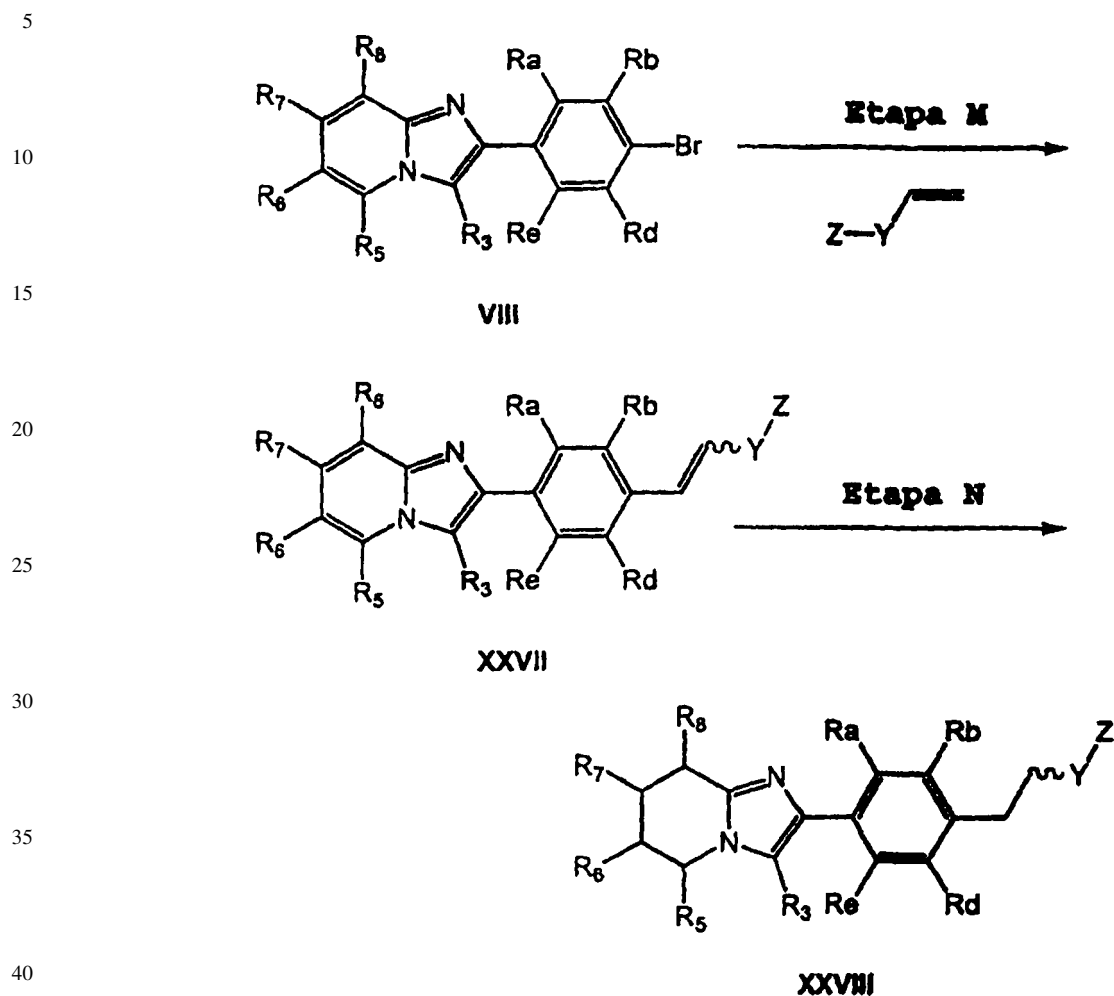
Se pueden preparar compuestos de fórmula XXVI según el Esquema 7 por reacción de un compuesto de fórmula V en la Etapa K con epiclorohidrina en un solvente, por ejemplo metanol, etanol o similar, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o similar. Se puede obtener un compuesto de fórmula XXVI a partir de un compuesto de fórmula XXV según la Etapa L tratando un compuesto de fórmula XXV con una amina, ZH, a elevada temperatura, por ejemplo de 80°C a 140°C, si se desea en presencia de un solvente, por ejemplo éter 2-metoxietílico, éter di(etilenglicol)etílico o similar.

55

60

65

Esquema 8



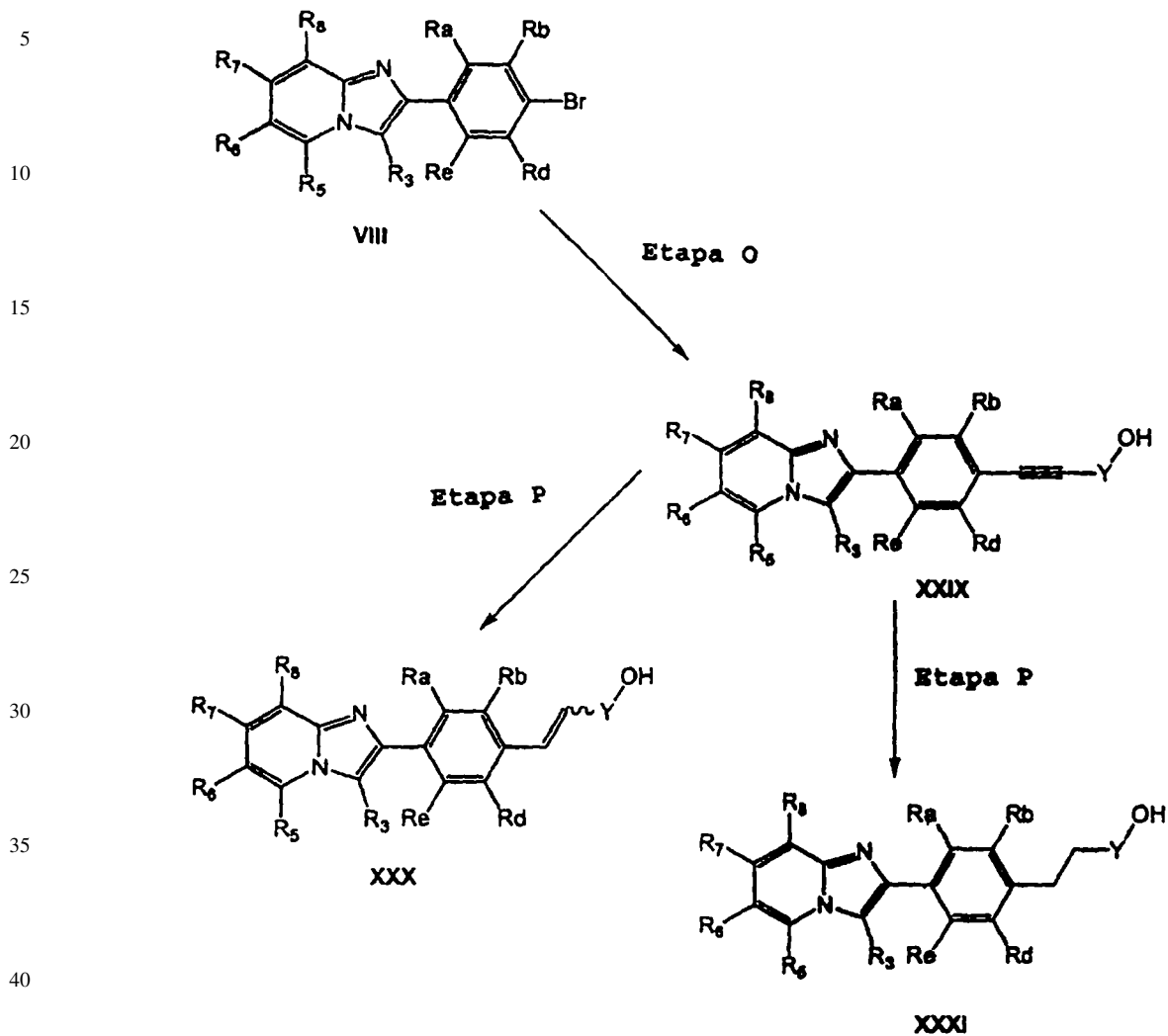
45 Se pueden preparar compuestos de fórmula XXVIII según el Esquema 8. En la Etapa M, un compuesto de fórmula VIII reacciona con el alqueno terminal apropiado, de la fórmula general indicada, en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en presencia de trifenilfosfina y de un catalizador de paladio, por ejemplo acetato de paladio, en un solvente tal como DMF, a elevada temperatura para obtener un compuesto de fórmula XXVII. Se puede obtener un compuesto de fórmula XXVIII según la Etapa N. Así, se puede someter un

50 compuesto de fórmula XXVII a hidrogenación sobre un catalizador, por ejemplo óxido de platino, en un solvente, tal como metanol, etanol o similar, a elevada presión, por ejemplo de 40 a 70 psi.

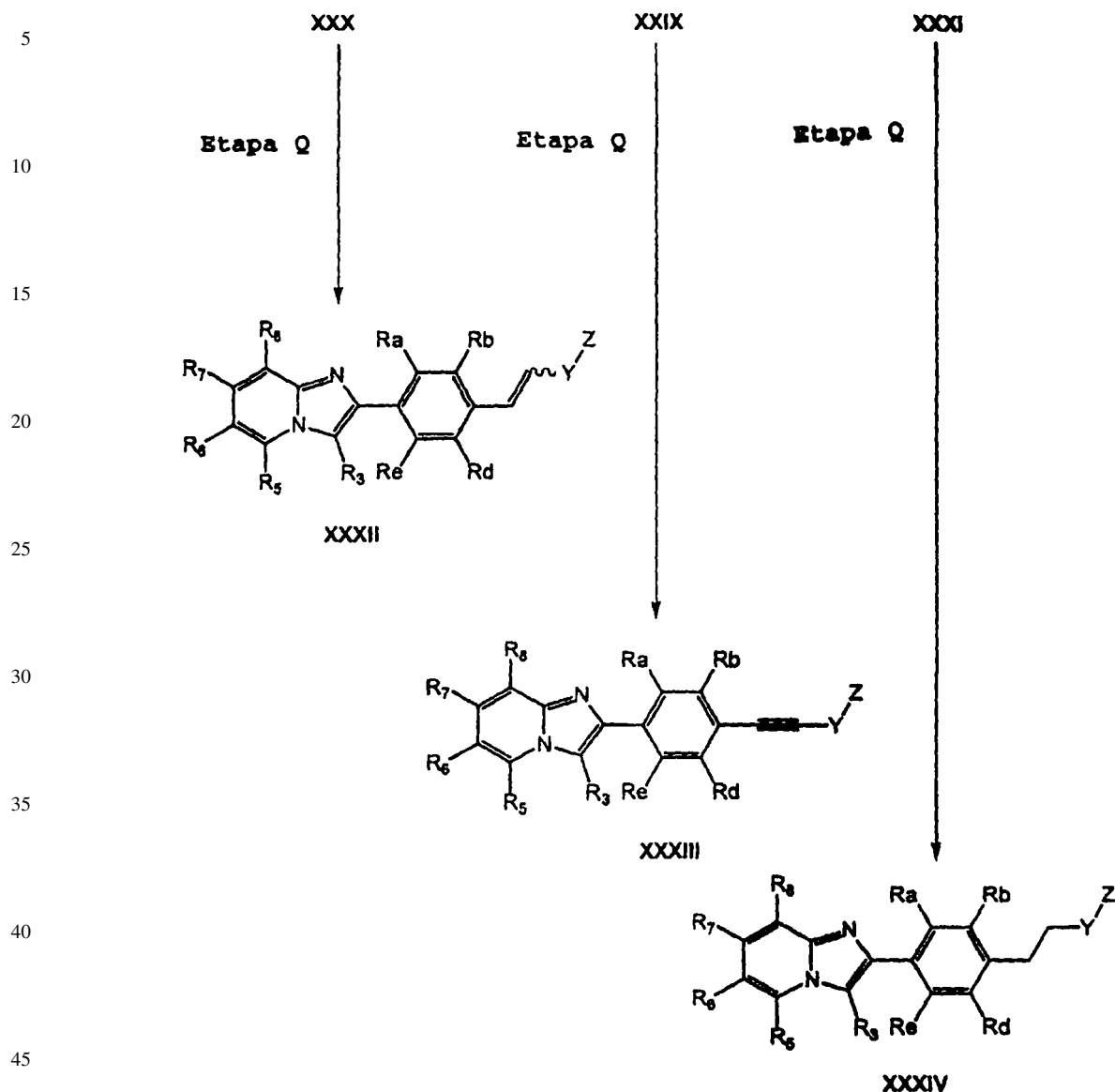
55

60

65

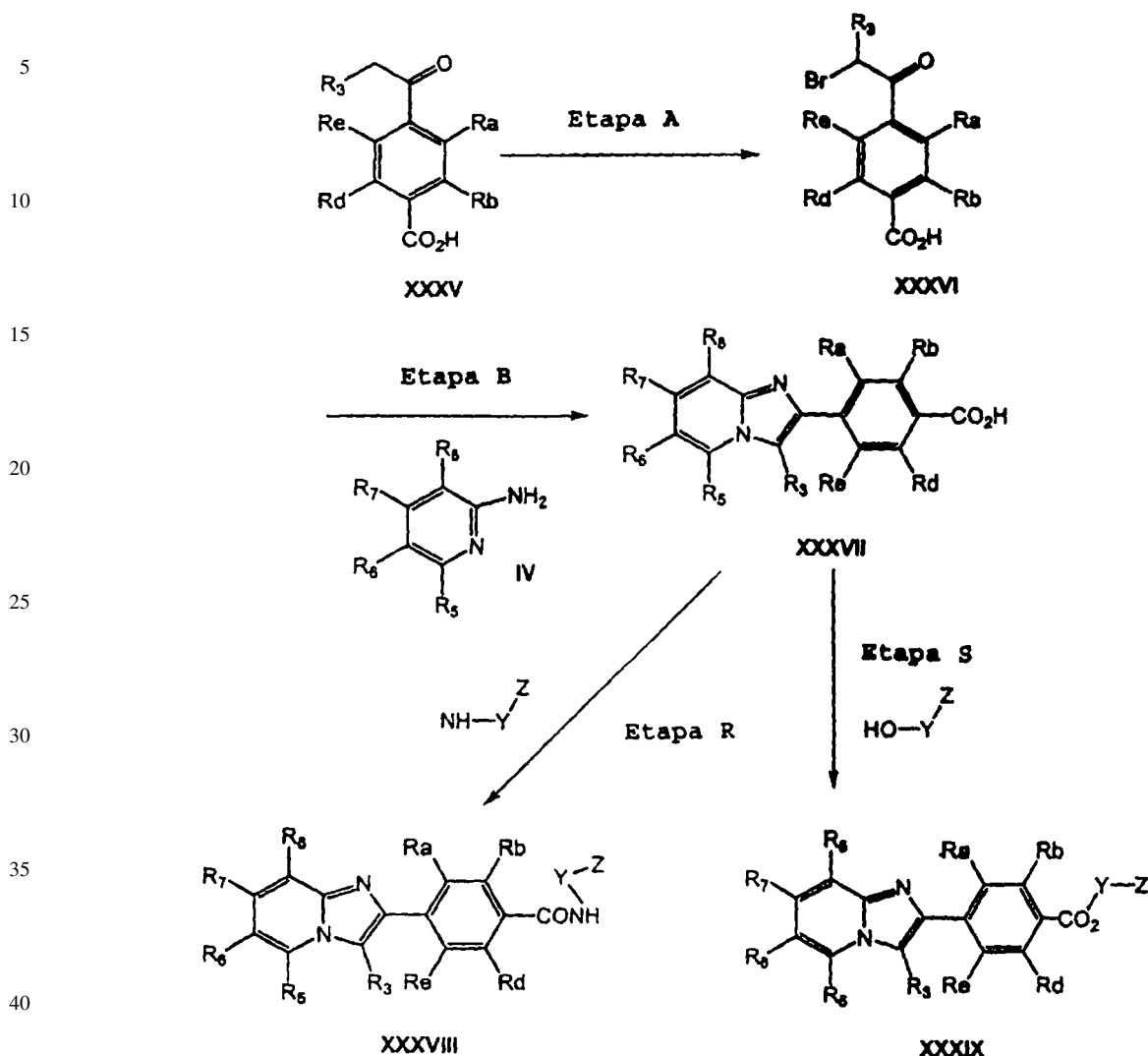


Se pueden preparar compuestos de fórmula XXX y XXXI a partir de compuestos de fórmula VIII según el Esquema 9A. En la Etapa O, un compuesto de fórmula VIII reacciona con un acetileno terminal en presencia de un catalizador, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio o similar, en un solvente, tal como acetonitrilo o similar, en presencia de yoduro de cobre (I), para obtener un compuesto de fórmula XXIX. Un compuesto de fórmula XXIX puede convertirse en un compuesto de fórmula XXX y/o de fórmula XXXI según la Etapa P por hidrogenación sobre paladio sobre sulfato de bario, acetato de níquel con borohidruro de sodio (níquel P2), catalizador de Lindlars, paladio sobre carbono o similar, en etanol, metanol o similar. Se reconocerá que la elección apropiada de condiciones de reacción favorecerá a un compuesto de una fórmula particular.



Se pueden preparar los compuestos de fórmula XXXII, XXXIII y XXXIV como se muestra en el Esquema 9B según la Etapa Q. Así, se puede convertir la funcionalidad hidroxilo de los compuestos XXX, XXIX y XXXI en un grupo saliente, por ejemplo un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, tosilato o similar. En una realización preferida, los compuestos de fórmula XXX, XXIX y XXXI se convierten en los correspondientes mesilatos por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en un solvente, por ejemplo diclorometano, THF o similar, en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, carbonato de potasio o similar. El mesilato, u otro grupo saliente, puede ser desplazado en las condiciones de la Etapa E, Esquema 4. Por ejemplo, por tratamiento con una amina en acetonitrilo y en presencia de carbonato de potasio.

Esquema 10



Se pueden preparar los compuestos de fórmula XXXVIII y XXXIX a partir de los compuestos de fórmula XXXV. Así, se pueden preparar los compuestos de fórmula XXXVII a partir de los compuestos de fórmula XXXV usando los procedimientos de las Etapas A y B del Esquema 1. Se pueden preparar los compuestos de fórmula XXXVIII a partir de los compuestos de fórmula XXXVII según la Etapa R usando métodos convencionales de formación de enlaces amida. Por ejemplo, se puede activar el grupo carboxilo del compuesto XXXVII como un éster activo, cloruro de ácido, anhídrido, anhídrido mixto, anhídrido mixto carbónico o similar y tratarlo con un grupo que contiene amina para obtener un compuesto de fórmula XXXVIII. En un método preferido, se trata un compuesto de fórmula XXXVII con carbonildiimidazol en un solvente tal como THF, éter o similar, seguido de un componente amina. Se puede preparar un compuesto de fórmula XXXIX según el procedimiento de la Etapa S, mediante lo cual se activa un compuesto de fórmula XXXVII y se condensa entonces con un resto que contiene alcohol para obtener un compuesto de fórmula XXXIX. En una realización preferida, se trata un compuesto de fórmula XXXVII en diclorometano con N,N'-dici-clohexilcarbodiimida en presencia de una base, tal como N,N-dimetilaminopiridina, para obtener un compuesto de fórmula XXXIX.

#### D. Usos

Según la invención, los compuestos y composiciones descritos son útiles para el mejoramiento de los síntomas asociados a, el tratamiento de, y/o la prevención de, las siguientes condiciones y enfermedades, o los síntomas asociados a ellas: demencia, enfermedad de Alzheimer, narcolepsia, trastornos de la ingestión de alimentos, enfermedad del movimiento, vértigo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos del aprendizaje y de la memoria, esquizofrenia, alteración cognitiva leve, respuesta alérgica de vías respiratorias superiores (rinitis alérgica), insomnio, "jet lag", obesidad, inflamación neurogénica, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maníacos y depresión. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas, que incluyen, sin limitación, uno o más de los compuestos descritos y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

### 1. Dosificaciones

Los expertos en la técnica podrán determinar, según métodos conocidos, la dosificación apropiada para un paciente, considerando factores tales como la edad, el peso, el estado general de salud, el tipo de síntomas que requieren tratamiento y el uso de otras medicaciones. Una cantidad efectiva significa aquella cantidad de reactivo farmacéutico (tal como un profármaco, precursor metabólico o compuesto activo) que provoca la respuesta biológica o médica deseada. En general, una cantidad terapéuticamente efectiva será de entre 0,01 y 1.000 mg/kg al día, preferiblemente de entre 0,01 y 250 mg/kg de peso corporal, y las dosificaciones diarias serán de entre 0,50 y 5.000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Se pueden administrar cápsulas, tabletas u otras formulaciones (tales como líquidos y tabletas revestidas de película) de entre 0,20 y 100 mg, tal como de 0,20, 0,50, 1, 2, 3 y 10 mg según los métodos descritos.

### 2. Formulaciones

Las formas unitarias de dosificación incluyen tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas y soluciones parenterales empaquetadas en recipientes adaptados para subdivisión en dosis individuales. Las formas unitarias de dosificación pueden también estar adaptadas para diversos métodos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos. Los métodos de administración incluyen la oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, ungüentos, geles o crema) y por inhalación (un spray bucal o nasal) según sea apropiado, dependiendo del estado general de salud y de la condición del paciente determinadas por un médico o doctor veterinario.

Las formulaciones parenterales incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas y polvos estériles para su preparación. Como ejemplos de soportes, se incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol), aceites vegetales y ésteres orgánicos inyectables, tales como el oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina o de un surfactante, o manteniendo un tamaño de partícula apropiado. Como soportes para formas de dosificación sólida, se incluyen (a) rellenos o expansores, (b) ligantes, (c) humectantes, (d) agentes desintegrantes, (e) retardadores de solución, (f) aceleradores de la absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes tamponantes y (j) propulsores.

Las composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsores y dispersantes, agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico, agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio, agentes prolongadores de la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina y agentes incrementadores de la absorción.

### 3. Terapia de combinación

La presente invención proporciona también composiciones útiles para el tratamiento de trastornos o condiciones moduladas, preferiblemente antagonizadas, por el receptor de histamina  $H_3$  en combinación con compuestos que modulan otros receptores, incluyendo, aunque sin limitación, los receptores de histamina  $H_1$  y de histamina  $H_2$ . La presente invención incluye compuestos y composiciones útiles en métodos de terapia de combinación para el tratamiento de enfermedades o condiciones moduladas por el receptor de histamina  $H_3$  en combinación con compuestos que son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SSRI"), tales como el PROZAC<sup>TM</sup>, o que son inhibidores selectivos de la captación de norepinefrina. Dichos métodos de combinación incluyen (a) la administración de dos o más agentes farmacéuticos formulados por separado y en momentos separados y (b) la administración de dos o más agentes simultáneamente en una única formulación o en formulaciones separadas administradas más o menos al mismo tiempo. Un ejemplo es un método de tratamiento consistente en administrar al menos un compuesto modulador de los receptores de histamina  $H_3$  aquí descrito y administrar al menos un compuesto modulador de los receptores de histamina  $H_1$ , un compuesto modulador de los receptores de histamina  $H_2$ , un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (tal como el PROZAC<sup>TM</sup>) o un compuesto inhibidor selectivo de la captación de norepinefrina.

### 4. Compuestos relacionados

La invención proporciona los compuestos descritos y formas farmacéuticamente aceptables estrechamente relacionadas de los compuestos descritos, tales como sales, ésteres, amidas, ácidos, hidratos o formas solvatadas de los mismos, formas enmascaradas o protegidas y mezclas racémicas o formas enantiomérica u ópticamente puras.

Como sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables, se incluyen sales carboxilato (v.g., de alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo no aromático), sales de adición de aminoácidos, ésteres y amidas que están dentro de una razón beneficio/riesgo razonable, farmacéuticamente efectivos y adecuados para contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Como sales representativas, se incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato y laurilsulfonato. Éstas pueden incluir cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, tales como tetrametilamonio, metilamina, trimetilamina y etilamina. Véase, por ejemplo, S.M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66: 1-19, que se incorpora aquí como referencia. Como amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención, se incluyen las que derivan de amoníaco, alquilaminas  $C_{1-6}$  primarias y di(alquil  $C_{1-6}$ )

aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillos heterocíclicos o heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y eventualmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas derivan de amoníaco, alquilaminas C<sub>1-3</sub> primarias y di(alquil C<sub>1-2</sub>)aminas. Como ésteres farmacéu-  
 5 ticamente aceptables representativos de la invención, se incluyen ésteres de alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, fenilo y fenilalquilo(C<sub>1-6</sub>). Los ésteres preferidos incluyen ésteres de metilo.

La invención incluye también compuestos descritos que tienen uno o más grupos funcionales (v.g., hidroxilo, amino o carboxilo) enmascarados por un grupo funcional. Véase, v.g., Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic  
 10 Synthesis*, 3ª ed. (1999), John Wiley & Sons, NY. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéu-  
 céticamente aceptables; otros serán útiles como intermediarios. Los intermediarios y procedimientos sintéticos aquí descritos y modificaciones menores de los mismos quedan también dentro del alcance de la invención.

#### *Grupos protectores de hidroxilo*

15 La protección para los grupos hidroxilo incluye ésteres metílicos, éteres metílicos substituidos, éteres etílicos substituidos, éteres bencílicos substituidos y éteres silílicos.

#### *Éteres metílicos substituidos*

20 Como ejemplos de éteres metílicos substituidos, se incluyen metiloximetilo, metiltiommetilo, *t*-butil-tiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guayacolmetilo, *t*-butoximetilo, 4-pentniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiraniolo, 3-bromotetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, 1-metoxiciclohexilo, 25 4-metoxitetrahidropiraniolo, 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

#### *Éteres etílicos substituidos*

30 Como ejemplos de éteres etílicos substituidos, se incluyen 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetil-sililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo y bencilo.

35 *Éteres bencílicos substituidos*

Como ejemplos de éteres bencílicos substituidos, se incluyen *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzidriolo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo,  $\alpha$ -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-di-cloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo y S,S-dióxido de benzisotiazolilo.

45 *Éteres silílicos*

Como ejemplos de éteres silílicos, se incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-metildibutilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *t*-butilmtoxifenilsililo.

50

#### *Ésteres*

Además de éteres, un grupo hidroxilo puede estar protegido como un éster. Como ejemplos de ésteres, se incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, *p*-P-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato y 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato).

60 *Carbonatos*

Como ejemplos de grupos protectores de carbonato, se incluyen metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, 2-(trifenilfosfonio)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, *p*-nitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, 4-etoxi-1-naftilo y ditiocarbonato de metilo.

65

## ES 2 286 114 T3

### *Escisión asistida*

Como ejemplos de escisión asistida, se incluyen 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-  
5 (dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltio-metoxi)butirato  
y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

### *Ésteres varios*

10 Como ejemplos de ésteres varios, se incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametil-  
butil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-  
metil-2-butenato (tigloato), *o*-(metoxicarbonil)benzoato, *p*-P-benzoato,  $\alpha$ -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfos-  
forodiamidato de alquilo, N-fenil-carbamato, borato, dimetilfosfinotiofólo y 2,4-dinitrofenilsulfenato.

### *Sulfonatos*

15 Como ejemplos de sulfonatos, se incluyen sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato.

### *Protección para 1,2- y 1,3-dioles*

#### *Acetales y cetales cíclicos*

20 Como ejemplos de acetales y cetales cíclicos, se incluyen metileno, etilideno, 1-*t*-butiletilideno, 1-feniletilideno,  
25 (4-metoxifenil)etilideno, 2,2,2-tricloro-etilideno, acetónido (isopropilideno), ciclopentilideno, ciclohexilideno, ciclo-  
heptilideno, bencilideno, *p*-metoxi-bencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 3,4-dimetoxibencilideno y 2-nitrobencilide-  
no.

#### *Orto-ésteres cíclicos*

30 Como ejemplos de orto-ésteres cíclicos, se incluyen metoximetileno, etoximetileno, dimetoximetileno, 1-meto-  
xietilideno, 1-etoxietilidino, 1,2-dimetoxietilideno,  $\alpha$ -metoxibencilideno, derivado de 1-(N,N-dimetilamino)etilideno,  
derivado de  $\alpha$ -(N,N-dimetilamino)bencilideno y 2-oxaciclopentilideno.

#### *Derivados silícicos*

35 Como ejemplos de derivados silícicos, se incluyen un grupo di-*t*-butilsilileno y un derivado 1,3-(1,1,3,3-tetraiso-  
propildisiloxanilideno).

### *Grupos amino-protectores*

La protección para los grupos amino incluye carbamatos, amidas y grupos NH-protectores especiales.

45 Como ejemplos de carbamatos, se incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo substituidos, carba-  
matos de escisión asistida, carbamatos de escisión fotolítica, derivados de tipo urea y carbamatos varios.

#### *Carbamatos*

50 Como ejemplos de carbamatos de metilo y etilo se incluyen etilo, 9-fluorenilmétilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmétilo,  
9-(2,7-dibromo)fluorenilmétilo, 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo y 4-metoxifena-  
cilo.

#### *Etilo substituido*

55 Como ejemplos de carbamatos de etilo substituidos se incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil-etilo, 2-feniletilo,  
1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-  
metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'- y 4'-(piridil)etilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxami-  
do)etilo, *t*-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocina-milo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperi-  
60 dinilo, alquilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitro-bencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-  
metilsulfinilbencilo, 9-antrilmétilo y difenilmétilo.

### *Escisión asistida*

65 Como ejemplos de escisión asistida, se incluyen 2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 2-(*p*-toluen-sulfonil)etilo, [2-  
(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-  
cianoetilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, 5-benzisoxazolilmétilo y 2-(trifluorometil)-6-cromo-  
nilmetilo.

## ES 2 286 114 T3

### *Escisión fotolítica*

Como ejemplos de escisión fotolítica, se incluyen *m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo y fenil(*o*-nitrofenil)metilo.

### *Derivados de tipo urea*

Como ejemplos de derivados de tipo urea, se incluyen un derivado fenotiazinil-(10)-carbonilo, N'-*p*-toluensulfonilaminocarbonilo y N'-fenilaminotiocarbonilo.

### *Carbamatos varios*

Como ejemplos de carbamatos varios, se incluyen *t*-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, *p*-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, *p*-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxycarbonilvinilo, *o*-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetil-propinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodo-etilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxi-fenil)etilo, 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)etilo, fenilo, *p*-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)-bencilo y 2,4,6-trimetilbencilo.

Como ejemplos de amidas, se incluyen:

### *Amidas*

N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo y N-*p*-fenilbenzoilo.

### *Escisión asistida*

N-*o*-nitrofenilacetilo, N-*o*-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetilo, N-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, N-3-(*o*-nitrofenil)-propionilo, N-2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propionilo, N-2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-*o*-nitrocinamoilo, un derivado de N-acetilmetionina, N-*o*-nitrobenzoilo, N-*o*-(benzoil-oximetil)benzoilo y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

### *Derivados de imida cíclicos*

N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-substituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-substituida y 3,5-dinitro-4-piridonilo 1-substituido.

### *Grupos NH-protectores especiales*

Como ejemplos de grupos NH-protectores especiales, se incluyen:

### *N-Alquil- y N-arilaminas*

N-metilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo), sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-di(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-metoxifenil)difenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-ferrocenilmetilo y N'-óxido de N-2-picolilamina.

### *Derivados de imina*

N-1,1-Dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-*p*-metoxibencilideno, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)mesitil]metileno y N-(N',N'-dimetilaminometileno).

### *Protección para el grupo carbonilo*

### *Acetales y cetales acíclicos*

Como ejemplos de acetales y cetales acíclicos, se incluyen dimetilo, bis(2,2,2-tricloroetilo), dibencilo, bis(2-nitrobencilo) y diacetilo.

## ES 2 286 114 T3

### *Acetales y cetales cíclicos*

5 Como ejemplos de acetales y cetales cíclicos, se incluyen, 1,3-dioxanos, 5-metileno-1,3-dioxano, 5,5-dibromo-1,3-dioxano, 5-(2-piridil)-1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, 4-bromometil-1,3-dioxolano, 4-(3-butenil)-1,3-dioxolano, 4-fenil-1,3-dioxolano, 4-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano, 4,5-dimetoximetil-1,3-dioxolano, *O,O'*-fenilenodioxi y 1,5-dihidro-3H-2,4-benzodioxepina.

### *Ditioacetales y -cetales acíclicos*

10 Como ejemplos de ditioacetales y -cetales acíclicos, se incluyen *S,S'*-dimetilo, *S,S'*-dietilo, *S,S'*-dipropilo, *S,S'*-dibutilo, *S,S'*-dipentilo, *S,S'*-difenilo, *S,S'*-dibencilo y *S,S'*-diacetilo.

### *Ditioacetales y -cetales cíclicos*

15 Como ejemplos de ditioacetales y -cetales cíclicos, se incluyen 1,3-ditiano, 1,3-ditolano y 1,5-dihidro-3H-2,4-benzoditiepina.

### *Monotioacetales y -cetales acíclicos*

20 Como ejemplos de monotioacetales y -cetales acíclicos, se incluyen *O*-trimetilsilil-*S*-alquilo, *O*-metil-*S*-alquilo o -*S*-fenilo y *O*-metil-*S*2-(metiltio)etilo.

### *Monotioacetales y -cetales cíclicos*

25 Como ejemplos de monotioacetales y -cetales cíclicos, se incluyen los 1,3-oxatiolanos.

### *Derivados varios*

#### 30 *Cianohidrinan O-sustituidas*

Como ejemplos de cianohidrinan *O*-sustituidas, se incluyen *O*-acetilo, *O*-trimetilsililo, *O*-1-etoxi-etilo y *O*-tetrahidropiranilo.

#### 35 *Hidrazonas sustituidas*

Como ejemplos de hidrazonas sustituidas, se incluyen *N,N*-dimetilo y 2,4-dinitrofenilo.

### *Derivados de oxima*

40 Como ejemplos de derivados de oxima, se incluyen *O*-metilo, *O*-bencilo y *O*-feniltiometilo.

### *Iminas*

#### 45 *Derivados de metileno sustituidos, derivados cíclicos*

Como ejemplos de derivados de metileno sustituidos y cíclicos, se incluyen oxazolidinas, 1-metil-2-(1'-hidroxialquil)imidazoles, *N,N'*-dimetilimidazolidinas, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazoles, aductos de dietilamina y el complejo bis(2,6-di-*t*-butil-4-metilfenóxido) de metilaluminio (MAD).

50

### *Protección para el grupo carboxilo*

#### *Ésteres*

55 Como ejemplos de ésteres, se incluyen los siguientes:

#### *Ésteres metílicos sustituidos*

60 Como ejemplos de ésteres metílicos sustituidos, se incluyen 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, *p*-bromofenacilo,  $\alpha$ -metilfenacilo, *p*-metoxifenacilo, carboxamidometilo y *N*-ftalimidometilo.

#### 65 *Ésteres etílicos 2-sustituidos*

Como ejemplos de ésteres etílicos 2-sustituidos, se incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo,  $\omega$ -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltio-etilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, 2-(2'-

## ES 2 286 114 T3

piridil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo,  $\alpha$ -metilcinamilo, fenilo, *p*-(metilmercapto)fenilo y bencilo.

### Ésteres bencílicos substituidos

Como ejemplos de ésteres bencílicos substituidos, se incluyen trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(*o*-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluoro-metil)-6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, *p*-bromobencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolilo y *p*-P-bencilo.

### Ésteres silílicos

Como ejemplos de ésteres silílicos, se incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *i*-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-*t*-butilmetilsililo.

### Ésteres activados

Como ejemplos de ésteres activados, se incluyen los tioles.

### Derivados varios

Como ejemplos de derivados varios, se incluyen oxazoles, 2-alkuil-1,3-oxazolinas, 4-alkuil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alkuil-4-oxo-1,3-dioxolanos, ortoésteres, el grupo fenilo y el complejo pentaaminocobalto (III).

### Ésteres estannílicos

Como ejemplos de ésteres estannílicos, se incluyen trietilestannilo y tri-*n*-butilestannilo.

## Amidas e hidrazidas

### Amidas

Como ejemplos de amidas, se incluyen *N,N*-dimetilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 5,6-dihidrofenantridinilo, *o*-nitroanilidas, *N*-7-nitroindolilo, *N*-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y *p*-P-bencenosulfonamidas.

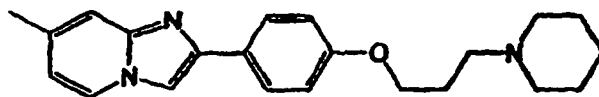
### Hidrazidas

Como ejemplos de hidrazidas, se incluyen *N*-fenil- y *N,N'*-diisopropilhidrazidas.

## E. Ejemplos químicos sintéticos.

Se prepararon los siguientes ejemplos según los Esquemas que aquí se dan y también usando la guía proporcionada por la Patente EE.UU. N° 4.727.145 y Sanfilippo y col., *J. Med. Chem.*, 188, 31, 2221 (1988).

### Ejemplo 1



**2-(4-Piperidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

**$K_I = 1 \text{ nM}$**

### Etapas A

#### Preparación de *p*-cloropropoxiacetofenona

Se trató una mezcla de *p*-hidroxiacetofenona (15 g) y 1-bromo-3-cloropropano (12 ml) en acetona (200 ml) con carbonato de potasio (17 g). Se agitó la mezcla a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en éter, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título (23 g).

## Etapa B

*Preparación de alfa-bromo-4-cloropropoxiacetofenona*

5 Se trató una solución del producto de la Etapa A (2,0 g) en éter (10 ml) con bromo (0,48 ml) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se vertió la mezcla en una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa acuosa con una porción fresca de éter (50 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (2,7 g).

10

## Etapa C

*Preparación de 2-(4-cloropropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-]piridina*

15 Se calentó una solución del producto de la Etapa B (2,0 g) y 2-amino-4-picolina (0,74 g) en etanol (8 ml) a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se evaporó el solvente a vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (75 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 X 75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,3 g).

20

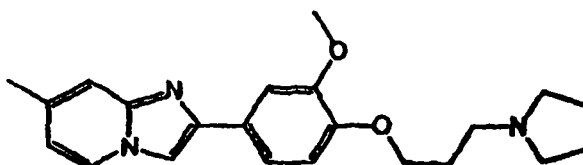
## Etapa D

*Preparación de 2-(4-piperidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina*

25 Se calentaron el producto de la Etapa C (0,2 g) y piperidina (2,0 ml) a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo adicional (10 ml) y se combinaron las porciones orgánicas. Se secaron las porciones orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (0,21 g). También se puede llamar a este compuesto 7-(metil-2-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina. El tratamiento con HCl 2M en éter dio el diclorhidrato. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 6,9 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,22 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,59 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 161,0, 147,1, 141,1, 136,2, 128,5, 128,2, 120,3, 119,3, 115,8, 110,6, 109,9, 65,8, 55,0, 53,8, 24,5, 23,6, 22,1, 21,2; MS (M + H) = 350,2. Análisis: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O 2HCl(2H<sub>2</sub>O): C, 57,64; H, 7,26; N, 9,17; Encontrado: C, 57,68; H, 7,13; N, 9,16.

## Ejemplo 2

40



45

**2-[3-Metoxi-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

50

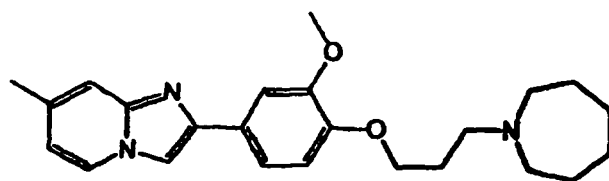
**K<sub>r</sub> = 63 nM**

55 Se calentaron el producto del Ejemplo 26, Etapa C, (112 mg) y pirrolidina (1,1 ml) a 85°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa dos veces con acetato de etilo adicional (10 ml) y una vez con diclorometano (10 ml). Se combinaron las porciones orgánicas y se lavaron con salmuera y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/amoníaco 2M en metanol) para obtener el compuesto del título (80 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s amplio, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

60

65

## Ejemplo 3

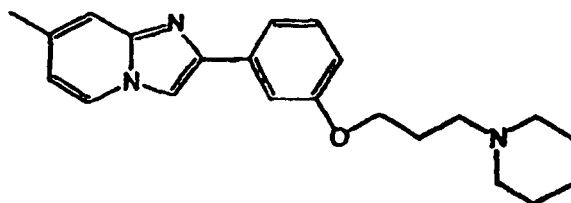


**2 - [4 - (3 - Azepan - 1 - ilpropoxi) - 3 - metoxifenil] - 7 -  
metilimidazo [1, 2 - a] piridina**

**$K_T = 34 \text{ nM}$**

Se calentaron el producto del Ejemplo 26, Etapa C, (130 mg) y hexametenilmina (1,5 ml) a 100°C durante 1,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa dos veces con acetato de etilo adicional (10 ml) y una vez con diclorometano (10 ml). Se combinaron las porciones orgánicas y se lavaron con salmuera y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/amoníaco 2M en metanol) para obtener el compuesto del título (57 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,70 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,63 (m, 8H).

## Ejemplo 4



**7 - Metil - 2 - [3 - (3 - piperidin - 1 - ilpropoxi) fenil] imidazo [1, 2 -  
a] piridina**

**$K_T = 28 \text{ nM}$**

## Etapa A

*Preparación de 1-[3-(3-cloropropoxi)fenil]etanona*

Se trató una mezcla de 3'-hidroxiacetofenona (5 g) y 1-bromo-3-cloropropano (5,0 ml) en acetona (40 ml) con carbonato de potasio (8,1 g). Se agitó la mezcla a la temperatura de reflujo durante 17 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío. Se repartió el residuo entre diclorometano (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). Se lavó la fase acuosa con dos porciones frescas de diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (8,6 g), que fue usado sin mayor purificación.

## Etapa B

*Preparación de 2-bromo-1-[3-(3-cloropropoxi)fenil]etanona*

Se trató una solución del producto de la Etapa A (2,1 g) en éter (11 ml) con bromo (0,53 ml) y se agitó la mezcla durante 26 horas. Se vertió la mezcla en una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa acuosa con una porción fresca de éter (50 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (2,8 g).

## Etapa C

*Preparación de 2-[3-(3-cloropropoxi)fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina*

Se calentó una solución del producto de la Etapa B (2,6 g) y 2-amino-4-picolina (0,96 g) en etanol (10 ml) a 73°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó el solvente a vacío. Se disolvió

## ES 2 286 114 T3

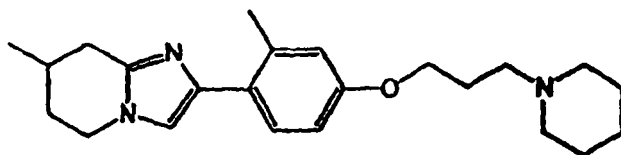
el residuo en diclorometano (75 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 X 75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para obtener el compuesto del título (1,3 g).

### 5 Etapa D

#### *7-Metil-2-[3-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina*

10 Se calentaron el producto de la Etapa C (271 mg) y piperidina (2,0 ml) a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa con una porción fresca de acetato de etilo (10 ml) y se combinaron y lavaron las porciones orgánicas con salmuera (10 ml). Se secaron las porciones orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol), para obtener el compuesto del título (193 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,58 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,51 (m, 2H).

### Ejemplo 5



#### **7-Metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]- 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina**

$$K_I = 3,2 \text{ nM}$$

### Etapa A

#### *Preparación de 2-[4-(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina*

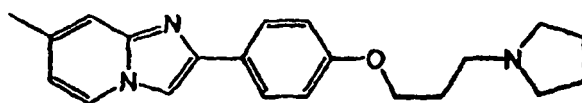
35 A una botella Parr cargada con una mezcla de óxido de platino (IV) (35 mg) en etanol (3 ml), se añadió una solución del producto del Ejemplo 22, Etapa C, (104 mg) en metanol (7 ml). Se hidrogenó la mezcla a 45 psi durante 3 horas y se filtró a través de una almohadilla de Celite que fue aclarada con varios mililitros adicionales de metanol y etanol. Se recogió el filtrado y se evaporó a vacío, para obtener un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol), para obtener el compuesto del título (50 mg).

### Etapa B

#### *Preparación de 7-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina*

45 Se calentaron el producto de la Etapa A (49 mg) y piperidina (1,0 ml) a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa con una porción fresca de acetato de etilo (2 x 10 ml) y se combinaron las porciones orgánicas y se lavaron con salmuera (10 ml). Se secaron las porciones orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol), para obtener el compuesto del título (45 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,98 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,89 (m, 6H), 2,41 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,75 (m, 5H), 1,60 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

### Ejemplo 6



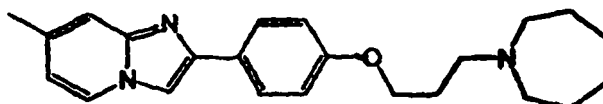
#### **2-(4-Pirrolidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2- a]piridina**

$$K_I = 2 \text{ nM}$$

## ES 2 286 114 T3

Se calentaron el producto de la Etapa C, Ejemplo 8, (126 mg) y pirrolidina (1,5 ml) a 85°C durante 4 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (6 ml) y una solución medio saturada de bicarbonato de sodio (6 ml). Se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo adicional (6 ml) y se combinaron y evaporaron las porciones orgánicas. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (50,3 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (d, 7,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,83 (m, 4H).

Ejemplo 7

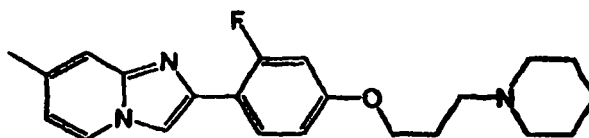


### **2-(4-Cicloheptilaminopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

**K<sub>I</sub> = 2 nM**

Se calentaron el producto de la Etapa C, Ejemplo 8, (100 mg) y hexameteniminina (1,5 ml) a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (6 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (6 ml). Se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo adicional (6 ml). Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (60 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,78 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 8H).

Ejemplo 8



### **2-(4-Piperidinopropoxi-2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

**K<sub>I</sub> = 10 nM**

Etapa A

*Preparación de 2'-fluoro-4'-cloropropoxiacetofenona*

Se trató una mezcla de 2'-fluoro-4-hidroxiacetofenona (5,0 g) y 1-bromo-3-cloropropano (4,5 ml) en acetona (35 ml) con carbonato de potasio (7,2 g). Se agitó la mezcla a 52°C durante aproximadamente 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se recogió y evaporó el filtrado. Se repartió el residuo entre diclorometano (75 ml) y agua (75 ml). Se lavó la fracción acuosa dos veces con porciones frescas de diclorometano (75 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron con salmuera y se evaporaron para obtener el compuesto del título, que se usó sin mayor purificación.

Etapa B

*Preparación de alfa-bromo-2'-fluoro-4'-cloropropoxiacetofenona*

Se trató una solución del producto de la Etapa A (2,3 g) en éter (10 ml) con bromo (0,51 ml) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 17 horas. Se vertió la mezcla lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) y se separó luego la capa orgánica. Se lavó la capa acuosa con una porción fresca de éter (40 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una porción fresca de agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (3,1 g).

## ES 2 286 114 T3

### Etapa C

#### Preparación de 2-(4'-cloropropoxi-2'-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

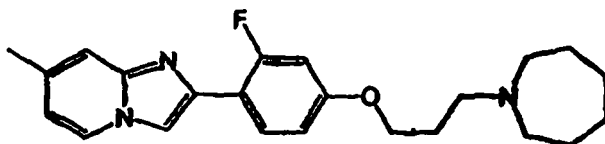
5 Se calentó una solución del producto de la Etapa B (1,0 g) y 2-amino-4-picolina (0,357 g) en etanol (4 ml) a 73°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó el solvente a vacío. Se purificó una porción del residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) directamente. Se disolvió el resto del residuo en metanol/diclorometano y se trató con resina básica Dowex® 550A (Aldrich, Milwaukee, WI) durante 10 minutos. Se eliminó la resina por filtración y se evaporó el filtrado antes de la cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se usó el material combinado (0,42 g) que contenía el compuesto del título sin mayor purificación.

### Etapa D

#### Preparación de 2-(4'-piperidinopropoxi-2'-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

15 Se calentaron el producto de la Etapa C (118 mg) y piperidina (1,5 ml) a 100°C durante 2,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo adicional (10 ml) y se combinaron y evaporaron las porciones orgánicas. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol), para obtener el compuesto del título (130 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,76 (m, 3H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,47 (m, 2H).

### Ejemplo 9

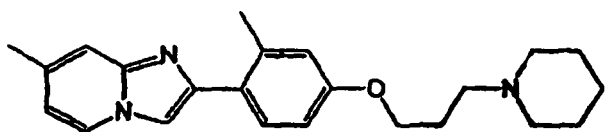


#### 2-(4-Cicloheptilaminopropoxi-2-fluorofenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

**K<sub>T</sub> = 15 nM**

25 Se calentaron el producto de la Etapa C, Ejemplo 20 (56 mg) y hexametilénimina (1,0 ml) a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo adicional (10 ml). Se combinaron y evaporaron las porciones orgánicas. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol), para obtener el compuesto del título (40 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,76 (m, 3H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 8H).

### Ejemplo 10



#### 2-(4-Piperidinopropoxi-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

**K<sub>T</sub> = 1 nM**

### Etapa A

#### Preparación de 2'-metil-4'-cloropropoxiacetofenona

60 Se trató una mezcla de 4'-hidroxi-2'-metil-acetofenona (10,5 g) y 1-bromo-3-cloropropano (7,6 ml) en acetona (70 ml) con carbonato de potasio (14,5 g). Se agitó la mezcla a 50°C durante aproximadamente 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml). Se lavó la capa acuosa dos veces con porciones frescas de diclorometano (200 ml) y se usó salmuera para romper cualquier emulsión. Se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se redisolvió el residuo en diclorometano (100 ml) y se lavó con hidróxido de sodio 0,5 M (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación.

## ES 2 286 114 T3

### Etapa B

#### Preparación de alfa-bromo-2'-metil-4'-cloropropoxiacetofenona

5 Se trató una solución del producto de la Etapa A (9,33 g) en éter (42 ml) con bromo (2,1 ml) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 17 horas. Se vertió lentamente la mezcla en una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se separó luego la capa orgánica. Se lavó la capa acuosa con una porción fresca de éter (100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una porción fresca de agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (11 g).

10

### Etapa C

#### 2-(4'-Cloropropoxi-2'-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

15 Se calentó una solución del producto de la Etapa B (6,77 g) y 2-amino-4-picolina (2,4 g) en etanol (22 ml) a 72°C durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se disolvió en metanol/diclorometano y se trató con resina básica Dowex® 550A hasta que el pH de la mezcla fue de 7. Se eliminó la resina por filtración y se evaporó el filtrado. Se precipitó el compuesto del título con acetato de etilo tras adición de hexanos y se usó sin mayor purificación.

20

### Etapa D

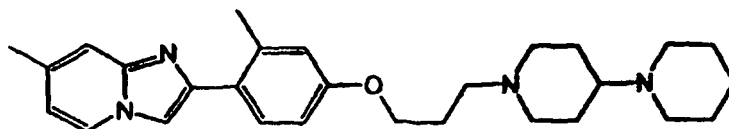
#### Preparación de 2-(4'-piperidinopropoxi-2'-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

25 Se calentaron el producto de la Etapa C (200 mg) y piperidina (2,0 ml) a 100°C durante 2,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo adicional (10 ml) y se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (110 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,50 (m, 12H), 1,99 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,51 (m, 2H).

30

### Ejemplo 11

35



40

#### **2-(4-(4-Piperidino)piperidinopropoxi-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

$$K_I = 14 \text{ nM}$$

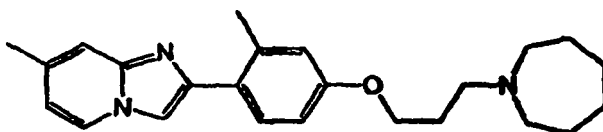
45

Se trató una mezcla del producto de la Etapa C, Ejemplo 22, (360 mg) y 4-piperidinopiperidina (195 mg) en acetona (5,5 ml) con carbonato de potasio (165 mg). Se agitó la mezcla a 55°C durante la noche y se evaporó. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (25 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). Se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo adicional (25 ml) y diclorometano (25 ml) y se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/amoníaco 2M en metanol), para obtener el compuesto del título (150 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,44 (m, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,84 (m, 6H), 1,50 (m, 8H).

55

### Ejemplo 12

60



65

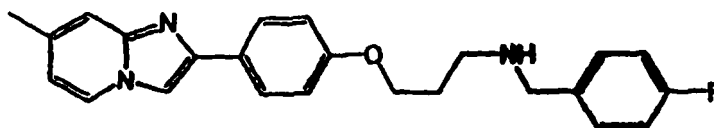
#### **2-(4-Cicloheptilaminopropoxi-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

$$K_I = 0,5 \text{ nM}$$

## ES 2 286 114 T3

Se calentaron el producto de la Etapa C, Ejemplo 22, (300 mg) y hexametenimina (2,0 ml) a 100°C durante 1,0 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa dos veces con acetato de etilo adicional (10 ml) y se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (70 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,67 (m, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,63 (m, 8H).

### Ejemplo 13

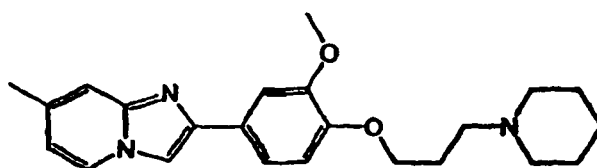


**2-(4-(4-Fluorobencil)aminopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

**K<sub>I</sub> = 1.500 nM, MS = 390,1 (M+H)**

Se calentaron el producto de la Etapa C, Ejemplo 8 (160 mg) y 4-fluorobencilamina (1,0 ml) a 100°C durante 40 minutos. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (16 mg) en una pureza de aproximadamente el 80%. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,36 (s amplio, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (m, 4H), 6,59 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,00 (m, 2H).

### Ejemplo 14



**2-(4-Piperidinopropoxi-3-metoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

**K<sub>I</sub> = 159 nM**

#### Etapa A

##### *3'-Metoxi-4'-cloropropoxiacetofenona*

Se trató una mezcla de acetovainillona (10,0 g) y 1-bromo-3-cloropropano (8,3 ml) en acetona (65 ml) con carbonato de potasio (13,3 g). Se agitó la mezcla a 52°C durante aproximadamente 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se evaporó el filtrado y se repartió el residuo entre diclorometano (~100 ml) y agua (~100 ml). Se lavó la capa acuosa (2X) con una porción fresca de diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se evaporaron para obtener el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación.

#### Etapa B

##### *Preparación de alfa-bromo-3'-metoxi-4'-cloropropoxiacetofenona*

Se trató una solución del producto de la Etapa A (5,9 g) en éter (95 ml) con bromo (1,3 ml) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 60 horas. Se vertió lentamente la mezcla de reacción en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y luego se separó la capa orgánica. Se lavó la capa acuosa con una porción fresca de éter (100 ml). Se lavaron las capas etéricas combinadas con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,4 g).

## ES 2 286 114 T3

### Etapa C

#### Preparación de bromhidrato de 2-(4'-cloropropoxi-3'-metoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

- 5 Se calentó una solución del producto de la Etapa B (1,44 g) y 2-amino-4-picolina (0,486 g) en etanol (6 ml) a 73°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó a un sólido amarillo. Se agitó el sólido con 25 ml de diclorometano durante aproximadamente 10 minutos. Se filtró la mezcla y se recogió el producto sólido para obtener el compuesto del título (1,3 g).

### 10 Etapa D

#### Preparación de 2-(4'-piperidinopropoxi-3'-metoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

- 15 Se calentaron el producto de la Etapa C (184 mg) y piperidina (1,5 ml) a 100°C durante 4 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se extrajo la porción acuosa dos veces con acetato de etilo adicional (10 ml) y una vez con diclorometano (10 ml). Se combinaron las porciones orgánicas, se lavaron con salmuera y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/amoníaco 2M en metanol) para obtener el compuesto del título (150 mg). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,48 (s amplio, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,47 (m, 2H).

### Ejemplo 15

25



30

#### **N,N-Diethyl-N' - [4 - (7-metilimidazo [1,2-a]piridin-2-il) fenil]propano-1,3-diamina**

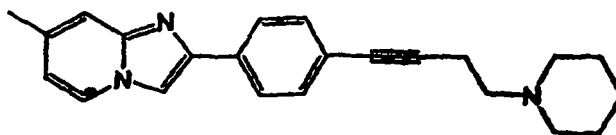
35

$$K_I = 3 \text{ nM}$$

- 40 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 27, Etapa D, a partir de la correspondiente amida. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) para la sal HCl δ 8,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 6,9 y 1,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (c, J = 7,3 Hz, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 6H). MH<sup>+</sup> = 337,2.

### Ejemplo 16

45



50

#### **2 - [4 - [4-Piperidinobut-1-inil] fenil] -7-metilimidazo [1,2-a]piridina**

55

$$K_I = 3 \text{ nM}$$

### 60 Etapa A

#### Preparación de 2-[4-bromofenil]-7-metilimidazo-[1,2-a]piridina

- 65 Se calentó una mezcla de 2,4'-dibromoacetofenona (22,4 g) y 2-amino-4-picolina (8,68 g) en etanol (80 ml) a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se aisló el sólido cristalino por filtración, se lavó con etanol y se secó a vacío para obtener el compuesto del título (13,1 g).

## ES 2 286 114 T3

### Etapa B

#### Preparación de 2-[4-[4-hidroxi-but-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

5 Se trató el producto de la Etapa A (1,8 g) en acetonitrilo seco (40 ml) secuencialmente con tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,1 g), trietilamina (1,27 g) y CuI (10 mg) y se calentó luego a 60°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se trató con 3-butin-1-ol (0,361 g) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se cristalizó el residuo dos veces con acetona para obtener el compuesto del título (1,02 g).

10

### Etapa C

#### Preparación de 2-[4-[4-metanosulfoniloxibut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

15 Se trató el producto de la Etapa B (0,135 g) en diclorometano (3 ml) con piridina (0,37 g) y se enfrió a 10°C. Se trató la solución fría con cloruro de metanosulfonilo (0,112 g) y se dejó agitar y calentar hasta la temperatura ambiente a lo largo de 18 horas. Se lavó la mezcla de reacción con una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 1% y una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título (0,115 g).

20

### Etapa D

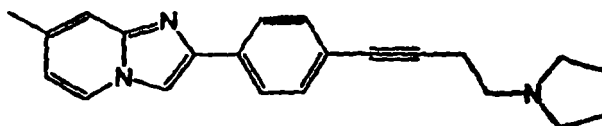
#### Preparación de 2-[4-[4-piperidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

25 Se trató el producto de la Etapa C (1,00 g) en acetonitrilo (15 ml) con piperidina (0,269 g) y carbonato de potasio (1,17 g) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener un producto bruto. La cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano) dio el compuesto del título (1,0 g). MS (ESI) m/z 344,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 8,23 (d, J = 6,95 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,37 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 6,9, 1,45 Hz, 1H), 2,33 (m, 6H), 2,23 (amplio, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,33 (pent., 4H), 1,21 (pent., 2H). HRMS: MH<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>, 344,2127; encontrado, 344,2134. Análisis: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>: C, 80,43; H, 7,34; N, 12,23. Encontrado: C, 80,27; H, 7,15; N, 11,81.

30

### Ejemplo 17

35



40

#### 2 - [4 - [4 - Pirrolidinobut - 1 - inil] fenil] - 7 - metilimidazo [1, 2 - a]piridina

45

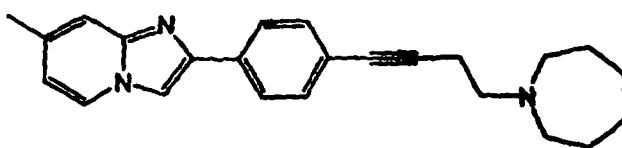
**K<sub>I</sub> = 3 nM**

Se trató el producto de la Etapa C, Ejemplo 33, (0,09 g) en acetonitrilo (5 ml) con piperidina (0,027 g) y carbonato de potasio (0,105 g) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener un producto bruto. La cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano) dio el compuesto del título (0,018 g). MS (ESI) m/z 330,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, J = 6,70 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 6,89, 1,48 Hz, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,61 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,76 (m, 4H). HRMS: MH<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>, 330,1970; encontrado, 330,1976.

50

### Ejemplo 18

55



60

#### 2 - [4 - [4 - Cicloheptilaminobut - 1 - inil] fenil] - 7 - metilimidazo [1, 2 - a]piridina

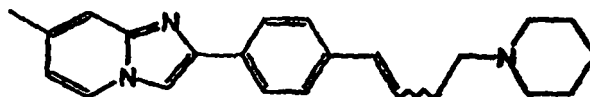
65

**K<sub>I</sub> = 50 nM**

## ES 2 286 114 T3

Se trató el producto de la Etapa C, Ejemplo 33, (0,09 g) en acetonitrilo (5 ml) con cicloheptilamina (0,038 g) y carbonato de potasio (0,105 g) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener un producto bruto. La cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano) dio el compuesto del título (0,024 g). MS (ESI) m/z 358,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, J = 6,89 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,54 (dd, J = 6,88, 1,42 Hz, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,70 (m-amplio, 4H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,55 (m, 8H). HRMS: MH<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>, 358,2283; encontrado, 358,2265. Análisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub> 0,6CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 71,54; H, 6,90; N, 10,15. Encontrado: C, 71,19; H, 6,76; N, 9,97.

### Ejemplo 19



**(E/Z)-2-[4-[4-Piperidinobut-1-enil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

**K<sub>I</sub> = 11 nM**

#### Etapa A

##### *Preparación de 4-piperidinilbut-1-eno*

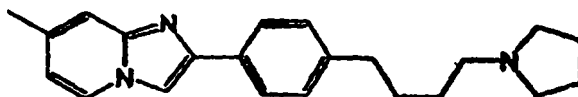
Se trató 4-bromobut-1-eno (1,35 g) con piperidina (1,7 g) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtró y se lavó el residuo con éter (50 ml). Se evaporaron el filtrado y los lavados combinados para obtener el compuesto del título (1,3 g).

#### Etapa B

##### *(E/Z)-2-[4-[4-Piperidinobut-1-enil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina*

Se combinó el producto de la Etapa A (0,76 g) con el producto del Ejemplo 33, Etapa A (1,21 g) y se trató con trietilamina (74 ml), acetato de paladio (II) (0,095 g), trifetilfosfina (0,221 g) y N,N-dimetilformamida (5 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con acetato de etilo (150 ml). Se combinaron el filtrado y los lavados, se lavaron con agua (2 X 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron, para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (etanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (0,8 g). MS (ESI) m/z 346,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,71 y 7,69 (s, 1H E/Z), 7,34-7,29 (m, 3H), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,40 (dd, J = 16,00, 9,20 Hz, 1H E/Z), 6,22-6,13 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,80-1,38 (m, 8H). HRMS: MH<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>, 346,2283; encontrado, 346,2274. Análisis: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>: C, 79,96; H, 7,88; N, 12,16. Encontrado: C, 79,90; H, 7,77; N, 11,79.

### Ejemplo 20



**2-[4-[4-Pirrolidinobutil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina**

**K<sub>I</sub> = 10 nM**

#### Etapa A

##### *Preparación de 2-[4-[4-hidroxibutil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina*

Se hidrogenó el producto de la Etapa B, Ejemplo 33, (0,3 g) en etanol (15 ml) sobre paladio al 5% sobre sulfato de bario (0,06 g) durante 4,5 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó para obtener el compuesto del título (0,282 g).

## ES 2 286 114 T3

### Etapa B

#### Preparación de 2-[4-[4-metanosulfonilobutil]-fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

5 Se trató el producto de la Etapa A (0,33 g) en diclorometano (20 ml) con trietilamina (0,36 g) y se enfrió a 0°C. Se trató la solución fría con cloruro de metanosulfonilo (0,338 g) y se dejó agitar y calentar hasta la temperatura ambiente a lo largo de 18 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua (50 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título bruto (0,53 g). Se usó el producto bruto en la Etapa C sin mayor purificación.

10

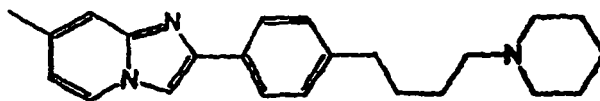
### Etapa C

#### Preparación de 2-[4-[4-piperidinobutil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina

15 Se trató el producto bruto de la Etapa B (0,14 g) en acetonitrilo (10 ml) con piperidina (0,056 g) y carbonato de potasio (0,162 g) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener un producto bruto. La cromatografía en gel de sílice (metanoildiclorometano/amoniaco) dio el compuesto del título (0,054 g). MS (ESI) m/z 334,1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (d, J = 6,93 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,74 (dd, J = 6,89, 1,57 Hz, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,95-1,71 (m, 8H). HRMS: MH<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>, 334,2283; encontrado, 334,2281. Análisis: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O: C, 75,18; H, 8,32; N, 11,96. Encontrado: C, 74,90; H, 8,18; N, 11,77.

20

### 25 Ejemplo 21



30

**7-Metil-2-[4-(4-piperidin-1-ilbutil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina**  
**K<sub>I</sub> = 29 nM**

35

### Etapa A

40 Se disolvieron 2-amino-4-picolina (8,68 g, 80,266 mmol) y 2,4'-dibromoacetofenona (22,4 g, 80,59 mmol) en etanol absoluto (80 ml). Se dejó la solución resultante a reflujo bajo nitrógeno durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró para obtener 16,8 g (72,7%) de un producto bruto sólido. Se cristalizó el producto bruto con etanol hirviendo (100 ml) para obtener 13,3 g (57,5%) como un sólido cristalino blanco puro.

45

### Etapa B

Se sometió a reflujo una mezcla del producto de bromo de la Etapa A (720,4 mg, 2,5 mmol), 3-butin-1-ol (361 mg, 5 mmol), yoduro cuproso (10 mg, 0,052 mmol), trietilamina (1,743 ml, 12,5 mmol) y tetrakis(trifenil-fosfina)Pd(0) (100 mg, 0,087 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad para obtener 1,745 g de un sólido amarillo bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando amoniaco 2M en metanol:diclorometano (7:93) como sistema solvente. El rendimiento del alcohol alquílico puro fue de 390 mg (56,5%), un sólido amarillo claro.

50

### Etapa C

55 A una solución del alcohol alquílico de la Etapa B (300 mg, 1,09 mmol) en etanol (15 ml), se le añadió Pd 5%/BaSO<sub>4</sub> (50 mg). Se hidrogenó la mezcla en condiciones ambientales durante 4 ½ h con agitación. Se filtró y se evaporó a sequedad para obtener alcohol saturado casi puro (257 mg, 100%).

60

### Etapa D

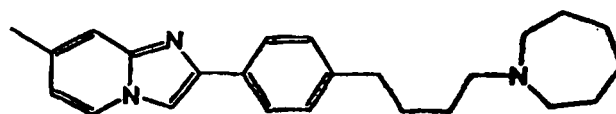
A una solución enfriada a 5°C del alcohol de la Etapa C (330 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (360 mg, 3,54 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (338 mg, 3,00 mmol). Se dejó agitar a la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se diluyó entonces la mezcla de reacción a 60 ml con más diclorometano y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) al 5% frío (2 x 25 ml) y agua fría (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener mesilato casi puro en rendimiento cuantitativo.

65

## Etapa E

Se sometió a reflujo una mezcla del mesilato (140 mg, 0,39 mmol) de la Etapa D, piperidina (66,5 mg, 0,78 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (162 mg, 1,17 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió entonces la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica separada sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad, para obtener 233 mg de producto bruto. Se purificó el producto bruto en columna de gel de sílice usando amoníaco 2M en metanol:diclorometano (7:93) como sistema solvente, para obtener 65 mg (48%) de producto puro final. MS (ESI) m/z 348,1 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 7,07, 2,02 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 2,28 (m, 8H), 1,52 (m, 11H). HRMS:  $MH^+$  calculado para  $C_{23}H_{30}N_3$ , 348,2440; encontrado, 348,2455. Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{29}N_3$ : C, 79,5; H, 8,41; N, 12,09. Encontrado: C, 79,18; H, 8,47; N, 11,90.

## Ejemplo 22



**2 - [4 - (4-Azepan-1-ilbutil) fenil] -7-metilimidazo [1,2-a]piridina**

**$K_I = 57 \text{ nM}$**

Se sometió a reflujo una mezcla del mesilato (Ejemplo 1, Etapa D) (140 mg, 0,39 mmol) de la Etapa D, hexametilenoimina (77,4 mg, 0,78 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (162 mg, 1,17 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica separada sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad, para obtener 190 mg de producto bruto. Se purificó el producto bruto en columna de gel de sílice usando amoníaco 2M en metanol:diclorometano (7:93) como sistema solvente, para obtener 52 mg (37%) de producto puro final. MS (ESI) m/z 362,3 ( $M+H$ ).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,89 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,16, 2H), 6,51 (dd, J = 6,88, 1,52 Hz, 1H), 2,59 (m, 6H), 2,47 (t, J = 7,68 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,57 (m, 12H). HRMS:  $MH^+$  calculado para  $C_{24}H_{32}N_3$ , 362,2596; Encontrado, 362, 2589. Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{31}N_3$ , 0,25  $H_2O$ : C, 78,74; H, 8,56; N, 11,60. Encontrado: C, 78,83; H, 8,59; N, 11,43.

## Ejemplo 23



**7-Metil-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-enil)fenil]imidazo[1,2-a]piridina**

**$K_I = 17 \text{ nM}$**

## Etapa A

Se disolvió una mezcla del producto de bromo del Ejemplo 38, Etapa A (2,872 g, 10 mmol), 3-buten-1-ol (0,938 g, 13 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (224,5 mg, 1 mmol) y trifetilfosfina (525 mg, 2 mmol) en trietilamina (12,65 g, 125 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la solución resultante con agua (2 x 30 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, para obtener 2,5 g de un producto bruto amarillo pardusco. Se purificó el producto bruto en columna de gel de sílice usando acetona:diclorometano (2:8), para obtener 0,60 g (18,1%) de producto puro.

## Etapa B

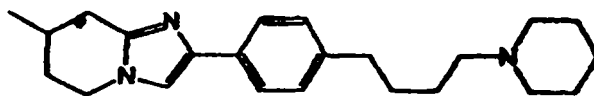
A una solución enfriada a  $5^\circ C$  del butenol de la Etapa B (580 mg, 2,083 mol) y trietilamina (632,5 mg, 6,25 mmol) en diclorometano (40 ml), se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (716 mg, 6,25 mmol). Se dejó agitar a la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se diluyó entonces la mezcla de reacción a 100 ml con más diclorometano y se lavó sucesivamente con  $NaHCO_3$  (ac.) al 5% (2 x 30 ml) y agua fría (2 x 30 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, para obtener mesilato casi puro en rendimiento cuantitativo.

## ES 2 286 114 T3

### Etapa C

Se sometió a reflujo una mezcla del mesilato (120 mg, 0,35 mmol) de la Etapa C, pirrolidina (74,7 mg, 1,05 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (146 mg, 1,05 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió entonces la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica separada sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó a sequedad, para obtener 80 mg de producto bruto. Se purificó el producto bruto en columna de gel de sílice usando amoníaco 2 M en metanol:dicloro-metano (5:95) como sistema solvente, para obtener 47 mg (14,2%) de producto puro final. MS (ESI) m/z 332,1 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 6,88 Hz, 1,52 Hz, 1H), 6,4 (d, J = 15,84 Hz, 1H), 6,2 (dt, J = 15,76, 6,88, 1H), 2,74-2,32 (m, 15H). HRMS:  $MH^+$  calculado para  $C_{22}H_{26}N_3$ , 332,2127; encontrado, 332,2119. Análisis: Calculado para  $C_{22}H_{26}N_3$ ,  $H_2O$ : C, 75,61; H, 7,79; N, 12,02. Encontrado: C, 75,77; H, 7,07; N, 11,87.

### Ejemplo 24



**7-Metil-2-[4-(4-piperidin-1-ilbutil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina**

**$K_I = 27$  nM**

### Etapa A

Se sometió a reflujo una mezcla de 1-bromo-3-buteno (1,35 g, 10 mmol) y piperidina (1,70 g, 20 mmol) neta bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se enfrió hasta la T.A., se filtró y se disolvió en éter etílico (40 ml). Se lavó entonces la solución con agua (2x30 ml) y se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, para obtener 1,3 g (74,15%) de 1-piperidil-3-buteno oleoso.

### Etapa B

Se disolvió una mezcla del producto de bromo del Ejemplo 38, Etapa A, (1,21 g, 4,2 mmol), del 1-piperidil-3-buteno de la Etapa A anterior (0,760 g, 5,46 mmol), de acetato de paladio (II) (95 mg, 0,42 mmol) y de trifetilfosfina (221 mg, 0,84 mmol) en trietilamina (53,2 g, 52,5 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió dimetilformamida (5 ml) para disolver todos los ingredientes y se sometió a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). Se filtró la solución para eliminar la suspensión sólida. Se lavó el filtrado con agua (2x200 ml). Se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 1,4 g de un producto bruto amarillo pardusco. Se purificó el producto bruto en columna de gel de sílice usando etanol:dicloro-metano (5:95), obteniéndose 0,80 g (55,2%) de producto puro.

### Etapa C

Se disolvió la olefina de la Etapa B anterior (100 mg, 0,29 mmol) en metanol (20 ml) y se añadió óxido de platino (IV) (20 mg). Se hidrogenó la mezcla resultante en una botella Parr a una presión de hidrógeno de 50 psi durante 32 h. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó a sequedad, para obtener 60 mg (59%) del producto final. MS (ESI) m/z 352,1 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,6-1,5 (m, 23H), 1,23 (d, J = 6,06 Hz, 3H). HRMS:  $MH^+$  calculado para  $C_{23}H_{34}N_3$ , 352,2753; encontrado, 352,2749. Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{33}N_3$ : C, 78,58; H, 9,46; N, 11,95. Encontrado: C, 63,66; H, 9,18; N, 7,70.

### F. Ejemplos Biológicos

En la presente invención, se determinó la unión a receptores usando el receptor de histamina  $H_3$  humano (véase Lovenberg y col., *Mol. Pharmacol.*, 1999, 1107). El cribado usando el receptor humano es particularmente importante para la identificación de nuevas terapias para el tratamiento de la enfermedad humana. Se determinan ensayos de unión convencionales, por ejemplo, usando sinaptosomas de rata (Garbarg y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263, 304), membranas corticales de rata (West y col., *Mol. Pharmacol.*, 1990, 610) y cerebro de cobaya (Korte y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, 978). Sólo se han realizado previamente estudios limitados usando tejido humano, pero éstos aluden a diferencias significativas en la farmacología de los receptores de roedores y primates (West y col., *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, 233).

## Ejemplo biológico 1

1(A). *Transfección de células con receptor de histamina humano*

5 Se disgregó una placa de cultivo de tejidos de 10 cm con una monocapa confluyente de células SK-N-MC dos días antes de la transfección. Usando una técnica estéril, se retiró el medio y se desprendieron las células de la placa por adición de tripsina. Se puso entonces una quinta parte de las células sobre una nueva placa de 10 cm. Se cultivaron las células en una incubadora a 37°C con un 5% de CO<sub>2</sub> en Medio Esencial Mínimo de Eagle con un 10% de Suero Bovino Fetal. Después de dos días, las células tenían una confluencia de aproximadamente el 80%. Se retiraron éstas de la placa con tripsina y se centrifugaron en una centrifuga clínica. Se resuspendió entonces la pella en 400 µl de medio completo y se transfirió a una cubeta de electroporación con un hueco de 0,4 cm entre los electrodos (BioRad #165-2088). Se añadió un microgramo de ADNc de receptor H<sub>3</sub> superenrollado a las células y se mezcló. Se fijó el voltaje para la electroporación a 0,25 kV y se fijó la capacitancia a 960 µF.

15 Después de la electroporación, se diluyeron las células en 10 ml de medio completo y se plaquearon sobre cuatro placas de 10 cm. Debido a la variabilidad en la eficiencia de la electroporación, se plaquearon cuatro concentraciones de células diferentes. Las razones usadas fueron: 1:20, 1:10 y 1:5, añadiéndose el resto de las células a la cuarta placa. Se dejó que las células se recuperaran durante 24 horas antes de añadir el medio de selección (medio completo con 600 µg/ml de G418). Después de 10 días, se analizaron las placas en cuanto a colonias de células supervivientes. Se usaron las placas con colonias bien aisladas. Se aislaron y estudiaron las células de colonias individuales. Se usaron SK-N-MC porque dan una copulación eficiente para la inhibición de la adenilato ciclasa. Se usaron los clones que dieron la mayor inhibición de la adenilato ciclasa en respuesta a la histamina para estudio ulterior.

1(B). *Unión de [<sup>3</sup>H]-N-metilhistamina*

25 Se homogeneizaron pellas celulares de células SK-N-MC que expresaban el receptor H<sub>3</sub> de histamina en Tris HCl 20 mM/EDTA 0,5 mM. Se recogieron los sobrenadantes de una centrifugación a 800 g y se recentrifugaron a 30.000 g durante 30 minutos. Se rehomogeneizaron las pellas en Tris 50 mM/EDTA 5 mM (pH 7,4). Se incubaron las membranas con [<sup>3</sup>H]-N-metilhistamina 0,8 nM más/menos los compuestos de ensayo durante 45 minutos a 25°C y se recogieron por filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GF/C (pretratados con polietilenimina al 0,3%), seguido de cuatro lavados con tampón helado. Se secaron los filtros, se añadieron a 4 ml de cóctel de centelleo y se contaron después en un contador de centelleo líquido. Se definió la unión no específica con histamina 10 µM según Chen y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.*, 1973, 22: 3099. Se calcularon los valores K<sub>I</sub> en base a una K<sub>D</sub> de 800 pM y una concentración de ligando ([L]) de 800 pM según la fórmula  $K_I = (CI_{50}) / (1 + [L] / (K_D))$ . Se han facilitado los valores K<sub>I</sub> en los ejemplos anteriores.

F. *Otras realizaciones*

40 Las características y ventajas de la invención son aparentes para alguien con conocimientos ordinarios en la técnica. En base a esta descripción, incluyendo el resumen, la descripción detallada, los antecedentes, los ejemplos y las reivindicaciones, alguien con conocimientos ordinarios en la técnica podrá hacer modificaciones y adaptaciones a diversas condiciones y usos. Estas otras realizaciones quedan también dentro del alcance de la invención.

45

50

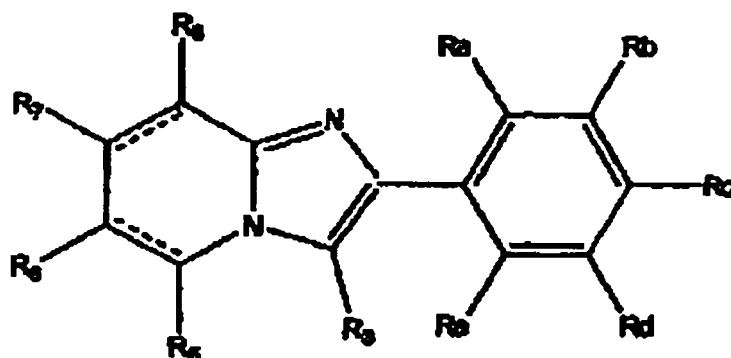
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)(A):



donde ambas líneas discontinuas completan un doble enlace carbono-carbono o ambas están ausentes;

$R_3$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o bencilo;

cada uno de  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_8$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo o amino;  $R_7$  es metilo;

uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  y  $R_e$  es -WYZ y los otros son independientemente seleccionados entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo y amino;

W es  $R_9$ , O- $R_9$ ,  $NR_{10}$ , -(CO)(O) $R_9$ , -N( $R_{10}$ )SO<sub>2</sub>- $R_9$ , -O(CO) $R_9$ , -(CO)NR<sub>10</sub> o -N( $R_{10}$ )-CO- $R_9$ , donde  $R_9$  es alquileno  $C_{1-6}$ , alquinileno  $C_{2-6}$ , alquenileno  $C_{2-6}$ , fenileno o un radical bivalente heterocíclico  $C_{2-5}$ , y  $R_{10}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , fenilo o un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ ;

Y está ausente o es alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ ;

Z es un radical heterocíclico  $C_{2-6}$  con al menos un átomo de nitrógeno básico en el anillo, que eventualmente incluye en el anillo hasta 3 heteroátomos o restos adicionales independientemente seleccionados entre O, C=O, N, NH, NG, S, SO y SO<sub>2</sub>, donde G es  $R_{15}$ , COR<sub>15</sub>, COOR<sub>15</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, SO<sub>2</sub>N o CSR<sub>15</sub>; o Z es NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  y un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ , y  $R_{15}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o cicloalquenilo  $C_{4-7}$ ; siempre que, cuando  $R_c$  sea WNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, siendo cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  independientemente seleccionado entre alquilo  $C_{1-6}$ , entonces sea cierto al menos uno de los siguientes:  $R_b$  o  $R_d$  es alquilo, alcoxi, amino o halo; las líneas discontinuas representan un doble enlace carbono-carbono o están ausentes;  $R_a$  o  $R_e$  es alquilo, alcoxi, amino o halo; o W es - $R_9$ -, -NR<sub>10</sub>-, -(CO)(O) $R_9$ -, -O(CO) $R_9$ -, -(CO)NHR<sub>9</sub>- o -N( $R_{10}$ )(CO) $R_9$ -; y

estando cada uno los anteriores grupos hidrocarbilo o heterocíclicos eventualmente substituidos con entre 1 y 3 substituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ , halo, hidroxilo, un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ , fenilo y fenil(alquilo  $C_{1-3}$ ), y donde cada uno de los anteriores grupos heterocíclicos puede estar unido al resto de la molécula por un átomo de carbono o un heteroátomo;

o una sal, amida, éster o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Z consiste en piperidilo, morfolinilo, bencilamino, fenilamino, bencilamino substituido, piperazinilo, pirrolidilo o un radical cicloalquilimino  $C_{6-8}$ .

3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Z es NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo y bencilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde W es alcoxi  $C_{2-4}$  hidroxilo-substituido, alcoxi  $C_{2-4}$ , alquil-amino  $C_{2-4}$ , butenilo o butinilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde W consiste en propoxi, etoxi, propilamino o etilamino.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde al menos uno de  $R_8$ ,  $R_b$ ,  $R_d$  y  $R_e$  es metilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde cada uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  es independientemente H, metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluoro o cloro, o donde uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  y  $R_e$  es WZ y los otros son independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluoro o cloro, o ambos.

## ES 2 286 114 T3

8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde ambas líneas discontinuas están presentes para formar dos dobles enlaces carbono-carbono.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, donde ambas líneas discontinuas están ausentes.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, donde  $R_a$  o  $R_c$  es metilo, fluoro o metoxi.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, siempre que, cuando  $R_c$  es  $WNR_{11}R_{12}$ , siendo cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  independientemente seleccionado entre alquilo  $C_{1-6}$ , entonces al menos dos de los siguientes sean ciertos:  $R_b$  o  $R_d$  es metilo, metoxi, etilo, etoxi o halo; o al menos una de las líneas discontinuas está ausente; o  $R_8$  o  $R_8$  es metilo, metoxi, etilo, etoxi, fluoro o cloro; o  $W$  es  $R_9$ ,  $-(CO)(O)R_9$ ,  $-N(R_{10})SO_2-R_9$ ,  $-O(CO)R_9$ ,  $-(CO)NHR_9$ ,  $-N(R_{10})-CO-R_9$  o  $NR_{10}$ .

12. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

$R_3$  es H o metilo;

cada uno de  $R_b$  y  $R_d$  es independientemente H, metilo o metoxi;

$R_8$  es H, metilo, fluoro o cloro; cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  es H;

cada uno de  $R_a$  o  $R_6$  es independientemente H, metilo, fluoro o cloro;

$W$  es alcoxi  $C_{2-4}$ , alquilenilo  $C_4$ , alquinileno  $C_4$ , alquenileno  $C_4$ ,  $-N(R_{10})SO_2$ -(alquilo  $C_{1-5}$ ),  $-(CO)-O$ -alquilo  $C_{2-3}$ ,  $-(CO)NH$ -(alquilo  $C_{1-3}$ ),  $-NH(CO)$ (alquilo  $C_{1-3}$ ) o  $-NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ); y

$Z$  es pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, (piperidil)piperidilo o  $NR_{11}R_{12}$ , donde cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_{1-5}$ , fenilo, bencilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  y un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ , pero al menos uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  no es H; o, tomados juntos,  $R_{11}$  y  $R_{12}$ , con el N al que están unidos, forman un radical cicloalquilimino  $C_{6-8}$ .

13. Un compuesto de la reivindicación 2, seleccionado entre 2-[4-[3-(piperidino)propilamino]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, (E/Z)-2-[4-[4-piperidino-but-1-enil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina y 2-[4-[4-pirrolidinobutil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina.

14. Un compuesto de la reivindicación 2, seleccionado entre 2-(4-piperidinopropoxi-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-cicloheptilaminopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-[4-piperidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-pirrolidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-piperidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina y 2-[4-[4-pirrolidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina.

15. Un compuesto de la reivindicación 2, seleccionado entre N,N-dietil-N'-[4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]propano-1,3-diamina y 7-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina.

16. Un compuesto de la reivindicación 14, que tiene la fórmula 2-(4-piperidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina.

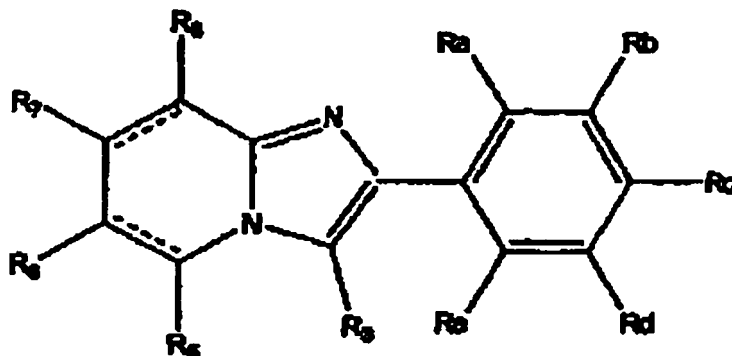
17. Una composición farmacéutica consistente en un compuesto de cualquier reivindicación anterior y un soporte farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde dicho compuesto tiene una fórmula en la que  $R_3$  es H o metilo; cada uno de  $R_b$  y  $R_d$  es independientemente H, metilo o metoxi;  $R_6$  es H, metilo, fluoro o cloro; cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  es H; cada uno de  $R_a$  o  $R_c$  es independientemente H, metilo, fluoro o cloro;  $W$  es alcoxi  $C_{2-4}$ , alquilenilo  $C_4$ , alquinileno  $C_4$ , alquenileno  $C_4$ ,  $-(CO)-O$ -alquilo  $C_{2-3}$ ,  $-N(R_{10})SO_2-R_9$ ,  $-(CO)NH$ -(alquilo  $C_{1-3}$ ),  $-NH(CO)$ (alquilo  $C_{1-3}$ ) o  $-NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ); y  $Z$  es pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, (piperidil)piperidilo o  $NR_{11}R_{12}$ , donde cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_{1-5}$ , fenilo, bencilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  y un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ , pero al menos uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  no es H; o, tomados juntos,  $R_{11}$  y  $R_{12}$ , con el N al que están unidos, forman un radical cicloalquilimino  $C_{6-8}$ .

19. Una composición farmacéutica de la reivindicación 18, donde dicho compuesto tiene una fórmula seleccionada entre 2-[4-[3-(piperidino)propilamino]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, (E/Z)-2-[4-[4-piperidino-but-1-enil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-[4-pirrolidinobutil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-piperidinopropoxi-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-cicloheptilaminopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-[4-piperidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-pirrolidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-piperidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-[4-pirrolidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, N,N-dietil-N'-[4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]propano-1,3-diamina y 7-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina.

20. Una composición farmacéutica de la reivindicación 18, donde dicho compuesto es 2-(4-piperidino-propoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina.

21. El uso de un compuesto de Fórmula (I)(A) siguiente para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso central:



**Fórmula (I) (A)**

25 donde ambas líneas discontinuas completan un doble enlace carbono-carbono o ambas están ausentes;

$R_3$  es H, alquilo  $C_{1-5}$ , fenilo o bencilo;

30 cada uno de  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_8$  es independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo o amino; uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  y  $R_e$  es -WYZ y los otros son independientemente seleccionados entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo y amino;

35 W es  $R_9$ , O- $R_9$ ,  $NR_{10}$ , -(CO)(O) $R_9$ , -N( $R_{10}$ )SO<sub>2</sub>- $R_9$ , -O(CO) $R_9$ , -(CO)NR<sub>10</sub> o -N( $R_{10}$ )-CO- $R_9$ , donde  $R_9$  es alquileno  $C_{1-6}$ , alquinileno  $C_{2-6}$ , alquenileno  $C_{2-6}$ , fenileno o un radical bivalente heterocíclico  $C_{2-5}$ , y  $R_{10}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , fenilo o un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ ;

Y está ausente o es alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ ;

40 Z es un radical heterocíclico  $C_{2-6}$  con al menos un átomo de nitrógeno básico en el anillo, que eventualmente incluye en el anillo hasta 3 heteroátomos o restos adicionales independientemente seleccionados entre O, C=O, N, NH, NG, S, SO y SO<sub>2</sub>, donde G es  $R_{15}$ , COR<sub>15</sub>, COOR<sub>15</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, SO<sub>2</sub>N o CSR<sub>15</sub>; o Z es NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, donde cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  es independientemente seleccionado entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  y un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ , y  $R_{15}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o cicloalquenilo  $C_{4-7}$ ;

45 siempre que, cuando  $R_c$  sea WNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, siendo cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  independientemente seleccionado entre alquilo  $C_{1-6}$ , entonces sea cierto al menos uno de los siguientes:  $R_b$  o  $R_d$  es alquilo, alcoxi, amino o halo; o ambas líneas discontinuas están ausentes; o  $R_a$  o  $R_e$  es alquilo, alcoxi, amino o halo; o W es  $R_9$ , -NR<sub>10</sub>, -(CO)(O) $R_9$ , -O(CO) $R_9$ , -(CO)NHR<sub>9</sub> o -N( $R_{10}$ )(CO) $R_9$ ;

50 y con la condición además de que, cuando cada uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_d$  y  $R_e$  es H y W es un alcoxi no sustituido de cadena lineal, entonces sean ciertos al menos dos de los siguientes: Z es cíclico; o ambas líneas discontinuas están ausentes; o  $R_7$  o  $R_8$  es metilo;

55 y estando cada uno los anteriores grupos hidrocarbilo o heterocíclicos eventualmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ , halo, hidroxilo, un radical heterocíclico  $C_{2-5}$ , fenilo y fenil(alquilo  $C_{1-3}$ ), y donde cada uno de los anteriores grupos heterocíclicos puede estar unido al resto de la molécula por un átomo de carbono o un heteroátomo;

o una sal, amida, éster o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 22. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso central.

65 23. El uso según la reivindicación 21, donde dicho compuesto es seleccionado entre 2-[4-[3-(piperidino)propilamino]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, (E/Z)-2-[4-[4-piperidinobut-1-enil]fenil]-7-metilimidazo-[1,2-a]piridina, [4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilet)amina, [4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]-(2-piperidin-1-ilet)amina, 2-[4-[4-pirrolidinobutilfenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-[2-(1-metil)-2-pirrolidino]etoxi-3-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridina, N,N-dietil-N'-[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]propano-1,3-dia-

## ES 2 286 114 T3

mina, 2-(4-piperidinopropoxi-2-metilfenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-cicloheptilaminopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-[4-piperidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-pirrolidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]imidazo[1,2-a]piridina, 2-[4-[4-pirrolidinobut-1-inil]fenil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridina, 2-(4-piperidinopropoxifenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina, N,N-dietil-N'-[4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]propano-1,3-diamina, 2-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina, 7-metil-2-[2-metil-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina, N,N-dietil-N'-[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]etano-1,2-diamina y 2-(4-morfolinopropoxifenil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridina.

10 24. El uso según la reivindicación 21, donde dicho compuesto es 2-(4-piperidinopropoxifenil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridina.

15 25. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, donde dicho trastorno del sistema nervioso central es seleccionado entre trastornos del sueño/vigilia, trastornos del despertar/vigilancia, demencia, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos de la ingestión de alimentos, enfermedad del movimiento, vértigo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos del aprendizaje y la memoria, alteración cognitiva leve y esquizofrenia.

20 26. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, donde dicho trastorno del sistema nervioso central es seleccionado entre la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, los trastornos de la ingestión de alimentos, los trastornos del aprendizaje y la memoria, la migraña, los trastornos del sueño/vigilia, la esquizofrenia y la alteración cognitiva leve.

25 27. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, donde dicho trastorno es seleccionado entre los trastornos del sueño/vigilia, los trastornos del despertar/vigilancia, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención y los trastornos del aprendizaje y la memoria.

30 28. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con una respuesta alérgica de vías respiratorias superiores.

35

40

45

50

55

60

65