

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 305**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2017** **PCT/KR2017/007055**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018** **WO18008929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2017** **E 17824485 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021** **EP 3481827**

54 Título: **Derivados de imidazo[1,2-a]piridina, métodos de preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

05.07.2016 KR 20160085048

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.03.2022

73 Titular/es:

JEIL PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
343 Sapyeong-daero Seocho-gu
Seoul 06543, KR

72 Inventor/es:

KIM, JEONGMIN;
LEE, HYUNHO;
CHUN, KWANGWOO;
PARK, CHUN-HO;
JANG, EUNSUNG;
PARK, YOONSUN y
KIM, JOSEPH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 900 305 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

Derivados de imidazo[1,2-a]piridina, métodos de preparación y uso de los mismos

Campo técnico

La presente divulgación versa sobre derivados de imidazo[1,2-a]piridina que exhiben una excelente actividad para inhibir la secreción de ácido gástrico, sobre métodos para prepararlos y sobre el uso de los mismos.

Técnica antecedente

Las enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, que incluyen úlcera péptica, úlcera gástrica y duodenal, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE) y similares, son las enfermedades gastrointestinales más comunes que afectan a la mayoría de las personas del mundo, incluida Corea.

Los agentes antiulcerosos, que están clasificados como agentes para el tratamiento de tales enfermedades, se dividen en dos categorías: fármacos que inhiben factores agresivos como el ácido gástrico o la pepsina; y fármacos que potencian factores defensivos como el sucralfato o el misoprostol. Entre estos agentes terapéuticos representativos, en el pasado se han usado diversos fármacos como agentes para inhibir factores agresivos como antiácidos, fármacos anticolinérgicos, antagonistas del receptor de H_2 , inhibidores de la bomba de protones (IBP) y similares. Sin embargo, actualmente, los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) representados por omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y similares están liderando el mercado.

La bomba de protones es una H^+/K^+ -ATPasa que libera H^+ en las células parietales y absorbe K^+ en la etapa final de una respuesta de secreción de ácido gástrico causada por la unión de varios estimuladores de la secreción de ácido (histamina, acetilcolina, gastrina y similares) a sus receptores presentes en las células parietales *in vivo*. Por tanto, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos que inhiben la secreción de ácido gástrico al inhibir la H^+/K^+ -ATPasa de las células parietales, que es la etapa final de la secreción de ácido gástrico. Estos inhibidores de la bomba de protones (IBP) son más efectivos y duraderos en la inhibición del ácido gástrico que los fármacos anteriores y, por lo tanto, se han utilizado ampliamente durante los últimos 20 años como agentes terapéuticos contra la úlcera péptica, la úlcera gástrica y duodenal, la gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y similares. En particular, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una enfermedad crónica recurrente cuyos pacientes recientemente han aumentado rápidamente en número, y es una enfermedad inflamatoria que causa adenocarcinoma esofágico tras una fase de esófago de Barrett cuando progresa a una etapa crónica. La tasa de tratamiento de esta enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) ha aumentado rápidamente desde la introducción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Sin embargo, se ha documentado que, dado que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) existentes se convierten en una forma de sulfenamida activa por secreción de ácido y luego se unen irreversiblemente a los residuos de cisteína de la H^+/K^+ -ATPasa, inhibiendo así la secreción de ácido gástrico durante un largo periodo de tiempo, pueden causar efectos adversos, incluido el crecimiento bacteriano gástrico, la estimulación de la expresión de la bomba de protones y la formación de células tumorales debido a la hipergastrinemia [Havu N, *Digestion*, 1986, 35 (Suppl 1), 42-55; Chang Seok Song, Dong Il Park, *Korean J Med.*, 2011, 81 (1), 6-10]. Además, recientemente se ha documentado que, cuando estos inhibidores de la bomba de protones (IBP) se usan durante un periodo prolongado, inhiben la capacidad de absorción de calcio y el crecimiento de células óseas debido a la inhibición del ácido gástrico, lo que aumenta el riesgo de fracturas de la articulación de la cadera, el carpo y la columna [Yang YX et al., *JAMA*, 2006, 296, 2947-53; Targownik LE, et al., *CMAJ*, 2008, 179 (4), 319-26; Gray SL, et al., *Arch Intern Med*. 2010, 170 (9), 765-71]. Además, debido al aumento de la población de avanzada edad, se ha incrementado el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el desarrollo de diversas tecnologías médicas ha llevado a un aumento de la tasa de supervivencia frente a diversas enfermedades, lo que se ha traducido en un aumento del número de pacientes con úlcera péptica y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) inducidas por causas diversas. Además, el número de pacientes refractarios a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) también ha aumentado a pesar de la capacidad terapéutica muy eficaz de los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

En consecuencia, existe un creciente interés y necesidad, entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) recientes, de fármacos bloqueadores del ácido competitivo del potasio (P-CAB [por sus siglas en inglés], antagonistas de la bomba de ácido) que tengan un mecanismo por el cual se unan reversiblemente a la sitio de unión del K^+ de la H^+/K^+ -ATPasa para inhibir la secreción ácida de forma competitiva con el potasio. En particular, se espera que, a diferencia de los inhibidores irreversibles de la bomba de protones (IBP), los bloqueadores reversibles del ácido competitivo del potasio (P-CAB) exhiban una rápida eficacia en vista de su mecanismo, se tomen fácilmente antes o después de una comida y sean muy eficaces en los síntomas nocturnos, lo cual es un problema de los inhibidores irreversibles de la bomba de protones.

La presente divulgación también versa sobre inhibidores reversibles de la bomba de protones (P-CAB), y los ejemplos típicos de inhibidores reversibles de la bomba de protones conocidos en la técnica incluyen el derivado de pirrol TAK-438 [Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.; WO2007/026916], pirrolo[2,3-c]piridina YH-4808 [Yuhan Corp.;

WO2006/025716], el derivado de 1*H*-benzo[d]imidazol CJ-12420 [Pfizer Inc., Japón, Raqualia Pharma Inc.; WO2007/072146] y el derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina AZD0865 [AstraZeneca AB; WO99/55705 y WO99/55706].

Por consiguiente, los presentes inventores han estudiado el desarrollo de inhibidores reversibles de la bomba de protones de bajo peso molecular que puedan usarse eficazmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, incluyendo úlcera péptica, úlcera gástrica y duodenal, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE) y similares. Como resultado, los presentes inventores han preparado nuevos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina durante tales estudios y han encontrado que estos derivados exhiben una excelente actividad inhibidora de la bomba de protones, completando así la presente divulgación.

Divulgación de la invención

Problema técnico

Es un objeto de la presente divulgación proporcionar un derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina que tiene una excelente actividad para inhibir la secreción de ácido gástrico y un método para prepararlo.

Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad causada por una secreción excesiva de ácido gástrico, conteniendo la composición el derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina como ingrediente activo.

Otro objeto más de la presente divulgación es proporcionar el uso del derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina para la prevención o el tratamiento de una enfermedad causada por una secreción excesiva de ácido gástrico.

Otro objeto más de la presente divulgación es proporcionar un método para prevenir o tratar una enfermedad causada por una secreción excesiva de ácido gástrico, comprendiendo el método administrar el derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina.

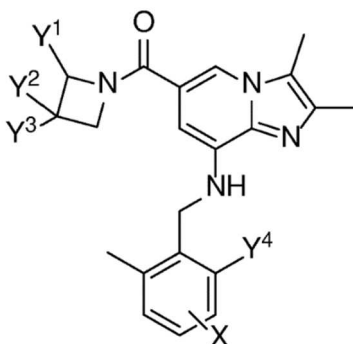
Solución al problema

Para lograr los objetos anteriores, los presentes inventores han descubierto la preparación de nuevos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina y que estos derivados son eficaces en el tratamiento de enfermedades causadas por la secreción excesiva de ácido gástrico al inhibir la secreción de ácido gástrico.

Derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina

La presente divulgación proporciona un derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina representado por la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula 1



en donde

Y¹, Y² y Y³ son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada sin sustituir o sustituido con R¹ o hidroxí;

R¹ es hidroxí;

Y⁴ es H, alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o alcoxi C₁-C₆; y

X es H o halógeno.

Según una realización de la presente divulgación,

Y¹ puede ser H o alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada sin sustituir o sustituido con R¹;

Y² y Y³ son cada uno independientemente H, F, Cl, alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada sin sustituir o sustituido con R¹ o hidroxilo;

R¹ es hidroxilo;

Y⁴ puede ser H, alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada o alcoxi C₁-C₃; y

5 X puede ser H, F o Cl.

Según otra realización de la presente divulgación,

Y¹ puede ser H;

Y² y Y³ pueden ser cada uno independientemente H, F, Cl, alquilo C₁-C₂ de cadena lineal o ramificada sin sustituir o sustituido con R¹ o hidroxilo;

10 R¹ puede ser hidroxilo;

Y⁴ puede ser H o alquilo C₁-C₂ de cadena lineal o ramificada; y

X puede ser H o F.

Según otra realización más de la presente divulgación,

Y¹ puede ser H;

15 Y² y Y³ pueden ser cada uno independientemente H, F, metilo, hidroximetilo o hidroxilo;

Y⁴ puede ser H o metilo; y

X puede ser H o F.

En una realización preferida, el derivado de imidazo[1,2-a] piridina de la presente divulgación puede seleccionarse del grupo constituido por los siguientes compuestos:

- | | |
|----|--|
| 20 | 1) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona; |
| | 6) azetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona; |
| | 7) {8-[(2,6-dimetil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}{(3-fluoroazetidin-1-il)metanona; |
| | 8) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-metilazetidin-1-il)metanona; |
| | 9) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona; |
| 25 | 11) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]metanona; |
| | 17) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}[2-(hidroximetil)azetidin-1-il]metanona; |
| | 20) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}[3-(2-hidroxietil)azetidin-1-il]metanona; |
| | 23) {2,3-dimetil-8-[(2-metilbencil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona; |
| | 24) {8-[(5-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona; |
| 30 | 25) (3-hidroxiazetidin-1-il) {8-[(2-metoxi-6-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona; |
| | 26) [3-(hidroximetil)azetidin-1-il]{8-[(2-metoxi-6-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona; |
| | 27) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona; |
| | 28) azetidin-1-il{8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona; |
| 35 | 29) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-fluoroazetidin-1-il)metanona; |
| | 30) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-metilazetidin-1-il)metanona; |
| | 31) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona; |

- 33) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metanona;
- 34) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona;
- 35) azetidín-1-il{8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona;
- 5 36) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-fluoroazetidín-1-il)metanona;
- 37) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-metilazetidín-1-il)metanona;
- 38) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona;
- 10 39) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metanona;
- 41) {8-[(3-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona;
- 42) azetidín-1-il{8-[(3-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona;
- 43) {8-[(3-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-fluoroazetidín-1-il)metanona;
- 15 44) {8-[(3-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metanona;
- 45) azetidín-1-il{8-[(3-cloro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}metanona;
- 46) {8-[(3-cloro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona;
- 47) {8-[(3-cloro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-fluoroazetidín-1-il)metanona; y
- 20 48) {8-[(3-cloro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metanona.

En la presente divulgación, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser las que se usan generalmente en la técnica, tales como las sales de adición de ácido, que se forman mediante ácidos libres farmacéuticamente aceptables, pero sin limitarse a ellos. Los ácidos libres farmacéuticamente aceptables pueden ser ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos inorgánicos pueden incluir ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares, y los ácidos orgánicos pueden incluir ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vinílico y similares.

Además, se puede preparar una sal de metal farmacéuticamente aceptable usando una base. Por ejemplo, se puede preparar una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de un compuesto disolviendo el compuesto en un exceso de una solución de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando una sal del compuesto no disuelta y evaporando y secando el filtrado. En el presente documento, una sal de metal farmacéuticamente aceptable adecuada para uso farmacéutico es la sal de sodio, potasio o calcio, pero no se limita a ellos.

Además, los compuestos de fórmula 1 según la presente divulgación incluyen solvatos e hidratos que se pueden preparar a partir de sales farmacéuticamente aceptables, y todos los posibles isómeros ópticos, estereoisómeros y mezclas de los mismos también caen dentro del alcance de la presente divulgación. En este documento, los solvatos, hidratos y estereoisómeros de los compuestos representados por la fórmula 1 pueden prepararse usando métodos convencionales conocidos en la técnica.

Además, el compuesto de fórmula 1 según la presente divulgación se puede preparar en forma cristalina o en forma amorfa. Cuando el compuesto de fórmula 1 se prepara en forma cristalina, opcionalmente se puede hidratar o solvatar.

Métodos para la preparación de derivados de imidazo[1,2-a]piridina

La presente divulgación proporciona métodos para la preparación de los derivados de imidazo[1,2-a]piridina representados por la fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar mediante el método que se muestra en el esquema de reacción 1 a continuación, pero no se limitan al mismo. Particularmente, cualquier persona experta en la técnica comprenderá suficientemente que los compuestos de fórmula 1 según la presente divulgación se pueden preparar mediante diversos métodos usando técnicas muy conocidas en la especialidad.

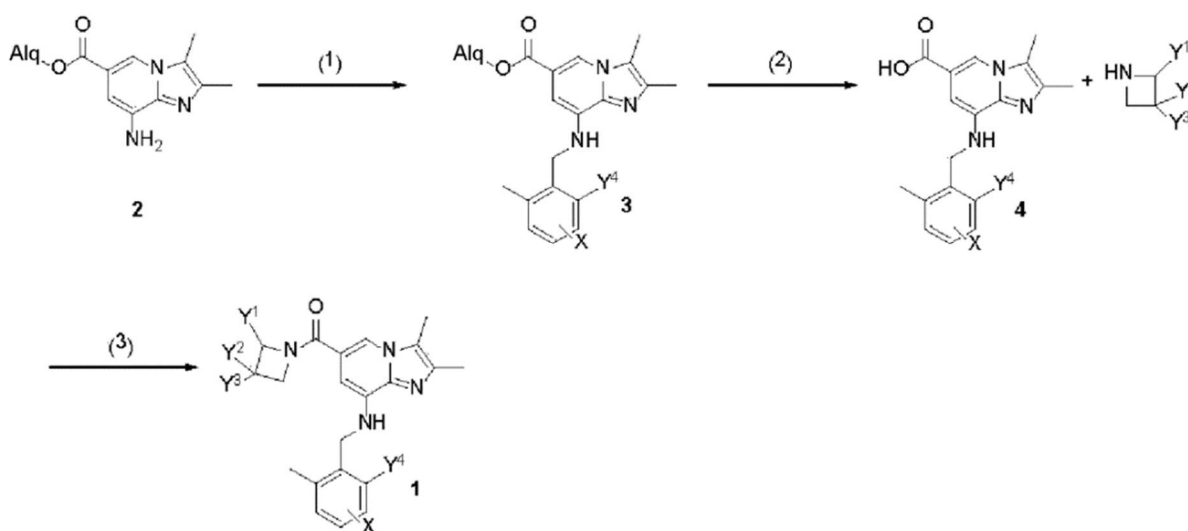
El esquema de reacción 1 mostrado a continuación muestra cada etapa de un método para preparar compuestos representativos según la presente divulgación, y se pueden preparar diversos compuestos según la presente divulgación mediante modificaciones que cambian los reactivos, los disolventes y las secuencias de reacción, que se utilizan en el proceso de preparación mostrado en el esquema de reacción 1 a continuación. Se pueden preparar varios compuestos según la presente divulgación según procesos que no se encuentran dentro del alcance del esquema de reacción 1 mostrado a continuación, y los procesos específicos para la preparación de tales compuestos se describirán en detalle en los Ejemplos siguientes.

Método de preparación 1

Específicamente, como se muestra en el esquema de reacción 1 a continuación, los derivados de fórmula 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante un método que comprende las etapas de:

- 1) bencilar un éster alquílico de ácido carboxílico de fórmula 2 con haluro de bencilo sustituido o benzaldehído para preparar de ese modo un compuesto de fórmula 3 (etapa 1);
- 2) añadir gota a gota una solución acuosa de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio al compuesto de fórmula 3 preparado en la etapa 1, preparando así un ácido carboxílico hidrolizado de fórmula 4 (etapa 2); y
- 3) amidar el ácido carboxílico de fórmula 4, preparado en la etapa 2, con azetidina sustituida o no sustituida mediante el uso de un reactivo de acoplamiento, preparando así el compuesto de fórmula 1.

Esquema de reacción 1



(en donde Y^1 a Y^4 y X son como se define en la fórmula 1 anterior, y Alq es un grupo alquilo tal como metilo, etilo, isopropilo o similares. Preferiblemente, Alq es isopropilo).

Cada uno de los métodos para preparar el compuesto de fórmula 1 se describirá ahora en detalle con referencia al esquema de reacción 1.

En la etapa 1, se hace reaccionar un éster alquílico de ácido carboxílico de fórmula 2, que se puede sintetizar fácilmente usando una técnica conocida (WO 99/055705 o WO 99/055706), con haluro de bencilo sustituido (por ejemplo, cloruro de 2,6-dimetilbencilo o bromuro de 4-fluoro-2-metilbencilo) en presencia de una base como carbonato de potasio y una cantidad catalítica de yoduro de sodio, preparando así un compuesto de bencilamino imidazolopiridina sustituida de fórmula 3. Esta reacción es la bencilación de un compuesto de ácido amínico con haluro de bencilo y se realiza en presencia de una base que puede usarse en la bencilación. Ejemplos de una base que puede usarse para este propósito incluyen hidruro de sodio (NaH), carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, alcóxidos de sodio o potasio, etc. Además, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente que no afecta negativamente a la reacción, y los ejemplos de este disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero la reacción generalmente se puede realizar a temperatura fría o temperatura templada, preferiblemente temperatura ambiente o temperatura templada.

En la etapa 2, se añade lentamente gota a gota una solución acuosa de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio al compuesto de fórmula 3 preparado en la etapa 1, preparando así un compuesto de ácido carboxílico hidrolizado de fórmula (4). La reacción de la etapa 2 se realiza en un disolvente alcohólico, como metanol o etanol, que no afecta negativamente a la reacción. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero la reacción se realiza

a temperatura fría o temperatura templada, preferiblemente temperatura ambiente o temperatura templada. Esta reacción se puede realizar en condiciones generales de hidrólisis de ésteres.

En la etapa 3, el compuesto de ácido carboxílico de fórmula 4, preparado en la etapa 2, se amida con azetidina sustituida o no sustituida mediante el uso de un reactivo de acoplamiento, preparando así el compuesto de fórmula 1. El reactivo de acoplamiento utilizado puede ser [1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida] (EDCI), 1,3-diciclohexil carbodiimida (DCC), 1,1-carbonil diimidazol y similares, que están fácilmente disponibles comercialmente. Aunque esta reacción se puede realizar en ausencia de una base, preferiblemente se realiza en un disolvente, como acetonitrilo, dimetilformamida o diclorometano, que no afecte negativamente a la reacción, en presencia de una base convencional como 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, dietilisopropilamina, N-metilmorfolina o dimetilfenilamina, que pueden usarse en amidación. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero la reacción se realiza a temperatura fría o temperatura templada, preferiblemente temperatura ambiente o temperatura templada.

Los compuestos diana producidos según el método mostrado en el esquema de reacción 1 anterior pueden purificarse usando métodos convencionales; por ejemplo, cromatografía en columna, recristalización y similares.

Los compuestos de fórmula 1 según la presente divulgación se pueden preparar en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de los mismos según métodos convencionales conocidos en la técnica.

Composición farmacéutica que contiene derivado de imidazo[1,2-a]piridina, uso de la misma y método para tratar enfermedades usándola

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad causada por una secreción excesiva de ácido gástrico, conteniendo la composición el derivado de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos de la enfermedad causada por la secreción excesiva de ácido gástrico incluyen enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico. Las enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico incluyen úlcera péptica, úlcera gástrica y duodenal, úlcera inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), infección por *Helicobacter pylori*, indigestión, indigestión funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo laringofaríngeo, enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE), dolor visceral referido, cáncer, pirosis, vómitos, esofagitis, disfagia, hipersalivación, obstrucción de las vías respiratorias o asma.

El derivado de imidazo[1,2-a]piridina según la presente divulgación tiene una excelente actividad de inhibición de la secreción de ácido gástrico y, por lo tanto, puede usarse eficazmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales o enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, particularmente úlcera péptica, úlcera gástrica y duodenal, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE).

Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente divulgación como ingrediente activo puede formularse según la práctica farmacéutica estándar para proporcionar formulaciones orales, que incluyen polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, suspensiones, emulsiones, jarabes y aerosoles, formulaciones para uso externo, supositorios o formulaciones inyectables estériles.

Específicamente, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede formularse usando diluyentes o excipientes, tales como materiales de carga, aprestos, aglutinantes, agentes humectantes, desintegrantes, tensioactivos, etc., que se usan comúnmente. Las formulaciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas y similares, y dichas formulaciones sólidas se pueden preparar mezclando el compuesto con al menos uno o más excipientes; por ejemplo, almidón, carbonato cálcico, sacarosa, lactosa o gelatina. Además de los excipientes simples, también se pueden usar lubricantes tales como estearato de magnesio o talco. Las formulaciones líquidas para administración oral incluyen suspensiones, soluciones, emulsiones y jarabes, y pueden contener diversos excipientes, por ejemplo, agentes humectantes, aromatizantes, aromáticos y conservantes, además de agua y parafina líquida, que se utilizan con frecuencia como diluyentes simples. Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas esterilizadas, soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones, preparaciones liofilizadas y supositorios. Como disolventes no acuosos o agentes de suspensión, se pueden usar propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, ésteres inyectables tales como oleato etílico, etc. Para los supositorios, se pueden usar Witepsol, Macrogol, Tween 61, manteca de cacao, grasa de laurina, glicerogelatina y similares, pero no se limitan a ellos.

La dosis preferida del compuesto de fórmula 1 según la presente divulgación o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar dependiendo del estado y el peso corporal del paciente, de la gravedad de la enfermedad, de la forma del fármaco y de la vía y periodo de administración, y puede ser determinada adecuadamente por una persona experta en la técnica. Sin embargo, para efectos preferidos, el compuesto de la presente divulgación se puede administrar una o varias veces al día a una dosis de 0,0001-1000 mg/kg, preferiblemente 0,01-500 mg/kg. Además, la composición de la presente divulgación puede contener el compuesto de fórmula 1 en una cantidad del 0,0001 al 99% en peso, preferiblemente del 0,01 al 50% en peso, dependiendo del modo de administración.

Adicionalmente, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede contener, además del compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más ingredientes activos que exhiben un efecto medicinal igual o similar al del compuesto de fórmula 1.

- 5 Además, la composición farmacéutica de la presente divulgación puede administrarse por diversas vías a mamíferos, incluidas ratas, ratones, ganado y seres humanos. Se contemplan todos los modos de administración; por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o por inyección en vasos sanguíneos cerebrales.

La presente divulgación también proporciona el uso del derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina para la prevención o el tratamiento de una enfermedad causada por una secreción excesiva de ácido gástrico.

- 10 Para la preparación de medicamentos, el compuesto representado por la fórmula 1 puede mezclarse con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y también puede combinarse con otros ingredientes activos para exhibir efectos sinérgicos.

- 15 La presente divulgación también proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad causada por una secreción excesiva de ácido gástrico, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina para mamíferos, incluidos los seres humanos. El método para prevenir o tratar una enfermedad según la presente divulgación también comprende inhibir o evitar los síntomas de la enfermedad, así como abordar la enfermedad en sí misma antes del inicio de los síntomas, mediante la administración del compuesto de fórmula 1. La dosis profiláctica o terapéutica de un ingrediente activo particular en el tratamiento de una enfermedad variará dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección, y de la vía por la cual se administra el ingrediente activo. La dosis y la frecuencia de la dosis también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente posologías adecuadas con la debida consideración de dichos factores. Además, el método para prevenir o tratar una enfermedad según la presente divulgación puede comprender además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional que ayude en el tratamiento de la enfermedad, junto con la administración del compuesto de fórmula 1. El agente activo adicional puede presentar un efecto sinérgico o un efecto aditivo con el compuesto de fórmula 1.

Los detalles mencionados en la composición farmacéutica, el uso y el método de tratamiento de la presente divulgación se aplican de la misma manera, siempre y cuando no sean contradictorios entre sí.

Efectos ventajosos de la invención

- 30 Los derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina según la presente divulgación pueden inhibir de forma reversible la bomba de protones y, por lo tanto, pueden usarse eficazmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades causadas por la secreción excesiva de ácido gástrico, particularmente úlcera péptica, úlcera gástrica y duodenal, úlcera inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideo (AINE), infección por *Helicobacter pylori*, indigestión funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE), etc.

35 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra los efectos inhibidores de larga duración de los compuestos de la presente divulgación contra la secreción de ácido gástrico en ratas perfundidas por luz en función del tiempo.

Modo de la invención

- 40 A continuación, se presentarán ejemplos preferidos y ejemplos de prueba para ayudar a comprender la presente divulgación. Debe entenderse, sin embargo, que estos ejemplos y ejemplos de prueba se proporcionan simplemente para facilitar la comprensión de la presente divulgación y no se pretende que limiten el alcance de la presente divulgación.

Ejemplo de referencia 1: 2-(bromometil)-5-fluoro-1,3-dimetilbenceno

- 45 A 1-fluoro-3,5-dimetilbenceno (2,0 g, 16,1 mmol), se añadieron secuencialmente p-formaldehído (7,5 g, 250 mmol), ácido bromhídrico (33% en peso en ácido acético; 35 ml) y ácido acético (12 ml, 210 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para terminar la reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano al 100%) para producir el compuesto del título (1,0 g, rendimiento: 30%) en forma de un sólido amarillo.

- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 6,76 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 2: 2-(clorometil)-1-metoxi-3-metilbenceno**Etapas 1: Síntesis de 2-metoxi-6-metilbenzoato etílico**

Se disolvieron 2-hidroxi-6-metilbenzoato etílico (1,0 g, 5,6 mmol), yoduro de metilo (866 mg, 6,1 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 11,1 mmol) en acetona y luego se sometieron a reflujo durante 17 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para terminar la reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano al 100%) para producir el compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 99%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,26-7,21 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,40 (qt, J = 14,4, 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapas 2: Síntesis de (2-metoxi-6-metilfenil)metanol

Se añadió tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a hidruro de aluminio y litio (LAH, 365 mg, 9,62 mmol) y se enfrió a 0°C, después de lo cual el compuesto (1,1 g, 5,6 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y se le añadió lentamente gota a gota a 0°C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% para terminar la reacción. Luego, la solución de reacción se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato etílico = 20:1) para producir el compuesto del título (775 mg; rendimiento: 91%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,20-7,17 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

Etapas 3: 2-(clorometil)-1-metoxi-3-metilbenceno

El compuesto (775 mg, 5,1 mmol) preparado en la etapa 2 se disolvió en diclorometano (30 ml) y se le añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (1,0 ml, 15,2 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadió agua helada fría a la solución de reacción para terminar la reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, obteniendo así el compuesto del título (804 mg; rendimiento: 93%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 3: 1-cloro-3-(clorometil)-2,4-dimetilbenceno**Etapas 1: Síntesis de ácido 2,6-dimetil-3-nitrobenzoico**

A una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (8 ml) y ácido nítrico al 60% (8 ml), se añadió ácido 2,6-dimetilbenzoico (3,7 g, 24,64 mmol) a 0°C, seguido de agitación durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la solución de reacción a la misma temperatura, seguido de agitación durante 0,5 horas. El sólido producido se filtró a presión reducida, se lavó con agua y luego se secó, obteniendo así el compuesto del título (4,7 g; rendimiento: 98%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Etapas 2: Síntesis de 2,6-dimetil-3-nitrobenzoato de metilo

El compuesto (4,7 g, 24,08 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml) y se le añadieron secuencialmente carbonato de potasio (6,7 g, 48,16 mmol) y yoduro de metilo (6,7 ml, 108,37 mmol), seguido de agitación durante la noche a 0°C. La reacción se terminó mediante la adición de agua helada y la solución de reacción se extrajo con acetato etílico y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato etílico = 4:1) para producir el compuesto del título (3,8 g; rendimiento del 75%) como un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapas 3: Síntesis de 3-amino-2,6-dimetilbenzoato de metilo

El compuesto (3,8 g, 18,16 mmol) preparado en la etapa 2 se disolvió en acetato etílico (20 ml) y metanol (20 ml) y se añadió paladio al 10% (760 mg, 20% en peso) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche en una atmósfera de gas hidrógeno. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida, obteniendo así el compuesto del título (3 g; rendimiento: 92%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (br, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Etapas 4: Síntesis de 3-cloro-2,6-dimetilbenzoato de metilo

Al compuesto (2,0 g, 11,16 mmol) preparado en la etapa 3, se le añadieron agua (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml), seguido de agitación durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a -10°C y se le añadió lentamente gota a gota una solución de nitrito de sodio (810 mg, 11,72 mmol) en agua (2 ml). Después de 30 minutos, se añadió

lentamente gota a gota agua (10 ml) y una solución de cloruro cuproso (1,3 g, 13,39 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a 0°C a la solución de reacción a -10°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, la solución de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. Después de eso, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con acetato etílico y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, después de lo cual la capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato etílico = 10:1) para producir el compuesto del título (2,2 g; rendimiento del 99%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,28 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Etapas 5: Síntesis de (3-cloro-2,6-dimetilfenil)metanol

El compuesto (2,8 g, 14,35 mmol) preparado en la etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió hidruro de litio y aluminio (590 mg, 15,78 mmol) a la solución a -78°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se terminó mediante la adición de una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 0°C y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se filtró a través de celita a presión reducida y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida, obteniendo así el compuesto del título (1,9 g; rendimiento: 79%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,22 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J= 4,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapas 6: Síntesis de 1-cloro-3-(clorometil)-2,4-dimetilbenceno

El compuesto (2,0 g, 11,72 mmol) preparado en la etapa 5 se añadió a diclorometano anhidro (20 ml), y se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (1,3 ml, 17,58 mmol) al mismo a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y un exceso de cloruro de tionilo, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato etílico = 15:1) para producir el compuesto del título (1,8 g; rendimiento 83%) en forma de aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,23 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 4: 1-fluoro-3-(clorometil)-2,4-dimetilbenceno

Etapas 1: Síntesis de 3-fluoro-2,6-dimetilbenzoato de metilo

Al compuesto (4,3 g, 23,99 mmol) preparado en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 3, se le añadieron agua (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (40 ml) y la solución se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a -10°C y se le añadió lentamente gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,7 g, 11,72 mmol) en agua (4 ml). Después de 30 minutos, se añadió lentamente gota a gota una solución de fluoroborato de sodio (3,2 g, 28,79 mmol) en agua (20 ml) a la solución de reacción a -10°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido producido se filtró a presión reducida, se lavó con agua helada y metanol y luego se secó a presión reducida, después de lo cual se añadió tolueno (20 ml), seguido de calentamiento a 120°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua helada fría para terminar la reacción. A continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato etílico y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato etílico = 15:1) para producir el compuesto del título (1,8 g; rendimiento: 81%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 6,99 (dd, J= 8,2 Hz, 5,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (d, J= 2,0 Hz, 3H).

Etapas 2: Síntesis de 2-(clorometil)-4-fluoro-1,3-dimetilbenceno

Se hizo reaccionar al compuesto (1,8 g, 10,15 mmol) de la misma manera que se describe en las etapas 5 y 6 del Ejemplo de referencia 3, obteniendo así el compuesto del título (1,3 g; rendimiento: 77%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 6,99 (dd, J= 8,2 Hz, 5,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (d, J= 2,0 Hz, 3H).

Ejemplo 1: {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona

Etapas 1: Síntesis de 8-(2,6-dimetilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato isopropílico

A 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato isopropílico (59 g, 18,0 mmol) se añadió 2-propanol anhidro (590 ml), y se le añadieron secuencialmente carbonato de potasio (59 g, 44,9 mmol) y yoduro de sodio (15 g, 10,0

mmol). La mezcla se calentó a 70°C. A la misma temperatura, se añadió lentamente gota a gota a la mezcla de reacción una solución de cloruro de 2,6-dimetilbencilo (31 g, 20,0 mmol) en 2-propanol anhidro (60 ml), seguido de agitación durante 4 horas. A continuación, se añadió una solución de cloruro de 2,6-dimetilbencilo (17 g, 10,8 mmol) en cloruro de potasio (54,7 g, 39,5 mmol) y 2-propanol anhidro (20 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación durante 6 horas. A temperatura ambiente, la reacción se terminó mediante la adición de agua y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. El sólido producido se filtró, se lavó secuencialmente con agua y 2-propanol frío y luego se secó, obteniendo así el compuesto del título (55 g; rendimiento: 88%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 8,25 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,84 (br, 1H), 4,41 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 12H), 1,40 (d, J= 6,4 Hz, 6H).

Etapa 2: Síntesis de ácido 8-(2,6-dimetilbencilamino)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El compuesto (92,5 g, 25,3 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en etanol (920 ml) y se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (500 ml) a la solución a temperatura ambiente, seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida el disolvente, después de lo cual se añadió agua al residuo y se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (500 ml) a la solución acuosa a 0°C para ajustar el pH a aproximadamente 5. A continuación, la solución se agitó durante 8 horas, se filtró, se lavó con agua y luego se secó, obteniendo así el compuesto del título (69 g; rendimiento 85%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); δ 8,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 9H).

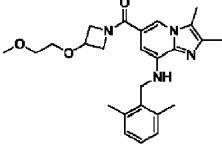
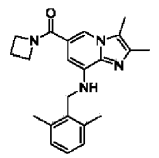
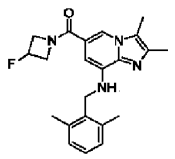
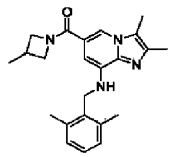
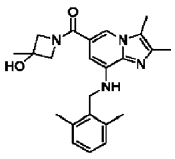
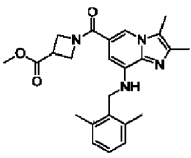
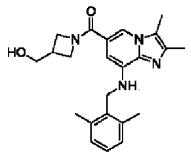
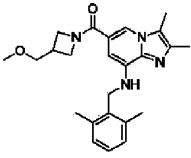
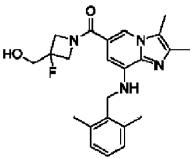
Etapa 3: Síntesis de {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona

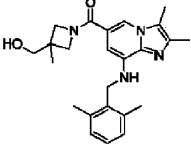
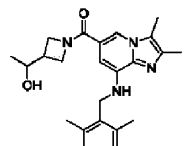
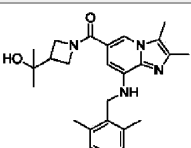
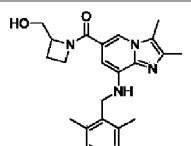
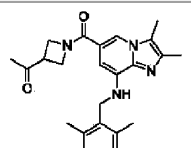
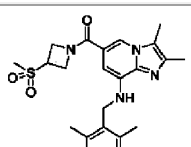
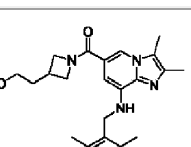
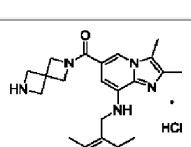
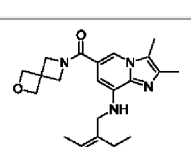
El compuesto (30 mg, 0,06 mmol) preparado en la etapa 2 se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml). Luego, se añadieron secuencialmente a la solución a 0°C cloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 18 mg, 0,09 mmol), hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt, 13 mg, 0,09 mmol), 3-hidroxiazetidina (8,1 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (34 µl, 0,25 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. A continuación, se añadió lentamente una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción a 0°C para terminar la reacción y la solución de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato etílico = 3:1) para producir el compuesto del título (35 mg; rendimiento: 95%) como un sólido blanco.

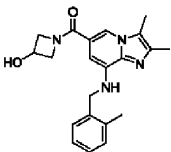
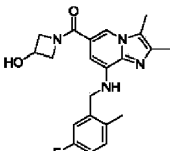
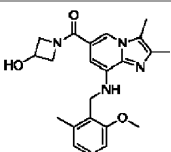
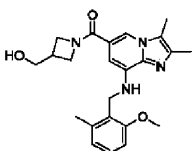
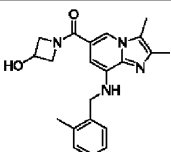
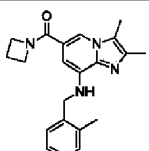
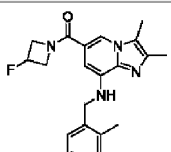
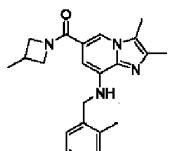
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃); δ 7,62 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,92 (br, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,14 (d, J= 6,8, 2H), 4,15-4,13 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 12H).

Basándose en el procedimiento de reacción descrito en el Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 2 a 48, que tienen diferentes sustituyentes mostrados en la Tabla 1 a continuación. En los siguientes solamente los Ejemplos 1, 6-9, 11, 17, 20, 23-31, 33-39 y 41-48 son según la invención. Los otros ejemplos tienen fines comparativos.

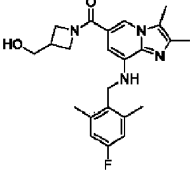
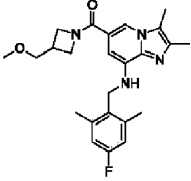
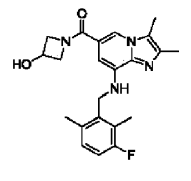
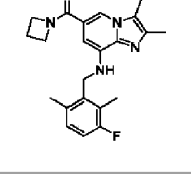
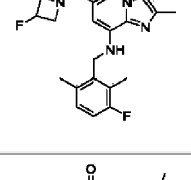
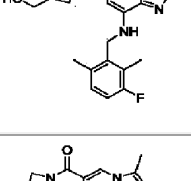
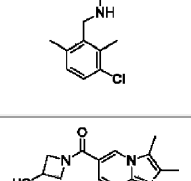
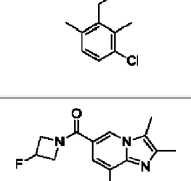
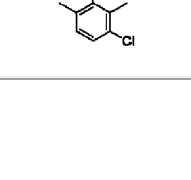
Ejemplo	Estructura química	Rendimiento	Datos del espectro de RMN
2		79%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(S, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 4,37 (d, J= 4,0Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 12H), 2,13 (s, 3H)
3		26%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,63(s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,45 (br, 2H), 4,37 (d, J= 4,0Hz, 2H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,17 (br, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 12H)
4		26%	RMN ¹ H [400 MHz, CDCl ₃]; δ 7,63(s, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,86 (br, 1H), 4,56 (br, 2H), 4,37 (d, J= 5,6Hz, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,50-3,48 (qt, 2H), 2,37-2,29 (m, 12H), 1,26 (t, J= 7,0 Hz, 3H)

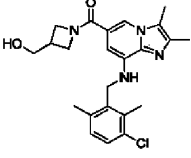
5		35%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,62(s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 7H), 3,60-3,57 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,37-2,34. (m, 12H)
6		85%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,63(D, J= 1,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J= 8,4, 6,8Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,42 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,41-4,28 (m, 4H), 4,37 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 13H)
7		59%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,63(s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,46-5,45 (m, 0,5H), 5,33-5,29 (m, 0,5H), 4,90 (br, 1H), 4,58-4,36 (m, 6H), 2,37-2,34 (m, 12H)
8		84%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,63(D, J= 1,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J= 8,4, 6,8Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,42 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 4,90-4,88 (m, 1H), 4,51 (br, 2H), 4,36 (d, J= 4,0Hz, 2H), 3,95-3,82 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 12H), 1,32 (d, J= 6,8 Hz, 1H)
9		72%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,60(s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,05-7,03. (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,08 (br, 1H), 4,35 (d, J= 4,0 Hz, 2H), 4,15-4,12 (m, 4H), 2,38-2,33 (m, 12H), 2,05 (s, 3H)
10		85%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) ; δ 7,64(D, J= 1,6 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,32 (S, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 4,62-4,40 (m, 4H), 4,37 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 12H)
11		79%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(D, J= 1,6, 1H), 7,64 (dd, J= 8,8, 6,8Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,43 (S, 1H), 4,92 (br, 1H), 4,44-4,01 (m, 4H), 4,37 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 3,84 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 12H)
12		99%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,65(D, J= 1,6 Hz), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,85 (br, 1H), 4,47-3,99 (m, 4H), 4,37 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 3,59 (d, J= 6,4, 2H), 3,0-2,92 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 12H), 2,18 (s, 3H)
13		53%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,65(s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,91 (br, 1H), 4,41-4,37 (m, 6H), 3,93 (d, J= 20,8, 2H), 2,38-2,34 (m, 12H)

14		57%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(s, 1H), 7,11 (dd, J= 8,0, 6,4 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,36 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 4,29-3,85 (m, 4H), 3,47 (d, J= 0,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,34 (d, J= 7,6 Hz, 6H), 1,32 (S, 3H)
15		76%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(D, J= 1,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J= 8,8, 6,8 Hz, 1H), 7,05-7,04 (S, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,67 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 4,36-4,01 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 12H), 1,21 (d, J= 6,4 Hz, 3H)
16		34%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,63(D, J= 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 6,8, 6,4 Hz, 1H), 7,04-7,03 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,90 (br, 1H), 4,37 (d, J= 1,1 Hz, 2H), 4,31-4,11 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 12H), 1,21 (s, 6H)
17		48%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,65(s, 1H), 7,13 (dd, J= 8,4, 6,8Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,41 (S, 1H), 4,93-4,83 (m, 3H), 4,38-4,30 (m, 4H), 3,97-3,92 (m, 1H) , 3,83-3,81 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 13H), 2,14-2,06 (m, 1H)
18		68 %	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(D, J= 1,2Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,39 (m, 2H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,60 (br, 1H), 4,46-4,37 (m, 4H), 4,28 (br, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 12H), 2,25 (S, 3H)
19		74%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,93 (br, 1H), 4,62-4,54 (m, 4H), 4,37 (d, J= 4,0Hz, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 12H)
20		40%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,63(D, J= 0,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J= 8,4, 6,8 Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,91-4,90 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 4H), 4,15-4,09 (m, 2H) , 4,04-3,91 (m, 2H), 3,67 (t, J= 5,8 Hz, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 12H)
21		67%	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD); δ 8,56(s, 1H), 7,20-7,09 (m, 4H), 4,57-3,16 (m, 12H), 2,64-2,42 (m, 12H)
22		98%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,62(s, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,85 (br, 4H), 4,46 (br, 4H) , 4,37 (d, J= 4,4, 2H), 2,38-2,35 (m, 12H)

23		82%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 4,0Hz, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,46 (br, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,44-4,22 (m, 4H), 3,99-3,98 (m, 2H), 2,38-2,37 (m, 9H)
24		38%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,67(D, J= 1,6 Hz, 1H), 7,15 (br, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,15 (S, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 4H), 4,02-4,00 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 9H)
25		81%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) ; δ 7,61(D, J= 1,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J= 8,0, 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8 Hz, 2H), 6,46 (d, J= 1,2, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 4H), 4,25 (br, 1H), 4,02 (br, 1H), 3,84 (S, 3H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,41 (S, 3H), 2,37 (S, 3H), 2,33 (S, 3H)
26		43%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) ; δ 7,62(D, J= 1,2 Hz (1H), 7,17 (t, J= 8,4, 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,75 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,44 (S, 1H), 5,08-5,07 (m, 1H), 4,43-4,42 (m, 3H), 4,26-4,09 (m, 2H), 3,97 (br, 1H), 3,81 (S, 2H), 3,80 (S, 3H), 2,32-2,34 (m, 9H)
27		72%	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD); δ 7,78 (s, 1H), 7,33 (dd, J= 8,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,35 (s, 3H)
28		77%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,67 (d, J= 1,6, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), δ 4,40 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 4,19 (br, 4H), 2,40-2,28 (m, 14H)
29		85%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,67(S, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,12 (S, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 5,27-5,24 (m, 1H), 4,400-4,22 (m, 6H), 2,39-2,38 (m, 9H)
30		71%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,67(D, J=20,4 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,16 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 4,39 (d, J= 5,2, 1H), 4,27 (br, 2H), 3,86-3,68 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,38 (S, 9H), 1,26 (d, J= 6,8 Hz, 3H)

31		68%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,66(S, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,14 (S, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 4,38 (D, J= 4,8Hz, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 2,38 (S, 9H), 1,53 (S, 3H)
32		81%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(S, 1H), 7,12 (dd, J= 8,4, 7,2Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,40 (S, 1H), 4,87 (br, 1H), 4,38-4,37 (m, 2H), 4,30-4,06 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 12H), 1,54 (S, 3H)
33		80%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,67(D, J= 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,17 (d, J= 1,2, 1H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,39 (d, J= 5,2, 2H), 4,22 (br, 2H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,81-3,80 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,38 (S, 9H)
34		43%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,62 (D, J= 1,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 9,6, 2H), 6,40 (d, J= 1,2Hz, 1H), 4,86 (br, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,54-4,53 (m, 2H), 4,31 (.d, J=4,4Hz, 2H), 4,16 (br, 2H), 2,37-2,35 (m, 12H)
35		95%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,63(s, 1H), 6,76 (d, J= 9,6 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,79 (br, 1H), 4,41-4,27 (m, 4H), 4,32 (d, J= 4,4 Hz), 2,43-2,35 (m, 14H)
36		83%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(s, 1H), 6,77 (d, J= 9,6, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,50-5,45 (m, 0,5H), 5,36-5,30 (m, 0,5H), 4,85 (br, 1H), 4,63-4,41 (m, 4H), 4,32 (D, J= 4,0Hz, 2H), 2,38-2,35 (m, 12H)
37		76%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(D, J= 1,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 9,6 Hz, 2H), 6,42 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 4,80 (br, 1H), 4,51-4,32 (m, 4H), 3,97-3,83 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,38-2,35 (m, 12H), 1,32 (d, J= 7,2 Hz, 3H)
38		84%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,61(s, 1H), 6,75 (d, J= 9,6, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,94 (br, 1H), 4,30 (d, J= 4,0Hz, 2H), 4,19-4,09 (m, 4H), 2,36-2,34 (m, 12H), 1,55 (s, 3H)

39		80%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(D, J= 1,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 10 Hz, 2H), 6,42 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 4,83 (br, 1H), 4,53-4,01 (m, 4H), 4,32 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 3,86 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 12H)
40		61%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,65(S, 1H), 6,76 (d, J= 9,6, 2H), 6,42 (S, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,45-3,99 (m, 6H), 3,58 (d, J= 6,4, 2H), 3,40 (S, 3H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 12H)
41		50%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(S, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,42 (S, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,53-4,06 (m, 7H), 2,41-2,29 (m, 14H)
42		99%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(D, J= 1,6 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,89 (br, 1H), 4,37-4,29 (m, 6H), 2,42-2,27 (m, 14H)
43		73%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 0,5H), 5,36-5,31 (m, 0,5H), 4,82-4,87 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 2H), 4,53-4,35 (m, 5H), 2,38-2,27 (m, 12H)
44		73%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,65(D, J= 1,6 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,43 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 4,87 (br, 1H), 4,44-4,00 (m, 4H), 4,35 (d, J= 4,4, 2H), 3,86-3,85 (d, J= 5,6, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 9H), 2,27 (d, J= 2,0 Hz, 3H)
45		73%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(D, J= 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 4H), 4,38 (d, J= 4,4 Hz, 2H), 2,44-2,35 (m, 14H)
46		84%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,64(S, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,40 (S, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,38 (D, J= 4,0Hz, 2H), 4,15 (br, 2H), 2,42-2,35 (m, 12H)
47		90%	RMN ¹ H (400 MHz, CECI ₃); δ 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,50-5,45 (m, 0,5H), 5,36-5,31 (m, 0,5H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,53-4,38 (m, 5H), 2,42-2,35 (m, 12H)

48		75%	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃); δ 7,65(s, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,89-4,87 (m, 1H), 4,44-3,99 (m, 4H), 4,37 (D, J= 4,0 Hz, 2H), 3,84 (d, J= 5,6, 2H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 12H)
----	---	-----	---

Ejemplo de prueba 1: preparación de vesículas gástricas

Las vesículas gástricas utilizadas en el experimento se prepararon separándolas de la mucosa gástrica porcina según un método de centrifugación [Saccomani G, et al., A Nonlectrogenic H⁺ Pump in Plasma Membranes of Hog Stomach, *J Biol Chem.*, 1976, 251 (23), 7690-8]. A continuación, se cuantificó el contenido de proteínas de las vesículas gástricas utilizando un equipo de ácido bicinónico [Smith PK, et al., Measurement of protein using bicinchoninic acid, *Anal Biochem.*, 1985, 150 (1), 76-85].

Ejemplo de prueba 2: Medición de los efectos inhibidora contra la actividad de la bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa)

Los efectos inhibidores de los compuestos contra la actividad de la bomba de protones se calcularon basándose en la actividad de la bomba determinada en presencia de iones K⁺ excluyendo la actividad de la bomba determinada en ausencia de iones K⁺. Los efectos inhibidores contra la actividad de la bomba de protones se midieron en placas de 96 pocillos y todas las reacciones se realizaron con un volumen de reacción de 100 μm a 37°C. Específicamente, se preincubaron 10 μm de valinomicina y se preincubó durante 15 minutos cada concentración de cada compuesto en un tampón de reacción (tampón Tris-Hepes 50 mmol/l, pH 6,4) que contenía vesículas gástricas porcinas. Para los grupos de control negativo y positivo, se añadió DMSO al 1% al tampón, y para los grupos de prueba se añadieron DMSO al 1% y una disolución de cada concentración de cada compuesto. A continuación, se añadieron 0,2 mmol/l de trifosfato de adenosina (ATP) al tampón de reacción y se incubó a 37°C durante 40 minutos. Una vez completada la incubación, se añadió una solución de verde de malaquita al tampón de reacción y se incubó durante 30 minutos, y se midió la cantidad de fosfato inorgánico en el tampón de reacción por colorimetría usando un equipo de ensayo de fosfato de verde de malaquita (Bioassay Systems). Para la colorimetría, se midió la DO (densidad óptica) a 620 nm usando un lector de microplacas [Synergy H4, lector de microplacas multimodo híbrido, BioTek]. El porcentaje de inhibición de la bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa) se determinó basándose en el valor de DO del grupo de control y los valores de DO de diversas concentraciones de los compuestos de prueba, y la Cl₅₀ de cada compuesto de prueba se calculó usando la función logística de 4 parámetros del programa Sigmaplot 8.0. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
1	0,020	16	0,122	34	0,028
2	0,128	17	0,180	35	0,016
3	0,090	18	0,140	36	0,029
4	0,093	19	0,117	37	0,021
5	0,117	20	0,046	38	0,041
6	0,017	21	0,600	39	0,024
7	0,055	22	0,079	40	0,134
8	0,096	23	0,374	41	0,149
9	0,069	27	0,135	42	0,085
10	0,048	28	0,103	43	0,174
11	0,039	29	0,645	44	0,061

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
12	0,065	30	0,271	45	0,081
13	0,119	31	0,662	46	0,163
14	0,104	32	0,187	47	0,624
15	0,072	33	0,143	48	0,102

Como puede verse en la Tabla 2 anterior, los compuestos de la presente divulgación tienen excelentes efectos inhibidores contra la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica.

Ejemplo de prueba 3: Efectos inhibidores contra la lesión del esófago en modelos de esofagitis por reflujo

5 Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente divulgación contra la lesión esofágica en modelos de esofagitis por reflujo se evaluaron según el método de Nakamura [Nakamura K, et al., Effects of sodium polyacrylate (PANA) on acute esophagitis by gastric juice in rats, *Jpn J Pharmacology*, 1982, 32, 445-56].

10 Se dividieron ratas macho Sprague Dawley (SD) (que pesaban 180-210 g) en X grupos (n = 6) y se mantuvieron en ayunas sin agua durante 24 horas. Luego, se administró por vía oral al grupo de control solo 10% de DMSO, 10% de Cremophor EL y 80% de agua, y a los otros grupos se les administró por vía oral 2 mg/kg/2 ml de cada compuesto de prueba junto con 10% de DMSO, 10% de Cremophor EL y 80% de agua. Una hora después de la administración de los excipientes y de cada compuesto, se practicó una incisión en la cavidad abdominal de cada rata bajo anestesia con isoflurano, se ligó el píloro y también se ligó el límite entre la porción anterior y el cuerpo. A las 6 horas después de la ligadura, los animales de prueba se sacrificaron y se extrajo cuidadosamente el esófago que va desde la tiroides hasta la porción cardíaca. Se practicó una incisión en dirección longitudinal en el esófago extraído y se lo extendió para exponer la mucosa y luego se fijó, después de lo cual se midió el área de la lesión esofágica. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

15 Porcentaje (%) de actividad inhibidora de los compuestos de prueba = {(área de lesión esofágica total del grupo de control - área de lesión esofágica del grupo tratado con el compuesto de prueba) / área de lesión esofágica total del grupo de control} × 100.

20

Tabla 3

Ejemplo	ERGE (rata/mpk)	Ejemplo	ERGE (rata/mpk)
1	84,0%	11	97,6%
6	100,0%	33	92,7%
7	100,0%	34	91,4%
8	95,4%	36	98,2%
9	77,2%	39	98,4%

Como puede verse en la Tabla 3 anterior, los compuestos de la presente divulgación tienen fuertes efectos inhibidores contra la lesión esofágica en modelos de esofagitis por reflujo.

Ejemplo de prueba 4: Efectos inhibidores contra la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina en ratas con el píloro ligado

25 Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente divulgación contra la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina se evaluaron utilizando modelos de rata de Shay [Shay H, et al., A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat, *Gastroenterology*, 1945, 5, 43-61].

30 Se dividieron ratas macho Sprague-Dawley (SD) (que pesaban 180-210 g) en X grupos (n = 7) y se mantuvieron en ayunas con solo acceso al agua durante 24 horas. Una hora antes de la ligadura del píloro, se administró al grupo de control por vía oral solo 10% de DMSO, 10% de Cremophor EL y 80% de agua, y a los otros grupos se les administró por vía oral 2 mg/kg/2 ml de cada compuesto junto con 10% de DMSO, 10% de Cremophor EL y 80% de agua. Se practicó una incisión en la cavidad abdominal de cada rata bajo anestesia con isoflurano y se ligó el píloro.

Inmediatamente después de la ligadura, se administró histamina 2HCl por vía subcutánea a cada rata a una dosis de 30 mg/kg/10 ml. A las 3 horas después de la ligadura, los animales de prueba se sacrificaron y se extrajo el contenido gástrico. El contenido gástrico extraído se centrifugó a 3.000×g durante 10 minutos y se recogió el sobrenadante para obtener jugo gástrico. A continuación, se determinó la acidez del jugo gástrico en función del volumen de (ueq/ml) de NaOH 0,1 N requerido para la titulación automática del jugo gástrico a pH 7,0, y la acidez del jugo gástrico se multiplicó por la cantidad del jugo gástrico para determinar la producción total de ácido. Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Porcentaje (%) de actividad inhibidora de los compuestos de prueba = $\{(producción\ de\ ácido\ total\ en\ el\ grupo\ de\ control - producción\ de\ ácido\ total\ en\ el\ grupo\ tratado\ con\ el\ compuesto\ de\ prueba) / producción\ de\ ácido\ total\ en\ el\ grupo\ de\ control\} \times 100$.

Tabla 4

Ejemplo	Producción de ácido (rata/2 mpk)
1	71%
6	94%
7	91%
11	78%

Como puede verse en la Tabla 4 anterior, los compuestos de la presente divulgación tienen fuertes actividades inhibidoras contra la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina en ratas con el píloro ligado.

Ejemplo de prueba 5: Inhibición de la secreción de ácido en ratas perfundidas por luz

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente divulgación contra la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina en modelos de rata perfundidos por luz se evaluaron utilizando el método de Ghosh y Schild [Ghosh MN, et al., Continuous recording of acid gastric secretion in the rat, *Br J Pharmacol Chemother.*, 1958, 13 (1), 54-61].

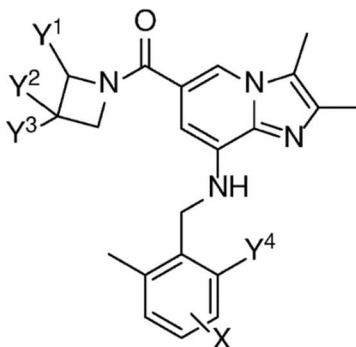
Se dividieron ratas macho Sprague-Dawley (SD) (que pesaban 250-300 g) en X grupos (n = 4) y se mantuvieron en ayunas con solo acceso al agua durante 24 horas. Se anestesió a cada una de las ratas mediante la administración intraabdominal de uretano (1,2 g/kg), y luego se practicó una incisión en la cavidad abdominal y se ligó el límite entre la parte anterior y el cuerpo. Se insertó un tubo de silicona entre el estómago y el esófago para que se perfundiera la solución salina (pH 5,0). Además, se insertó un tubo de silicona entre el píloro y el duodeno para que saliera el perfundido que pasaba por el estómago. Luego, se infundió histamina 2HCl (8 mg/kg) a través de la vena yugular para estabilizar el pH gástrico. Después de la estabilización del pH, se administró al grupo de control por vía intravenosa solo 10% de DMSO, 10% de Cremophor EL y 80% de agua, y a los otros grupos se les administró por vía intravenosa 2 mg/kg/2 ml de cada compuesto junto con 10% de DMSO, 10% Cremophor EL y 80% agua. Después de la administración del fármaco, se recogió el perfundido a intervalos de 10 minutos durante 5 horas y se midió el pH del mismo. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Como puede verse en la Figura 1, los compuestos de la presente divulgación tienen actividades inhibidoras fuertes y duraderas contra la secreción de ácido gástrico estimulada por histamina en ratas perfundidas por luz.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de imidazo[1,2-a]piridina representado por la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula 1



en donde

5 Y¹, Y² y Y³ son cada uno independientemente H, halógeno, un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada sin sustituir o sustituido con R¹ o hidroxilo;

R¹ es hidroxilo;

Y⁴ es H, alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o alcoxi C₁-C₆; y

X es H o halógeno.

10 2. El derivado de imidazo[1,2-a]piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 en donde

Y¹ es H o alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada sustituido con R¹;

Y² y Y³ son cada uno independientemente H, F, Cl, un alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada sin sustituir o sustituido con R¹ o hidroxilo;

15 R¹ es hidroxilo;

Y⁴ es H, alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada, o alcoxi C₁-C₃; y

X es H, F o Cl.

3. El derivado de imidazo[1,2-a]piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2 en donde

20 Y¹ es H;

Y² y Y³ son cada uno independientemente H, F, Cl, un alquilo C₁-C₂ de cadena lineal o ramificada sin sustituir o sustituido con R¹ o hidroxilo;

R¹ es hidroxilo;

Y⁴ es H o alquilo C₁-C₂ de cadena lineal o ramificada; y

25 X es H o F.

4. El derivado de imidazo[1,2-a]piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3 en donde

Y¹ es H;

Y² y Y³ son cada uno independientemente H, F, metilo, hidroximetilo o hidroxilo;

30 Y⁴ es H o metilo; y

X es H o F.

5. El derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 en donde el derivado representado por la fórmula 1 se selecciona del grupo constituido por los siguientes compuestos:

- 1) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;
- 6) acetidin-1-il{8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}metanona;
- 5 7) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-fluoroacetidin-1-il)metanona;
- 8) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-metilacetidin-1-il)metanona;
- 9) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metanona;
- 11) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}[3-(hidroximetil)acetidin-1-il]metanona;
- 17) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}[2-(hidroximetil)acetidin-1-il]metanona;
- 10 20) {8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}[3-(2-hidroxi-etil)acetidin-1-il]metanona;
- 23) {2,3-dimetil-8-[(2-metilbencil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;
- 24) {8-[(5-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;
- 25) (3-hidroxiacetidin-1-il) {8-[(2-metoxi-6-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}metanona;
- 15 26) [3-(hidroximetil)acetidin-1-il]{8-[(2-metoxi-6-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}metanona;
- 27) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;
- 28) acetidin-1-il{8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}metanona;
- 29) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-fluoroacetidin-1-il)metanona;
- 30) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-metilacetidin-1-il)metanona;
- 20 31) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metanona;
- 33) {8-[(4-fluoro-2-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-(hidroximetil)acetidin-1-il)metanona;
- 34) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;
- 25 35) acetidin-1-il{8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}metanona;
- 36) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-fluoroacetidin-1-il)metanona;
- 37) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-metilacetidin-1-il)metanona;
- 38) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metanona;
- 30 39) {8-[(4-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}[3-(hidroximetil)acetidin-1-il]metanona;
- 41) {8-[(3-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;
- 42) acetidin-1-il{8-[(3-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}metanona;
- 43) {8-[(3-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-fluoroacetidin-1-il)metanona;
- 35 44) {8-[(3-fluoro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}[3-(hidroximetil)acetidin-1-il]metanona;
- 45) acetidin-1-il{8-[(3-cloro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}metanona;
- 46) {8-[(3-cloro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;
- 47) {8-[(3-cloro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}(3-fluoroacetidin-1-il)metanona; y

48) {8-[(3-cloro-2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]metanona.

6. Una composición farmacéutica, conteniendo la composición, como ingrediente activo, un derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad causada por una secreción excesiva de ácido gástrico.

8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7 en donde la enfermedad causada por la secreción excesiva de ácido gástrico es una enfermedad inflamatoria gastrointestinal o una enfermedad relacionada con el ácido gástrico.

9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8 en donde la enfermedad inflamatoria gastrointestinal o la enfermedad relacionada con el ácido gástrico se selecciona del grupo constituido por úlcera péptica, úlcera gástrica y duodenal, úlcera inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), infección por *Helicobacter pylori*, indigestión funcional, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE).

10. Un derivado de imidazo[1,2-*a*]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como medicamento.

[Fig. 1]

